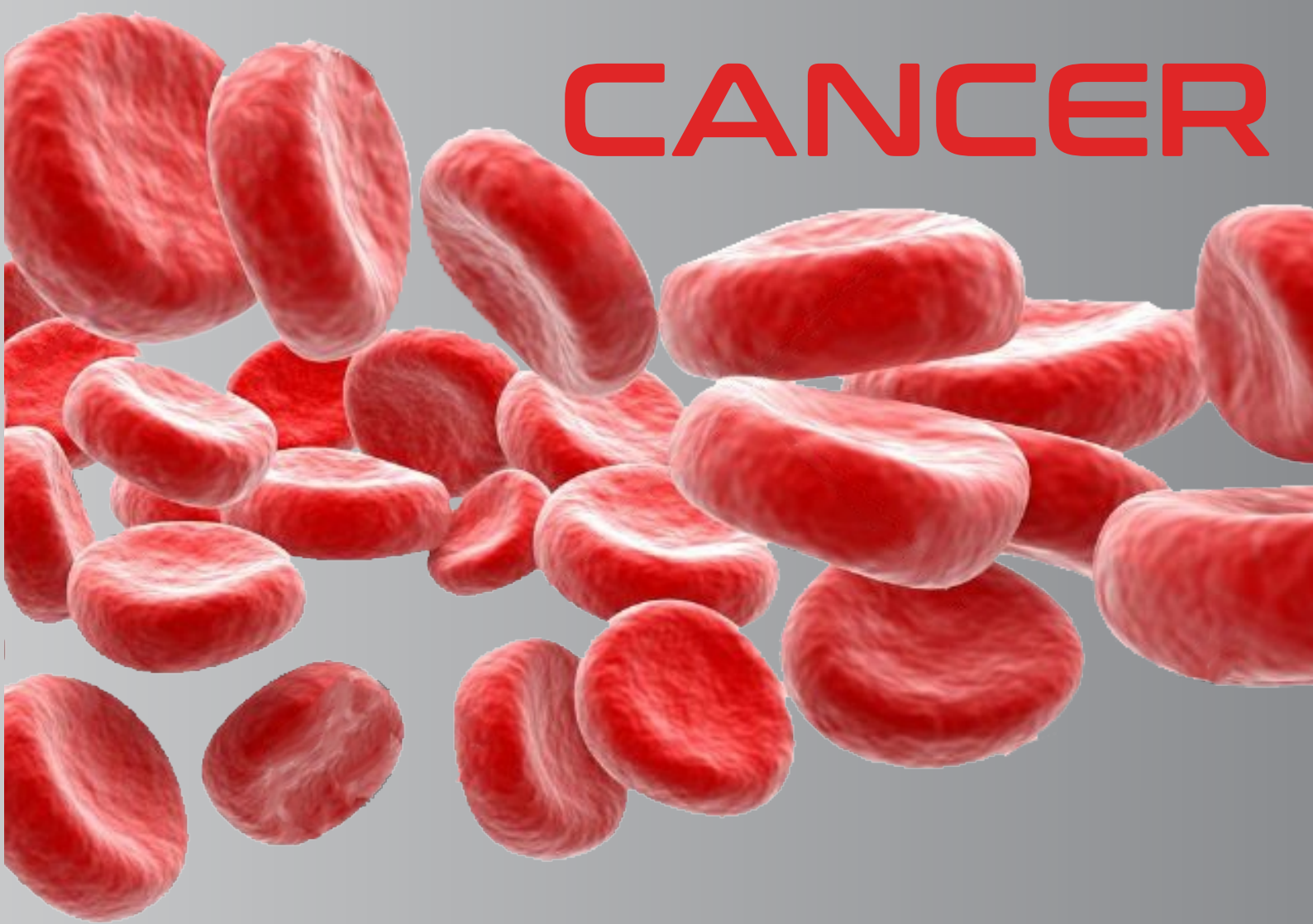


ARMENIAN JOURNAL OF BLOOD AND CANCER



ARMENIAN JOURNAL OF BLOOD AND CANCER

Editor-in-Chief

S.S.Daghbashyan, MD, PhD, DSci, Prof.

Assistant Editor

P.A.Ghazaryan, PhD, DSci, Prof.

Secretary-in-Chief

A.A.Pepanyan, PhD, arminepepanyan@gmail.com

Editorial Board

K.G.Adamyan, MD, PhD, DSci, Prof. (Mem. NAS RA),
M.A.Davtyan, PhD, DSci, Prof. (Mem. NAS RA),
H.M.Galstyan, MD, PhD, DSci, Prof. (Corr. Mem. NAS RA),
V.P.Hakobyan, MD, PhD, DSci, Prof. (Mem. NAS RA),
R.M.Harutyunyan, PhD, DSci, Prof. (Corr. Mem. NAS RA)

Editorial Advisory Council

R.A.Abrahamyan, MD, PhD, DSci, Prof. (Corr. Mem. NAS RA),
M.I.Aghajyanov, PhD, DSci, Prof., Ye.S.Amirkhanyan, MD, PhD,
S.S.Gambarov, MD, PhD, DSci, Prof., G.A.Gevorkyan, PhD, DSci, Prof.,
E.S.Gevorkyan, PhD, DSci, Prof., (Corr. Mem. NAS RA), H.L.Ghazinyan, MD, PhD,
A.A.Grigoryan, MD, E.H.Grigoryan, PhD, DSci, Prof., S.V.Hambardzumyan, MD, PhD, DSci,
D.N.Khudaverdyan, MD, PhD, DSci, Prof., N.A.Melkikyan, MD, PhD,
A.M.Minasyan, MD, PhD, DSci, Prof., L.B.Muradyan, MD, PhD,
L.S.Sahakyan, PhD, E.S.Sekoyan, MD, PhD, DSci, Prof.,
A.H.Trchunyan, PhD, DSci, Prof. (Corr. Mem. NAS RA),
A.H.Voskanyan, MD, PhD, G.A.Yeganyan, MD, PhD, DSci, Prof.,
A.R.Yeremyants, MD, PhD, P.Zelveyan, MD, PhD,
A.V.Zilfyan, MD, PhD, DSci, Prof.

International Editorial Advisory Council

M.Abashidze, MD, PhD, DSci, Prof. (Georgia),
D.Bakchovadinov, MD, PhD, DSci, Prof. (Tajikistan),
J.Kiladjian, MD, PhD (France), M.Heisel Kurth, MD, PhD (USA),
N.Key, MD, PhD (USA), A.Melikyan, MD, PhD, DSci, Prof. (Russia),
L.Papayan, MD, PhD (Russia), E.V.Roytman, MD, PhD, DSci, Prof. (Russia),
A.Vorobyov, MD, PhD, DSci, Prof. (Russia), G.Yosava, MD, PhD (Georgia)

Computer Design

V.A.Poghosyan, A.S.Sahakyan

Editor: "Center of Haematology after prof. R.Yeolyan" CJSCo.

Address: str. 7 H.Nersisyan, Yerevan, Armenia, 0014

Phone +374 10 283890

E-mail: armbjournal@gmail.com

Web site: <http://journal.blood.am>

Certificate N 01A016108, date of issue 14.08.1995.

In charge of edition: S.S.Daghbashyan.

Circulation: 200. Capacity: 60 pages.

ARMENIAN JOURNAL OF BLOOD AND CANCER

Գլխավոր խմբագիր

Ս.Ս.Դադբաշյան (բ.գ.դ., պրոֆ.)

Գլխավոր խմբագրի տեղակալ

Պ.Ա.Ղազարյան (կ.գ.դ., պրոֆ.)

Պատասխանատու քարտուղար

Ա.Ա.Պետրոսյան (կ.գ.թ., դոց.) arminepepanyan@gmail.com

Խմբագրական կոլեգիա

Կ.Գ.Ադամյան (բ.գ.դ., պրոֆ., ՀՀ ԳԱԱ ակադ.),

Հ.Ս.Գալստյան (բ.գ.դ., պրոֆ., ՀՀ ԳԱԱ թղթ. անդ.),

Մ.Ա.Դավթյան (կ.գ.դ., պրոֆ., ՀՀ ԳԱԱ ակադ.),

Վ.Պ.Հակոբյան (բ.գ.դ., պրոֆ., ՀՀ ԳԱԱ ակադ.),

Ռ.Մ.Հարությունյան (կ.գ.դ., պրոֆ., ՀՀ ԳԱԱ թղթ. անդ.)

Խմբագրական խորհուրդ

Ռ.Ա.Աբրահամյան (բ.գ.դ., պրոֆ., ՀՀ ԳԱԱ թղթ. անդ.),

Մ.Ի.Աղաջանով (կ.գ.դ., պրոֆ.), Ե.Ս.Ամիրխանյան (բ.գ.թ.),

Գ.Ա.Գևորգյան (կ.գ.դ., պրոֆ.), Ե.Ս.Գևորգյան (կ.գ.դ., պրոֆ., ՀՀ ԳԱԱ թղթ. անդ.),

Ա.Ա.Գրիգորյան, Ե.Գ.Գրիգորյան (բ.գ.դ., պրոֆ.),

Գ.Ա.Եգանյան (բ.գ.դ., պրոֆ.), Ա.Ռ.Երեմյանց (բ.գ.թ., դոց.),

Պ.Ա.Չելվեյան (բ.գ.թ., դոց.), Ա.Վ.Չիլիջյան (բ.գ.դ., պրոֆ.),

Ա.Հ.Թռչունյան (կ.գ.դ., պրոֆ., ՀՀ ԳԱԱ թղթ. անդ.),

Դ.Ն.Խուրդավերդյան (բ.գ.թ., պրոֆ.), Ս.Վ.Համբարձումյան (բ.գ.դ., դոց.),

Հ.Լ.Ղազարյան (բ.գ.թ., դոց.), Ս.Ս.Ղամբարով (բ.գ.դ., պրոֆ.),

Ն.Ա.Մեղիկյան (բ.գ.թ.), Ա.Մ.Մինասյան (բ.գ.դ., պրոֆ.),

Լ.Բ.Մուրադյան (բ.գ.թ., դոց.), Ա.Հ.Ոսկանյան (բ.գ.թ., դոց.),

Լ.Ս.Սահակյան (կ.գ.թ.), Ե.Ս.Սեկոյան (բ.գ.դ., պրոֆ.)

Միջազգային խմբագրական խորհուրդ

Մ.Աբաշիձե, MD, PhD (Վրաստան), Դ.Բախովադինով, MD, PhD (Տաջիկստան),

Ջ.Զիլաջայն, MD, PhD (Ֆրանսիա), Ա.Լ.Մելիքյան, MD, PhD (ՌԴ, Մոսկվա),

Գ.Յոսավա, MD, PhD (Վրաստան), Լ.Պ.Պապայան, MD, PhD (ՌԴ, Ս-Պ),

Ե.Ռ.Ռոյտման, MD, PhD (ՌԴ, Ս-Պ), Ա.Ի.Վորոբյով, MD, PhD (ՌԴ, Մոսկվա),

Ն.Զեյ Մ., MD, PhD (ԱՄՆ), Մ.Հեյդել Զուրտ, MD, PhD (ԱՄՆ)

Համակարգչային ձևավորում

Վ.Ա.Պողոսյան, Ա.Ս.Սահակյան

Լրատվական գործունեություն իրականացնող՝

ՀՀ ԱՆ «Պրոֆ. Ռ.Հ.Յոյանի անվան Արյունաբանական կենտրոն» ՓԲԸ:

Հասցե՝ ՀՀ ք. Երևան 0014, Հ.Ներսիսյան 7

Հեռ.՝ +374 10 283890

Էլ փոստ.՝ armbjournal@gmail.com

Կայք՝ <http://journal.blood.am>

Վկայականի համարը՝ 01Ա016108, տրված՝ 14.08.1995:

Համարի թողարկման պատասխանատու՝ Ս.Ս.Դադբաշյան:

Տպաքանակը՝ 200: Ծավալը՝ 60 էջ:

ARMENIAN JOURNAL OF BLOOD AND CANCER

Главный редактор

С.С.Дагбашян (д.м.н., проф.)

Заместитель главного редактора

П.А.Казарян (д.б.н., проф.)

Ответственный секретарь

А.А.Пепанян (к.б.н., доц.) arminepepanyan@gmail.com

Редакционная коллегия

К.Г.Адамян (д.м.н., проф., акад. НАН РА), В.П.Акопян (д.м.н., проф., акад. НАН РА),
Р.М.Арутюнян (д.б.н., проф., чл.-корр. НАН РА), А.М.Галстян (д.м.н., проф., чл.-корр. НАН РА),
М.А.Давтян (д.б.н., проф., акад. НАН РА)

Редакционный совет

Р.А.Абрамян (д.м.н., проф., чл.-корр. НАН РА),
М.И.Агаджанов (д.б.н., проф.), Е.С.Амирханян (к.м.н.),
С.В.Амбарцумян (д.м.н., доц.), А.Г.Восканян (к.м.н., доц.),
С.С.Гамбаров (д.м.н., проф.), Г.А.Геворкян (д.б.н., проф.),
Э.С.Геворкян (д.б.н., проф., чл.-корр. НАН РА),
А.А.Григорян, Э.Г.Григорян (д.м.н., проф.),
Г.А.Еганян (д.м.н., проф.), А.Р.Еремянц (к.м.н., доц.),
П.А.Зелвеян (к.м.н., доц.), А.В.Зильфян (д.м.н., проф.),
А.Л.Казинян (к.м.н., доц.), Н.А.Мелкикян (к.м.н.),
А.М. Минасян (д.м.н., проф.), Л.Б.Мурадян (к.м.н., доц.),
Л.С.Саакян (к.б.н.), Э.С.Секоян (д.м.н., проф.),
А.А.Трчунян (д.б.н., проф., чл.-корр. НАН РА),
Д.Н.Худавердян (д.м.н., проф.)

Международный редакционный совет

М.Абашидзе, MD, PhD (Грузия), Д.Баховадинов, MD, PhD (Таджикистан),
А.И.Воробьев, MD, PhD (РФ, Москва), Н.Кей, MD, PhD (США),
М.Гейзл Курт, MD, PhD (США), Г.Иосава, MD, PhD (Грузия),
Ж.Киладжян, MD, PhD (Франция), А.Л.Меликян, MD, PhD (РФ, Москва),
Л.П.Папаян, MD, PhD (РФ, С.-Петербург), Е.В.Ройтман, MD, PhD (РФ, С.-Петербург)

Компьютерное оформление

В.А.Погосян, А.С.Саакян

Учредитель: АОЗТ "Гематологический центр им. проф. Р.О. Еоляна"

Адрес: 0014, ул. Г.Нерсисяна 7, Ереван, Армения

Тел.: +374 10 283890

Эл. почта: armbjournal@gmail.com

Сайт: <http://journal.blood.am>

Номер свидетельства: 01 А 016108 от 14.08.1995.

Подписано в печать: 24.06.2016.

Сдано в набор: 30.06.2016.

Ответственный за номер: С.С.Дагбашян.

Тираж 200 экземпляров. Объем 60 стр.

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения автора.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

СОДЕРЖАНИЕ

1. НОВОЕ В ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ СЕПСИСА	
С.С.Дагбашян, А.У.Асоян	5
2. ՍՈՒՐ ԼԵՅՉՈՉՆԵՐԻ ԻՍՈՒՆԱՖԵՆՈՏԻՊԱՎՈՐՈՒՄԸ ՀՈՍՔԱՅԻՆ ՑԻՏՈՄԵՏՐԻԱՅԻ ԵՂԱՆԱԿՈՎ	
Ս.Ս.Դադբաշյան, Ա.Հ.Այվազ, Հ.Ա.Դադայան, Ա.Ա.Պեպանյան, Ա.Հ.Չաքարյան, Ն.Ա.Մելքիկյան	13
3. ADMINISTRATION OF ELTROMBOPAG IN PATIENTS WITH HCV-ASSOCIATED THROMBOCYTOPENIA	
D.Danilov, I.Karpov	19
4. ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ	
Н.К.Саркисянц	23
5. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АМИЛОИДНОГО ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА ПРИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ	
Л.Х.Хачатрян, Л.Г.Симонян	32
6. ՀԵՄՈՖԻԼԻԱՅԻ ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ՀԵՄՈՍԱՏԻՎ ԲՈՒԺՈՒՄԸ	
Հ.Ս.Խաչատրյան	35
7. ՎԵՐԱԿԱԳՆՈՂԱԿԱՆ ԲՈՒԺՄԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՎԵՏՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀԵՄՈՖԻԼԻԱՅՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ	
Ս.Ս.Դադբաշյան, Ա.Հ.Հարությունյան, Հ.Ս.Խաչատրյան	39
8. HISTOPATHOLOGICAL EVALUATION OF WOUND HEALING PROPERTY OF DERMAFEN CREAM ON EXPERIMENTAL THERMAL SKIN TISSUE BURN	
S.A.Buloyan, H.V.Gasparyan	43
9. ՄՈՒԼԵՍԱՆԻ ԹԱՂԱՆԹԱԿԱՅՈՒՆԱՑՆՈՂ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀԵՂԱՏՈՑԻՏՆԵՐՈՒՄ ԷԹԱՆՈՒՎ ՍՈՒՐ ԹՈՒՆԱՎՈՐՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ	
Ա.Ս.Մարկոսյան	49
10. РОЛЬ АКТИВНОГО КИСЛОРОДА В РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА ФОСФОЛИПИДОВ ПРИ НЕКОТОРЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ	
А.П.Казарян, Р.М.Симонян	55

УДК 616.94+616.157

НОВОЕ В ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ СЕПСИСА**С.С.Дагбашян, А.У.Асоян***Гематологический центр имени проф. Р.Еоляна МЗ РА, Ереван*

Среди всех известных лабораторных показателей, входящих в комплекс исследований сепсиса, пресепсин проявляет себя как наиболее специфичный и чувствительный маркер, который коррелирует с тяжестью заболевания и прогнозирует его исход. Повышение уровня пресепсина регистрируется уже до манифестации клинических симптомов сепсиса. В зависимости от состояния больного, концентрация пресепсина меняется в течение короткого промежутка времени и нормализуется только в случае полного выздоровления. Пресепсин информативен для дифференциального диагноза инфекционной и неинфекционной природы сепсиса, но не специфичен для дифференцирования сепсиса грибковой и бактериальной этиологии, в случае которых необходимо дополнительное проведение LAL-тестов. Для мониторинга течения сепсиса и эффективности проводимой терапии можно использовать С-реактивный белок, липопротеин-связывающий белок, а при нейтропении, септическом шоке – и прокальцитонин.

Для определения стадии и тяжести заболевания необходимо проведение комплексного исследования, при котором LAL-тесты дают информацию о природе патогена, повышение уровня пресепсина – об активации фагоцитоза, повышение уровня С-реактивного белка, интерлейкинов, фактора некроза опухоли – о воспалении, а прокальцитонина – о развитии полиорганной недостаточности.

Ключевые слова: *сепсис, диагностика, пресепсин, прокальцитонин, С-реактивный белок, липополисахарид-связывающий белок, LAL-тесты*

Сепсис – одна из глобальных проблем здравоохранения. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что частота сепсиса в Европе и Австралии, составляет 50-100 случаев/100000 населения, а в США – 300 случаев/100000, из которых 30% заканчиваются смертельным исходом. Несмотря на совершенствование лабораторных технологий, ужесточение санитарно-гигиенических норм, применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия, отмечается ежегодное учащение случаев сепсиса на 8,7% [1, 2, 6]. Наиболее частым возбудителем сепсиса остаются грамположительные бактерии (в 54% случаев), однако растет и этиологическая роль грибов.

Сепсис – неспецифическое инфекционное заболевание, возникающее в условиях постоянного или периодического поступления из очага инфекции в циркулирующую кровь микроорганизмов, их токсинов, характеризующееся синдромом системного воспалительного ответа, ведущего к развитию инфекционной гипоперфузии, дисфункции органов, полиорганной недостаточности, гипотензии (тяжелый сепсис, септический шок) вследствие неспособности иммунной системы организма локализовать инфекцию. В этих условиях применение неэффективной антибиотикотерапии приводит к еще большему снижению иммунитета, антибиотикорезистентности и усугублению септического процесса. И, наоборот, своевременная

терапия в течение первого часа после развития гипотензии связана с выживаемостью в 79,9% случаев. Каждый час задержки лечения в течение первых 6 часов снижает выживаемость на 7,6 % [2].

Известно, что даже при подозрении на развитие септического процесса, обязательно проведение микробиологического анализа, на основании которого ставится окончательный диагноз [3]. Но данное исследование, в силу естественных причин, требует определенного времени (3-7 дней) для роста микроорганизмов, что может пагубно отразиться на состоянии больного. Дополнительные трудности создает и тот факт, что идентифицировать патоген удается приблизительно у 50% пациентов с сепсисом. Из-за применения антибиотиков, предшествовавшего взятию крови, гемокультура часто дает ложноотрицательный результат.

В связи с этим, для снижения летальности, связанной с сепсисом, необходим поиск объективных лабораторных биомаркеров, обеспечивающих раннюю диагностику развивающейся воспалительной реакции, отражающих степень тяжести процесса и позволяющих оценить эффективность проводимой терапии.

Наиболее точным методом в определении инфекционного агента можно считать метод ПЦР, который позволяет обнаружить даже единичные микроорганизмы в течение 6 часов. Однако, для проведения ПЦР необходимы определенные условия,

которые не всегда возможно обеспечить в рутинной клинической практике [3].

В комплекс лабораторных исследований сепсиса входят также синтезируемые в печени белки острой фазы (БОФ), среди которых наиболее распространенным является С-реактивный белок (СРБ). СРБ сыворотки крови относится к семейству белков пентраксинов, состоящих из 5 одинаковых субъединиц, нековалентно связанных между собой и имеющих два «кармана»: один в присутствии ионов Са связывается гидрофобным компонентом клеточных мембран микроорганизмов, другой – с C1q участком комплемента. СРБ связывается с Fc-рецепторами, активизирующими антителозависимый фагоцитоз или клеточно-опосредованную цитотоксичность для уничтожения определенных антигенов, микроорганизмов или инфицированных клеток [9]. Являясь одним из ключевых компонентов гуморального врожденного иммунитета, СРБ обеспечивает связь между врожденной и адаптивной иммунными системами. В настоящее время обнаружена также новая мономерная форма СРБ (мСРБ), принимающая участие в активации агрегации тромбоцитов, секреции серотонина, высвобождении интерлейкинов и метаболизме арахидоновой кислоты. С помощью моноклональных антител антигены мСРБ были обнаружены на поверхности лимфоцитов крови человека, киллерных клеток, В-клеток и др. Литературные данные свидетельствуют о том, что в культуре эндотелиальных клеток артерий человека именно мСРБ вызывает быстрое повышение концентрации компонентов воспалительного ответа. Предполагается, что для индукции провоспалительного процесса необходим переход пентамерной формы СРБ в мономерную.

В целом, синтез БОФ включается и регулируется целым рядом медиаторов, среди которых – цитокины, анафилоксины и глюкокортикоиды. Обнаружено, что промотор гена СРБ содержит регуляторные последовательности, взаимодействующие с ИЛ-1 и ИЛ-6 [1, 3, 9]. Некоторые из этих медиаторов выделяют непосредственно в очаге воспаления активированные макрофаги, лимфоциты и другие клетки. При воспалении цитокины являются первичными активаторами определенных генов, а глюкокортикоиды и факторы роста – модуляторами их действия.

Необходимо отметить, что БОФ являются более удобными маркерами воспаления по сравнению со скоростью оседания эритроцитов (СОЭ), подсчетом количества лейкоцитов и сдвигом

лейкоцитарной формулы в связи с высокой корреляцией их концентрации в крови с тяжестью и стадией заболевания. Именно поэтому БОФ применяются для мониторинга течения заболеваний и контроля эффективности лечения. В то же время дифференциальная диагностическая значимость этих тестов, в силу их неспецифичности, весьма ограничена [1, 3, 9].

В свете вышеизложенного можно констатировать, что СРБ является наиболее специфичным и чувствительным из доступных лабораторных тестов воспаления и некроза. Синтез СРБ начинает увеличиваться через 4-6 часов после повреждения тканей, а через 12-24 часа уровень белка в крови многократно возрастает. Важное дифференциальное значение имеет наличие зависимости степени повышения СРБ от причины, тяжести воспалительного процесса и динамики клинических проявлений. Так, при вирусных инфекциях, метастазировании опухолей, вялотекущих хронических и некоторых системных ревматических заболеваниях концентрация СРБ повышается до 10-30 мг/л, а при обострении некоторых хронических воспалительных заболеваний (например, ревматоидного артрита), повреждении тканей (хирургические операции, острый инфаркт миокарда) – до 40-100 мг/л. Надо отметить, что бактериальная инфекция сопровождается самыми высокими уровнями СРБ (100 мг/л и выше). При тяжелых генерализованных инфекциях, ожогах, сепсисе уровень СРБ достигает 300 мг/л и более. Он может использоваться при выборе и мониторинге антибактериальной терапии. Так, при эффективной терапии сепсиса концентрация СРБ снижается уже на следующий день, в обратном случае является показанием изменения тактики лечения.

При сепсисе наиболее сложной группой для установления диагноза являются новорожденные и больные с нейтропенией, у которых СРБ информативен. Так, выявление даже незначительного повышения концентраций СРБ (более 12 мг/л у новорожденных и более 10 мг/л – у взрослого пациента с нейтропенией) является безусловным основанием для начала антибиотикотерапии. Иногда при нейтропении значение СРБ может оказаться единственным объективным указанием на наличие бактериальной инфекции. При стратификации риска сепсиса и его мониторинге определенные сложности возникают у больных со стабильной ишемической болезнью, так как уровень СРБ может существенно варьировать независимо от тяжести септического

процесса. В связи с этим для более точного определения базового уровня СРБ (в диапазонах 0,05-1 мг/л) в последнее время используется метод определения высокочувствительного hsСРБ с помощью иммобилизации антител к СРБ, на частицах латекса, который обнаруживается и у здоровых людей (1 мг/л) [16]. Полагают, что незначительное повышение hsСРБ (кроме вышеупомянутых случаев) не обязательно свидетельствует о наличии воспалительного процесса, но прогнозирует риск развития сосудистых осложнений, имеющих место при сепсисе. Например, является более информативным тестом атерогенности, чем холестерин. Повышение СРБ неинфекционного генеза наблюдается и при стенокардии (в 20 % и 70 % случаев при стабильной и нестабильной стенокардии соответственно).

Для диагностики и мониторинга течения сепсиса целесообразно следить за изменением концентрации не только СРБ, но и уровней более медленно реагирующих БОФ – кислого α -гликопротеида (орозомукоида) и К-ингибитора протеиназ, а также негативных БОФ, таких как альбумин, трансферрин, предоставляющих дополнительные сведения о состоянии больного.

Таким образом, СРБ, является легкодоступным, экономичным лабораторным тестом, который при сепсисе может использоваться для мониторинга и контроля эффективности лечения противомикробной терапии, а в комплексе с другими биохимическими и иммунологическими показателями – имеет диагностическое значение.

Другим острофазным белком, включенным в комплекс лабораторных исследований сепсиса, является липополисахарид-связывающий белок (ЛСБ) [18]. Он обеспечивает перенос попавших в кровь липополисахаридов (ЛПС) на поверхностный антиген мононуклеарных клеток mCD14. ЛСБ имеет сродство к большому спектру инфицирующих агентов, таких как компоненты клеточной стенки грамположительных, грамотрицательных бактерий, микобактерий, спирохет, микоплазм, грибов (липотехойевые кислоты, пептидогликаны, липопротеины, липоманнаны, гликолипиды и липопротеиды, глюканы) [3, 18].

Содержание ЛСБ в сыворотке крови в норме составляет 5-10 мг/л и может значительно возрасти (в 10 раз) при травмах, синдроме системной воспалительной реакции (ССВР), сепсисе. Показано, что ЛСБ, в отличие от ИЛ-6 и прокальцитонина (ПКТ), является более информативным маркером сепсиса

у новорожденных и детей. Причем одновременное определение указанных показателей обеспечивает более точную диагностику сепсиса по сравнению с использованием только ПКТ. В то же время доказано, что использование только ЛСБ для дифференциальной диагностики ССВР и сепсиса недостаточно.

ПКТ – полипептид, в норме синтезируемый С-клетками щитовидной железы и являющийся предшественником кальцитонина [1, 12]. Циркулирующая в крови молекула, в отличие от внутриклеточного ПКТ, укорочена на 2 аминокислотных остатка. При развитии системной бактериальной инфекции или стимуляции эндотоксином, провоспалительными цитокинами (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α), индуцируется синтез ПКТ не в щитовидной железе, а уже в других органах (в печени, почках, адипоцитах и мышцах) разными типами клеток (моноциты, паренхимальные клетки). Тем не менее, у пациентов, перенесших тиреоэктомию, при тяжелых бактериальных инфекциях отмечаются высокие уровни ПКТ. Повышение уровня ПКТ наступает через короткое время после пикового уровня цитокинов (через 6-48 ч), параллельно с активацией острой фазы воспаления и связано с утяжелением процесса. В опытах на животных было показано, что введение анти-ПКТ антисыворотки значительно повышало выживаемость инфицированных животных. Инъекция здоровым хомякам препарата человеческого ПКТ не приводила к заметным негативным последствиям, но у животных с сепсисом ПКТ повышал смертность в 2 раза. Предполагается, что иммунонейтрализация ПКТ с помощью специфических иммуноглобулинов может быть средством терапии сепсиса [1, 3].

В случае бактериальной инфекции подъем (более чем в 1000 раз) концентрации ПКТ в крови выражен более значительно по сравнению с инфекциями грибковой или вирусной этиологии. Этот факт можно использовать в сочетании с другими показателями для дифференциальной диагностики. Также может помочь при дифференциации природы шока, например септического от шока геморрагического или панкреатогенного характера. Очень важно, что у пациентов с агранулоцитозом при септическом шоке наблюдается повышение уровня ПКТ и даже превышает таковое при нормальном количестве лейкоцитов. В тоже время существует ряд проблем, в случае которых диагноз сепсиса с уверенностью поставить нельзя и рекомендуется повторное измерение через 6-24 ч. Так, при неинфекционных

системных воспалительных процессах, локальных бактериальных инфекциях без системных проявлений и при тяжелых вирусных инфекциях показатели ПКТ находятся в «серой зоне» неопределенности. Не специфическое по отношению к инфекции повышение уровня ПКТ может регистрироваться при состояниях, связанных с массовым повреждением тканей, таких как хирургия, ожоги, травмы и у новорожденных в первые 48 ч жизни. Для оперативного мониторинга течения сепсиса препятствием становится большое время полужизни ПКТ (22-35 ч). Понижение ПКТ до нормальных величин при отсутствии сепсиса регистрируется только на 3-5 сутки, до этого уверенно подтвердить или исключить сепсис на основе анализа только ПКТ весьма проблематично [4]. Кроме того, сывороточные уровни ПКТ не коррелируют с тяжестью сепсиса или со смертностью. На ранних стадиях развития системной инфекции, пока она имеет еще локальный характер, уровень ПКТ низкий, или повышен незначительно и находится в «серой зоне». При развитии сепсиса повышение ПКТ происходит со значительной задержкой и не отражает динамику сепсиса в реальном времени. Уровень ПКТ указывает больше на угнетение адаптивного воспаления, сопровождаемого развитием полиорганной недостаточности и тяжелого сепсиса, септического шока, чем на воспаление [1, 4, 12].

В целом, основная проблема, связанная с ПКТ – его диагностическая неопределенность в начальном периоде развития сепсиса. Но, несмотря на это, в сочетании с другими показателями, ПКТ может быть использован при мониторинге и постановке диагноза сепсиса. Прогностическое значение имеет не исходное содержание ПКТ в крови, а его изменение в процессе терапии.

Как было указано выше, сепсис индуцируется попаданием микроорганизмов и их эндотоксинов в кровотока, поэтому уже в ноль часов после поступления пациента в больницу, можно провести LAL-тест (limulus amoebocyte lysate test) по выявлению эндотоксинов в плазме или сыворотке крови [4]. LAL-тест был разработан американскими учеными в 1980 году и предназначен для количественного определения эндотоксина в образцах культуральной среды, плазмы, сыворотки и других растворах спектрофотометрическим хромогенным методом на основе ферментативной реакции (по конечной точке). Хотя тест презентруется как специфический маркер грамотрицательных бактерий, таковым его считать нельзя, так как многочисленные

исследования показали, что при положительной реакции на эндотоксин в 14% случаев высевается грамположительная микрофлора. Кроме того, ложноположительные реакции обнаруживались и при наличии в крови организмов грибковой природы, β -глюканы которых связываются с содержащимся в лизате фактором G. Для исключения этого артефакта в дальнейшем в наборы тестов стали включать блокаторы фактора G в виде эндотоксин-специфичного (ЭС) буфера. Измерение β -глюканов можно проводить с помощью колориметрического G-теста, иммуноферментного, турбометрического методов. LAL-ЭС тест можно считать экспресс методом выявления инфекции грибковой природы и показанием к немедленной антигрибковой терапии. LAL и LAL-ЭС тесты эффективны для мониторинга как противогрибковой, так и антибактериальной терапии. Предпочтительно первое исследование проводить до начала противомикробной терапии, для исключения из исследуемой жидкости лекарственных пирогенных веществ.

Современные исследования по изучению механизмов активации гуморального иммунитета, приобретающего при сепсисе генерализованный и неконтролируемый характер, открыли возможности выработки новых маркеров септических состояний. Как было указано выше, активация mCD14 положительных макрофагов/моноцитов происходит после образования комплекса mCD14-ЛПС-ЛПС, который в свою очередь через толл-подобные трансмембранные рецепторы TLR4 индуцирует каскад реакций, активирующих внутри макрофага продукцию основных цитокинов воспаления, таких, как ИЛ-1 β , ФНО- α , апопротеин-1. Выявлено, что уровень экспрессии mCD14 начинает повышаться в 2,5 раза уже через 30 мин после внесения ЛПС в цельную кровь. Имеются также данные, что на 10 сутки заболевания предиктором неблагоприятного прогноза клинических исходов сепсиса является, наоборот, снижение экспрессии CD14, а изменения в экспрессии TLR4 не имеют диагностического значения [3, 7, 18].

После выполнения сигнальной функции mCD14 утрачивает свой гликозилфосфатидинозитольный «якорь» и, отсоединяясь от мембраны, выходит в циркуляцию, становясь растворимым (soluble, sCD14). Повышение уровня sCD14 в крови, в целом, связывают с тяжестью воспаления и развитием септического шока, но при этом sCD14 может индуцировать синтез ФНО- α и в отсутствие эндотоксина [2-4].

Весьма существенно, что sCD14 является сигналом

индукции воспаления для клеток, не имеющих mCD14, и, поэтому, не реагирующих на эндотоксины. Это т.н. «CD14-отрицательные клетки» — эндотелиальные, эпителиальные, гладкомышечные и некоторые другие; в них воспалительный процесс «включается» циркулирующим комплексом sCD14-ЛПС-ЛСБ [5].

sCD14 не используется в качестве маркера сепсиса, так как повышается и при несептических состояниях, таких как СПИД, синдроме острого респираторного дистресса, системной красной волчанке и т.д. При этом формирующаяся под действием циркулирующей протеазы (катепсина D) укороченная форма sCD14, образуется только при воспалениях инфекционного генеза. Этот фрагмент был выявлен японскими учеными в 2005 году и, учитывая его специфичность к инфекционным агентам, был предложен для использования в диагностике сепсиса и назван пресепсином (ПСП). Экспериментальные данные по исследованию механизмов возникновения ПСП у животных свидетельствуют о том, что повышение его уровня в крови имеет место при инфицировании только жизнеспособными бактериями, активирующими фагоцитоз, а при инъекции очищенных препаратов ЛПС – нет. Дальнейшие исследования доказали прямую зависимость концентрации ПСП от факторов, стимулирующих или ингибирующих фагоцитоз (катепсин D и цитохалазин D, вортоманин), и выявили его состоятельность как маркера гуморального фактора, специфичного для фагоцитоза. Результаты опытов на животных показали, что при сепсисе уровень ПСП начинает повышаться через 1,5 ч и достигает максимума через 3 ч, синтез ИЛ-6 – через 3-7 ч, а уровень ПКТ и СРБ – через 4-8 ч [17]. Таким образом, увеличение концентрации ПСП регистрируется раньше всех описанных параметров и только при наличии в крови бактерий, грибов, но не вирусов.

Результаты клинических исследований доказали, что изменения уровня ПСП четко отражают тяжесть сепсиса, соответствуя показателям степени тяжести критических пациентов, определяемым согласно шкалам APACHE II (оценка тяжести состояния при острых и хронических заболеваниях), SOFA (оценка степени полиорганной недостаточности при сепсисе), MEDS (оценка уровня смертности при септических состояниях). ПСП имеет также и прогностическое значение даже при отсутствии клинических симптомов. В связи с коротким временем полужизни ПСП, составляющим 0,5-1,5 ч,

его уровень в отличие от других маркеров снижается или повышается очень быстро, отражая реальную динамику сепсиса и терапевтический эффект. Так, во время ремиссии только по повышенному уровню ПСП можно прогнозировать рецидивирующий сепсис [5-6, 13]. Рассмотрение большого спектра патологических состояний, сопровождающихся синдромом воспалительного ответа неинфекционного генеза, таких как ожоги, хирургические вмешательства, инфаркт миокарда, выявило специфичность ПСП, именно как маркера сепсиса. Так, в отличие от СРБ, ПКТ, ИЛ, ФНО, повышающихся и при состояниях, сопровождающихся массовым поражением тканей, пресепсин оставался неизменным и повышался только в случае возникновения септических осложнений. ПСП является почти 100% маркером сепсиса и его диагностические характеристики превосходят таковые для конвенциональных маркеров сепсиса даже для гемокультур [2, 8, 13-15].

Медианные уровни ПСП, в отсутствие инфекции составляют 312 пг/мл, а пограничный уровень для выявления системной инфекции – 600 пг/мл. Необходимо учитывать, что референтные значения пресепсина у различных возрастных групп и при некоторых заболеваниях отличаются. Так, известно, что ПСП выводится почками, поэтому у больных со сниженным почечным клиренсом отмечается увеличение его содержания в крови. Существует положительная корреляция между уровнем креатинина и ПСП. В связи с этим при постановке диагноза сепсиса у таких пациентов необходимо использовать более высокие референтные значения, а также дифференцировать больных без септических осложнений, учитывая показатели креатинина. Референтные значения ПСП завышены (в 2-3 раза) и у новорожденных в первые 3 дня жизни, также как уровень ПКТ [11, 15].

Наиболее трудно диагностируемой группой являются больные с агранулоцитозом [4, 8, 14]. Так у детей с нейтропенией ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$) уровень ПСП при сепсисе повышается, однако в пределах недостоверных значений. По-видимому, для таких больных надо использовать более заниженные референтные значения и выработать коэффициенты для выявления даже незначительных изменений. В связи с этим у этой группы пациентов, необходимо проведение комплексных лабораторных исследований, включающих СРБ, ПКТ, LAL тесты. Для прогноза возникновения септических осложнений в виде ДВС-синдрома можно использовать комбинацию ПСП с протеином С.

В случае подтверждения предварительного диагноза сепсиса только по наличию повышенного содержания ПСП, без данных бактериологического анализа, возникает необходимость проведения дополнительных тестов для дифференциации природы патогена, так как ПСП повышается и при бактериальном, и при грибковом сепсисе. Для выбора предварительной тактики лечения можно использовать LAL и LAL-ЭС тесты или наборы стрипов для специфичного серологического экспресс-анализа с помощью окрашенных латексных частиц, сенсibilизированных к конкретным возбудителям.

При наличии клинических симптомов сепсиса и повышенных концентрациях СРБ и ПКТ, но нормальном уровне ПСП, возникает необходимость дифференциального диагноза сепсиса вирусной этиологии и синдрома воспалительного ответа неинфекционной природы, с помощью серологических методов идентификации вирусов, основанных на непрямой реакции гемагглютинации, или реакции нейтрализации и торможения последней. В настоящее время для быстрой диагностики вирусной инфекции широко применяется метод непрямой реакции иммунофлюоресценции, при котором для выявления вирусных антигенов в

исследуемом материале больных необходимо наличие лишь одного вида меченых антител, тогда как при прямой реакции необходимо иметь большой набор конъюгированных специфических сывороток ко многим вирусам, что неэкономично и, самое главное, требует много времени для проведения анализа [10].

На основании выше изложенного можно заключить, что наиболее чувствительным и специфичным маркером сепсиса является ПСП, показатели которого имеют диагностическое значение еще до проявления клинических симптомов заболевания. Его предикторные возможности при оценке риска возникновения осложнений и смертности также превосходят таковые у СРБ, ПКТ, ФНО, ИЛ. А на основании данных комплексного анализа ПСП и LAL, LAL-ЭС тестов возможно принятие быстрых и адекватных решений для выбора тактики лечения в пользу антибактериальной или противогрибковой терапии. Таким образом, для мониторинга сепсиса и оценки терапевтического эффекта в качестве наиболее экономично выгодных исследований, наряду с ПСП, можно использовать СРБ, ЛСБ, LAL-тесты, а при нейтропении и септическом шоке – и ПКТ.

NEW APPROACHES TO LABORATORY DIAGNOSTICS OF SEPSIS

S.S.Daghbashyan, A.H.Asoyan

Haematology Center after Prof. R.Yeolyan MH RA

Among all known laboratory parameters included in the complex of sepsis research, presepsin manifests as the most specific and sensitive marker that correlates with disease severity and predicts the outcome. Increased level of presepsin is registered even before the manifestation of clinical symptoms of sepsis. Depending on the patient, presepsin concentration changes in a short period of time and is normalized only in full recovery. Presepsin is informative for the differential diagnosis of infectious and noninfectious nature of sepsis, but is not specific for differentiation of fungal and bacterial etiology of sepsis, in case of which it is necessary to carry out the additional LAL-tests. For monitoring the course of sepsis and the effectiveness of the therapy it can be used C reactive protein, lipoprotein-binding protein, in case of neutropenia, septic shock – procalcitonin.

To determine the stage and severity of the disease it is necessary to conduct a comprehensive study in which LAL-tests provide information about the nature of the pathogen, increased level of presepsin – about activation of phagocytosis, increased levels of C reactive protein, interleukins and tumor necrosis factor indicate about inflammation, and increased procalcitonin – about multiple organ failure.

Keywords: *sepsis, diagnostics, presepsin, procalcitonin, C reactive protein, lipoprotein-binding protein, LAL tests*

ՍԵՊՏԻՍԻ ԼԱԲՈՐԱՏՈՐ ԱՆՏՈՐՈՇՄԱՆ ՆՈՐ ՄՈՆԵՑՈՒՄԵՐ**Ս.Ս.Դադբաշյան, Ա.Հ.Ասոյան***ՀՀ ԱՆ Պրոֆ. Ռ.Յոյանի անվան արյունաբանական կենտրոն*

Սեպսիսի համալիր ուսումնասիրություններում ներառված հայտնի լաբորատոր ցուցանիշներից առավել սպեցիֆիկ և զգայուն մարկեր է հանդիսանում պրեսեպսինը, որը զուգորդվում է հիվանդության ծանրության աստիճանի հետ և կանխորոշում է նրա ելքը: Պրեսեպսինի մակարդակի բարձրացումը գրանցվում է մինչ կլինիկական ախտանիշների ի հայտ գալը: Պրեսեպսինի կոնցենտրացիան կարճ ժամանակահատվածում փոփոխվում է՝ կախված հիվանդի վիճակից և կարգավորվում է միայն լիարժեք առողջացման դեպքում: Պրեսեպսինը ինֆորմատիվ է համակարգային բորբոքման վարակային և ոչվարակային բնույթի տարբերակիչ ախտորոշման համար, սակայն սպեցիֆիկ չէ սեպսիսի սնկային և բակտերիալ ախտածնության տարբերակման համար, որոնց դեպքում անհրաժեշտ է լրացուցիչ LAL-թեստերի անցկացում: Սեպսիսի ընթացքի և իրականացվող բուժման արդյունավետության մոնիտորինգի համար կարելի է կիրառել C-ռեակտիվ սպիտակուցը, լիպոպրոտեին կապող սպիտակուցը, իսկ նեյտրոպենիայի, սեպտիկ շոկի ժամանակ՝ նաև պրոկալցիտոնինը: Հիվանդության փուլը, ծանրության աստիճանը որոշելու համար անհրաժեշտ է անցկացնել համալիր հետազոտություններ, որտեղ LAL-թեստը տեղեկություն է տալիս ախտածնի բնույթի մասին, պրեսեպսինի մակարդակի բարձրացումը՝ ֆագոցիտոզի ակտիվացման, C-ռեակտիվ սպիտակուցի, ինտերլեյկինների, ուռուցքի նեկրոզի գործոնի ավելացումը՝ բորբոքման, իսկ պրոկալցիտոնինի ավելացումը՝ բազմաօրգանային անբավարարության զարգացման վերաբերյալ:

Բանալի բառեր՝ *սեպսիս, ախտորոշում, պրեսեպսին, պրոկալցիտոնին, C-ռեակտիվ սպիտակուց, լիպոպրոտեին կապող սպիտակուց, LAL-թեստ*

Литература

1. Вельков В.В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин. «Диакон», Москва, 2015, 117 с.
2. В.В. Вельков Пресепсин - новый высокоэффективный биомаркер сепсиса. М., «Диакон», 2014, 44 с.
3. Вершинина М.Г. Лабораторная диагностика сепсиса в условиях многопрофильного стационара. Хирургия, 2014, 6, с. 74-76.
4. Галстян Г.М. Септический шок и острая дыхательная недостаточность в гематологической клинике. Москва, 2003, дис. на соиск. уч. степени док. мед. наук.
5. Головня Е.Г., Салтанов А.И., Сотников А.В., Байкова В.Н. Использование пресепсина (sCD14-ST) в качестве маркера сепсиса при критических состояниях. Онкопедиатрия, 2015, 2 (4), с. 409-413.
6. Захватова А.С., Мовчан К.Н., Дарьина М.Г., Зуева Л.П., Колосовская Е.Н., Ширай О.В., Рязанцева И.А. и др. О необходимости внедрения программного обеспечения с целью раннего выявления сепсиса среди пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. Медицинский альманах, 2015, N5, с. 65-67.
7. В.А. Лазанович, Маркелова Е.В., Смирнов Г.А., Смолина Т.П. Клиническая значимость экспрессии Toll2, Toll4, CD14, HLA-DR на моноцитах у пациентов с сепсисом. Медицинская иммунология, 2015, т. 17, N3, с. 221-228.
8. Макарова П.М., Галстян Г.М., Кречетова А.В. и др. Диагностическое и прогностическое значение пресепсина при септическом шоке у онкогематологических больных в состоянии агранулоцитоза. Материалы III всероссийского симп. по пресепсину, Москва, 2015, с. 1-3.
9. Назаров П.Г. Пентраксины в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета, организации матрикса, фертильности. Мед. академ. ж., 2010, т. 10, N 4, с. 107-124.
10. Носик Н.Н., Стаханова В.М. Лабораторная диагностика вирусных инфекций. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, т. 2, N2, 2000, с. 70-78.
11. Brocca A. et al Prognostic value of presepsin in predicting adverse renal outcomes and death in cardiosurgical patients. Nephrol. Dial. Transplant., May, 2015, 30: iii403.
12. Christ-Crain M., M Iler B. Procalcitonin in bacterial infections - hype, hope or more or less? Swiss Med Wkly, 2005,

- 135: 451-60.
13. Novelli G et al., Pathfast Presepsin Assay for Early Diagnosis of Bacterial Infections in Surgical Patients: Preliminary Study. *Transplant. Proc.*, 2013, Sep., 45(7):2750-3.
 14. Oyake T., et al Presepsin (soluble CD14 subtype) is available in febrile neutropenic patients with hematological malignancy as diagnosis and assessment biomarker of infections. *Blood*, Dec., 2015, 126:4621.
 15. Poggi Ch., et al Presepsin for the Detection of Late-Onset Sepsis in Preterm Newborns. *Pediatrics*, Jan., 2015, 135:68-75.
 16. Rifai N. High-Sensitivity C-Reactive Protein: A Useful Marker for Cardiovascular Disease Risk Prediction and the Metabolic Syndrome. *Clin. Chem.*, 2005, 51:504-505.
 17. Shirakawa K., Naitou K., Hirose J. et al. The new sepsis marker, sCD14-ST, Induction mechanism in the rabbit sepsis models. *Critical Care*, 2010, 14 (Suppl. 2):P19.
 18. Zweigner J., Gramm H.J., Singer O.C., Wegscheider K., Schumann R.R. High concentrations of lipopolysaccharide-binding protein in serum of patients with severe sepsis or septic shock inhibit the lipopolysaccharide response in human monocytes. *Blood*, 2001, 98:3800-3808.

*поступила 14. 04.2014г.
принята к печати 31.05.2014 г.*

ՀՏԴ 616.155.392.036.11

ՍՈՒՐ ԼԵՅԿՈՉԻՆԵՐԻ ԻՍՈՒՆԱՖԵՆՈՏԻՊՎՈՐՈՒՄԸ ՀՈՍՔԱՅԻՆ ՑԻՏՈՍԵՏՐԻԱՅԻ ԵՂԱՆԱԿՈՎ
Ս.Ս.Դադբաշյան, Ա.Հ.Այվազ, Հ.Ա.Դադայան, Ա.Ա.Պեպանյան, Ա.Հ.Չաքարյան, Ն.Ա.Մեղրիկյան
 ՀՀ ԱՆ Պրոֆ. Ռ.Յոյանի անվան արյունաբանական կենտրոն

Հետազոտության նպատակն է իրականացնել սուր լեյկոզի տարատեսակների ճշգրիտ ախտորոշում իմունաֆենոտիպավորմամբ հոսքային ցիտոմետրիայի մեթոդով: ՀՀ ԱՆ Արյունաբանական կենտրոնի իմունաֆենոտիպավորման լաբորատորիայում հետազոտվել է սուր լեյկոզի կասկածով 238 հիվանդի ոսկրածուծ: Վերլուծությունը իրականացվել է BD FACSCalibur քառագույն անալիզատորով: Բացահայտվել է հոսքային ցիտոմետրիայի կարևոր դերը սուր լեյկոզների ախտորոշման մեջ: Այն հնարավորություն է տալիս ճշգրիտ ախտորոշել լեյկոզի տարատեսակը և հայտնաբերել հիվանդության պրոգնոստիկ մարկերները:

Բանալի բառեր` *սուր ոչ լիմֆոբլաստային լեյկոզ, սուր լիմֆոբլաստային լեյկոզ, հոսքային ցիտոմետրիա, իմունաֆենոտիպավորում, դիֆերենցման (տարբերակման) կլաստերներ*

Սուր լեյկոզը հեմոբլաստոզների խմբին պատկանող հիվանդություն է: Այն հանդիսանում է ոսկրածուծից ծնվող արյունաստեղծ հյուսվածքի չարորակ ուռուցք: Հիվանդության ախտածնաբանական հիմքը լեյկոզային բջիջներն են, որոնք համապատասխանում են արյունաստեղծման ճյուղերից մեկի սկզբնական բջիջներին [1, 2]: Սուր լեյկոզների բոլոր ձևերը բաժանվում են երկու խմբի` սուր ոչ լիմֆոբլաստային լեյկոզներ և սուր լիմֆոբլաստային լեյկոզներ, որոնք ունեն իրենց տարատեսակները:

Սուր լեյկոզները կազմում են բոլոր չարորակ հիվանդությունների 3%-ը: Արյան և ավշային համակարգի չարորակ հիվանդությունների կառուցվածքում դրանք զբաղեցնում են առաջին տեղերից մեկը: Ըստ Առողջապահության Համաշխարհային կազմակերպության տվյալների` ամեն տարի գրանցվում է սուր լեյկոզների 35 նոր դեպք 1 մլն. բնակչության հաշվարկով: Հայաստանում հիվանդացության տարեկան միջին ցուցանիշը կազմում է 3,8:100000 բնակչության հաշվով: Սուր լեյկոզով հիվանդանում են բոլոր տարիքային խմբերում: Հիվանդացության կորագծում նկատվում է երկու պիկ` առաջին պիկը 0-14 տարեկանում է, երկրորդը` 55-65 տարեկանում: 75% դեպքերում սուր լեյկոզով հիվանդանում են մեծահասակները: Մանկական լեյկոզների 80-90%-ը սուր լիմֆոբլաստային լեյկոզներն են: Ոչ լիմֆոբլաստային սուր լեյկոզների հաճախականությունը աճում է բարձր տարիքային խմբերում: Տղամարդիկ ավելի հաճախ են հիվանդանում սուր լեյկոզով, քան կանայք [2, 3, 6]:

Վերջին տարիներին կիրառվում են լեյկոզների ախտորոշման նոր, ժամանակակից մեթոդներ, որոնց թվին է պատկանում իմունաֆենոտիպավորումը հոսքային ցիտոմետրիայի մեթոդով: Արդի բժշկության մեջ այն համարվում է արյան չարորակ հիվանդությունների ախտորոշման հիմքը [8, 10, 11, 13]: Հոսքային ցիտոմետրիան արդյունավետ է

նաև այն դեպքում, երբ մորֆոլոգները տեսնում են բջիջներով աղքատ ոսկրածուծ [3, 14-17]:

Արյունաստեղծ բջիջների մակերեսին կան 150-ից ավել հակածիններ, որոնց խմբավորումները կոչվում են դիֆերենցման (տարբերակման) կլաստերներ` CD-ներ [7, 9]: Դիֆերենցման կլաստերները մարդու լեյկոցիտների դիֆերենցված հակածինների համակարգն է: Տվյալ դասակարգումը առաջարկվել է 1982 թվականին լեյկոցիտների մակերեսային թաղանթային սպիտակուցների հետազոտման և նույնականացման համար: Դիֆերենցման կլաստերների համակարգը կիրառվում է իմունաֆենոտիպավորման բնագավառում: Բջջաթաղանթների վրա ներկայացված մոլեկուլ-մարկերների միջոցով հնարավոր է բջիջների` որևէ խմբում դասակարգումը: Համապատասխան մոլեկուլների առկայությունը ասոցացվում է համապատասխան իմունային ֆունկցիաների հետ [10, 13]: Սակայն միայն մեկ տեսակի CD-ի առկայությունը սովորաբար թույլ չի տալիս որոշել բջիջների պոպուլյացիան, իսկ մարկերների համադրությունը հնարավորություն է տալիս այն որոշել մեծ ճշգրտությամբ: Հակածինների միաժամանակյա էքսպրեսիան բջջի մակերեսին, որոնք բնականոն վիճակում միասին չեն հանդիպում, թույլ է տալիս ասել, որ բջիջը լեյկոզային է [1, 4, 6, 16]:

Հետազոտության նպատակն է իրականացնել սուր լեյկոզի տարատեսակների ճշգրիտ ախտորոշում իմունաֆենոտիպավորմամբ հոսքային ցիտոմետրիայի մեթոդով:

Նյութը և մեթոդները: Արյունաբանական կենտրոնում սուր լեյկոզների ախտորոշումը հոսքային ցիտոմետրիայի մեթոդով սկսվել է 2013 թվականի օգոստոսին: Աշխատանքում ընդգրկված են 2013 թվականի հոկտեմբերից մինչև 2016 թվականի մայիսը մանկական և մեծահասակների բաժանմունքների սուր լեյկոզի կասկածով 238 հիվանդներ:

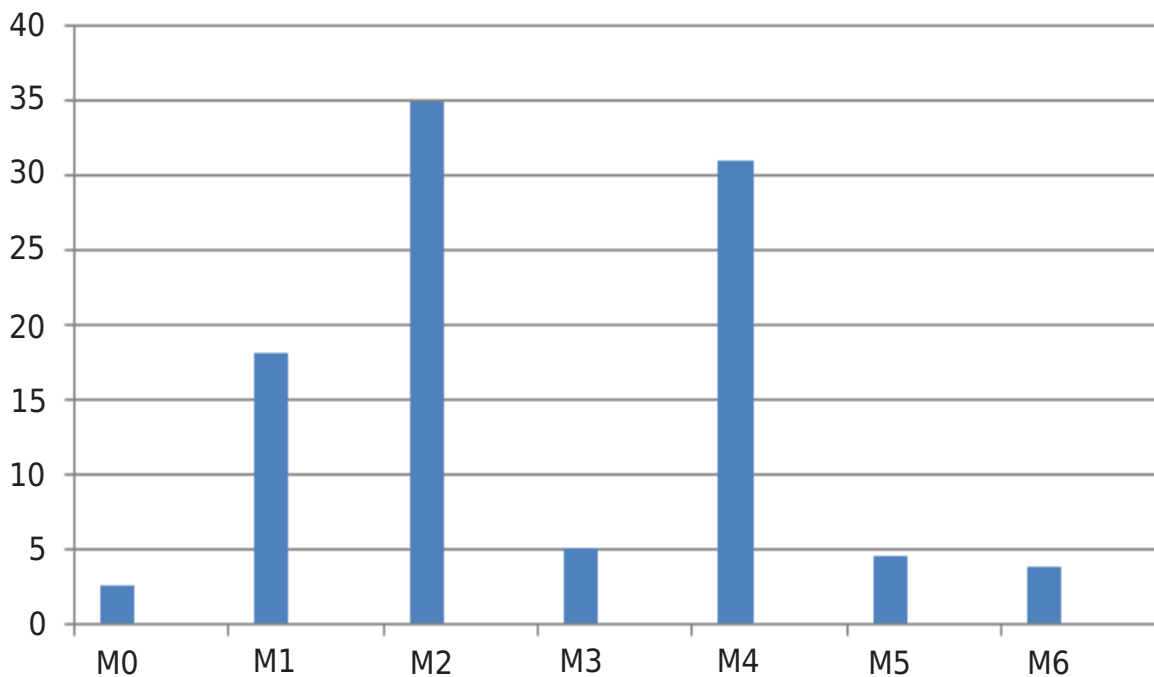
Հետազոտությունը կատարվել է հիվանդների ոսկրածուծում, որոշ դեպքերում նաև ծայրամասային արյան մեջ: Հետազոտության կատարման ժամանակ, համաձայն հիվանդի մոտ եղած հիվանդության կլինիկական դրսևորումների մասին բժշկի կողմից տրված ինֆորմացիայի, նմուշը ներկվում է CD մարկերների նկատմամբ: Նմուշները ներկվում են հոսքային ցիտոմետրիայով իմունաֆենոտիպավորման իրականացման համար ընդունված դասական մեթոդով [12, 13]: Իմունոֆենատիպավորումն իրականացվել է BD FACSCalibur քառագույն անալիզատորով, որը հնարավորություն է տալիս միաժամանակ հետազոտել մեծ քանակությամբ բջիջներ (107 բջիջներ) և հայտնաբերել բջիջների ենթապոպուլյացիաները՝ T-կամ B-, կամ միելոիդ: Վերլուծությունն իրականացվում է մեկ վայրկյանում հազարավոր բջիջների լազերային ճառագայթի միջով անցման շնորհիվ: Շատ վառ գույնի ոչ մեծ լազերային ճառագայթը ընկնում է բջիջների վրա, երբ դրանք անցնում են հոսքային խցիկի միջով: Այն, թե ինչպես է լույսը անդրադարձվում յուրաքանչյուր բջիջից, տեղեկատվություն է տալիս բջիջի ֆիզիկական բնութագրի մասին: Փոքր անկյան տակ անդրադարձվող լույսը կոչվում է առջևի ցրիչ (forward scatter): Լույսը, որը անդրադարձվում է այլ ուղղություններով, կոչվում է կողային ցրիչ (side scatter):

Երբ բջիջները անցնում են լազերի միջով, բջիջներին կցված ֆլուորոքրոմները կլանում են լույսը, այնուհետև արձակում լույսի որոշակի գույն՝

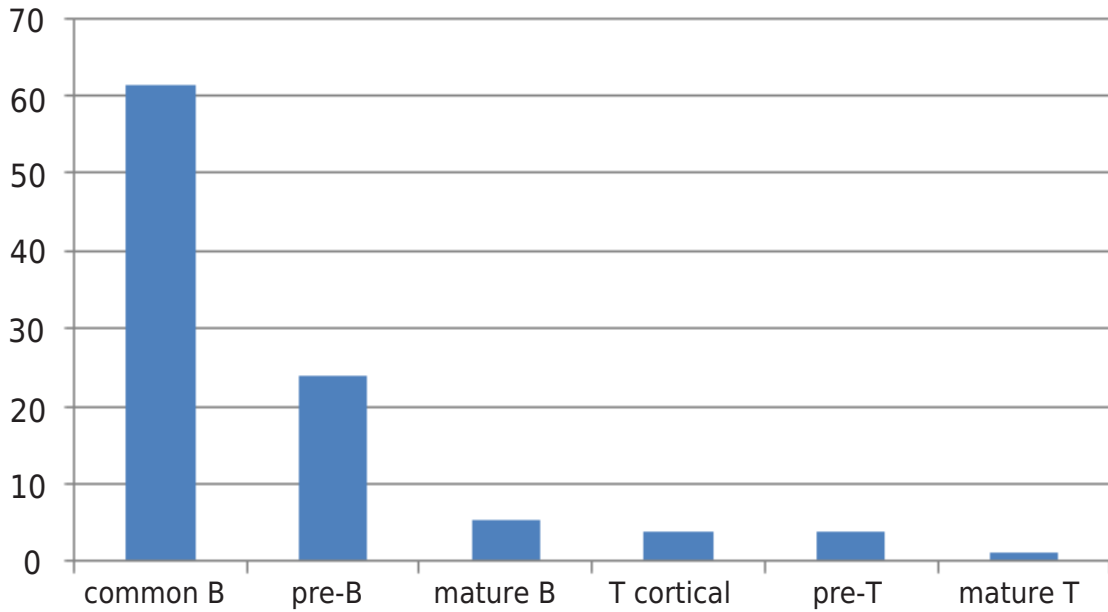
կախված ֆլուորոքրոմի տեսակից: Գոյություն ունեն ֆլուորեսցենտային մարկերների մի քանի տեսակներ: Յուրաքանչյուր բջիջ իր մակերեսին կարող է ունենալ մեկ, կամ բոլոր, կամ էլ ոչ մի մարկեր: Գունային դետեկտորները հավաքում են ֆլուորոքրոմների կողմից արձակվող լույսի տարբեր գույները: Ֆլուորոքրոմների տվյալների ազդանշանները փոխանցվում են նաև համակարգչին: Լույսի և գունային դետեկտորների տվյալները ուղղվում են համակարգչին և պատկերվում գրաֆիկի տեսքով, որը կոչվում է հիստոգրամա:

Արդյունքներ և քննարկում: Ինչպես վկայում են հետազոտության արդյունքները [նկ. 1, 2], սուր լեյկոզի կասկածով 238 հիվանդներից սուր միելոիդային լեյկոզ (ՍՍԼ) ախտորոշվել է 155 դեպքերում (65,13%), իսկ սուր լիմֆոբլաստային լեյկոզ (ՍԼԼ)՝ 75 դեպքերում (31,51%): Ընդ որում ՍՍԼ-ների մեջ գերակշռում էին M2՝ 54 հիվանդ (34,8%) և M4՝ 48 (31%) տարբերակները, ՍԼԼ-ների ժամանակ՝ Common B-ALL (II) ձևը՝ 46 դեպք (61,3%): Հարկ է նշել, որ ՍՍԼ-ներով հիվանդացությունը բարձր է հատկապես մեծահասակների շրջանում, իսկ մանկահասակ հիվանդների մոտ գերակշռում են ՍԼԼ-ները, հատկապես՝ Common B-ALL:

Պետք է նշել, որ վերջին տարիներին գրանցվում է երկֆենոտիպ կամ երկգծային լեյկոզների հանդիպման հաճախականացում [10]: ԱԿ-ի լաբորատորիայում 2013-2016թթ. մայիսը գրանցվել է այդպիսի 5 դեպք (2,1%), որը կարող է պայմանավորված լինել նաև ախտորոշման մեթոդների կատարելագործման հետ:



Նկ. 1. Սուր միելոբլաստային լեյկոզների իմունաֆենոտիպավորման արդյունքները 2013-2016թթ-ին սուր լեյկոզի կասկածով Արյունաբանական կենտրոնում հետազոտված հիվանդների շրջանում (%-ներով ՍՍԼ-ի դեպքերի ընդհանուր թվից)



Նկ. 2. Սուր լիմֆոբլաստային լեյկոզների իմունաֆենոտիպավորման արդյունքները 2013-2016թթ-ին սուր լեյկոզի կասկածով Արյունաբանական կենտրոնում հետազոտված հիվանդների շրջանում (%-ներով ՍՄԼ-ի դեպքերի ընդհանուր թվից)

Այժմ դիտարկենք, թե ինչ մարկերների էքսպրեսիա է գրանցվել հետազոտության արդյունքում սուր լեյկոզների տարբեր տարատեսակների դեպքում:

ՍՄԼ-ի M0 (4 հիվանդ, 2,58% ՍՄԼ-ի դեպքերի ընդհանուր թվից) ձևը հիմնականում ճշգրիտ ախտորոշվում է իմունաֆենոտիպավորմամբ, որի ժամանակ հետազոտության արդյունքում գրանցվում է միելոիդային հակածինների՝ CD33, CD117 և ներբջջային միելոգերոքսիդազների էքսպրեսիա: Նկատվել է նաև, որ բլաստային բջիջները ՍՄԼ-ի M0

ձևերի ժամանակ էքսպրեսում են HLA-Dr, CD38, CD34, որոշ դեպքերում նաև լիմֆոիդ հակածիններ՝ CD2, CD4, CD7, CD10, TdT (աղ. 1):

ՍՄԼ-ի M1 (28 հիվանդ, 18,07%) ձևի ժամանակ նկատվում է CD33, CD13, CD117 միելոիդային հակածինների բարձր էքսպրեսիա և գծայնորեն չսահմանազատված հակածինների՝ HLA-Dr, CD38 բարձր էքսպրեսիա: Սակայն, ի տարբերություն M0-ի ձևի, այս դեպքում CD34-ի էքսպրեսիան ավելի քիչ է արտահայտված (աղ. 1):

Աղյուսակ 1

Սուր միելոիդային լեյկոզների տարբեր ձևերի ժամանակ էքսպրեսվող հակածինները

ՍՄԼ-ի ձևերը	էքսպրեսվող մարկերները
ՍՄԼ M0	CD33+, CD117+ HLA-Dr+, CD38+, CD34+, CD2+, CD4+, CD7+, CD10+, TdT+
ՍՄԼ M1	CD33+, CD13+, CD117+, HLA-Dr+, CD38+, CD34+
ՍՄԼ M2	CD38+, CD13+, CD117+, CD33+, CD15+, MPO+
ՍՄԼ M3	CD33+, MPO+, HLA-DR-, CD34, CD13, CD117
ՍՄԼ M4	CD33+, CD64+, HLA-DR+, CD14+, CD13+
ՍՄԼ M5	MPO+, CD4+, CD33+, HLA-Dr+, CD11b+, CD117+
ՍՄԼ M6	CD33+, HLA-DR+, MPO+, CD38+, գլիկոֆորին A+

ՍՄԼ-ի M2-ի ձևի (54 հիվանդ, 34,84%) հետազոտության ժամանակ, ի տարբերություն M1 ձևի, նկատվում է միելոբլաստների արտահայտված հատուկություն և դրան համապատասխան՝ խիստ արտահայտված ցիտոպլազմային միելոգերոքսիդազների բարձր էքսպրեսիա, բարձր է նաև CD38, CD13, CD117, CD33, CD15, MPO հակածինների էքսպրեսիան (աղ. 1):

ՍՄԼ-ի M3-ի ձևի (8 հիվանդ, 5,16%)

հետազոտության ժամանակ ի հայտ է գալիս միելոիդային հակածինների արտահայտված էքսպրեսիա՝ MPO, CD13, CD33, CD117 (աղ. 1): Լեյկոզի այս ձևի դեպքում հետազոտության ժամանակ երբեմն նկատվում է CD34-ի էքսպրեսիայի բարձր մակարդակ և HLA-Dr հակածնի բացակայություն:

ՍՄԼ-ի M4 ձևի (48 հիվանդ, 31,0%) հետազոտության ընթացքում գրանցվում է այդ ձևին հատուկ գրանուլոցիտային և մոնոցիտային հակածինների՝

CD13, CD64, CD33, CD14 և HLA-Dr էքսպրեսիա (աղ. 1):

ULL-ի M5 ձևի (7 հիվանդ, 4,52%) ժամանակ բլաստները բնութագրվում են պոլիմորֆ ֆենոտիպով: Իմունաֆենոտիպավորման ժամանակ էքսպրեսվում են MPO, CD4, CD33, HLA-Dr, CD11b, որոշ դեպքերում նաև CD117-ը (աղ. 1):

ULL-ի M6 տարբերակի (6 հիվանդ, 3,87%) դեպքում բլաստները ներկայացված են երկու տիպի բջիջներով՝ էրիթրոբլաստներով և միելոբլաստներով: Դրան համապատասխան էլ գրանցվում է էրիթրոիդային

հակածի՝ գլիկոֆորին A-ի բարձր էքսպրեսիա և էրիթրոբլաստների մակերեսային հակածիների՝ HLA-Dr, CD38 էքսպրեսիա: Միելոիդային բաղադրիչի բջիջները էքսպրեսում են CD13, CD33 և MPO (աղ. 1):

ULL-ի common B (46 հիվանդ, 61,33% ULL-ի դեպքերի ընդհանուր թվից) տարբերակի դեպքում, ինչպես հայտնի է, հիմնական բջջային հակածինը բլաստային բջիջների CD10 հակածինն է: Նկատվում է նաև CD19, CD22, CD79a, CD34 մարկերների էքսպրեսիա (աղ. 2):

Աղյուսակ 2

Սուր B բջջային լեյկոզների ժամանակ էքսպրեսվող հակածինները

Ձևերը	էքսպրեսվող մարկերներ
Pro-B-ULL (I)	CD19+, CD79a+, CD22+
Common B-ULL (II)	CD10+, CD19+, CD22+, CD79a+, CD34+
Pre-B-ULL (III)	CD19+, CD22+, CD79a+, CD20-, CD10+
B mature (IV)	HLA-DR+, CD19+ , CD22+

ULL-ի pre-B (18 հիվանդ, 24,0%) ձևի դեպքում հետազոտության ժամանակ գրանցվում է CD19, CD22, CD79a, CD10 մարկերների էքսպրեսիա, CD20 էքսպրեսիան կամ շատ թույլ է, կամ էլ իսպառ բացակայում է (աղ. 2):

Mature B-ULL տարատեսակի (4 հիվանդ, 5,33%) դեպքում նկատվում է HLA-Dr-ի, CD19, CD22 մարկերների էքսպրեսիա (աղ. 2):

T բջջային ULL-ներով հիվանդների հետազոտության

դեպքում ըստ իմունաֆենոտիպավորման տվյալների գրանցվում են հետևյալ տարատեսակները (աղ. 3)։

Cortical T-ULL (3 հիվանդ, 4,0% ULL-ի դեպքերի ընդհանուր թվից), որի ժամանակ գրանցվում է CD5, CD7, CD8 մարկերների էքսպրեսիա:

Pre T-ULL (3 հիվանդ, 4,0%), գրանցվում է CD5, CD2, CD8 մարկերների էքսպրեսիա:

Mature T-ULL (1 հիվանդ, 1,33%) գրանցվում է CD3, CD10, CD38 մարկերների էքսպրեսիա:

Աղյուսակ 3

Սուր B բջջային լեյկոզների ժամանակ էքսպրեսվող հակածինները

Ձևերը	էքսպրեսվող մարկերներ
Pro-T-ULL	CD34+, CD7+
Pre-T-ULL	CD8+, CD5+, CD2+
Cortical T-ULL	CD7+, CD5+, CD8+,
mature -T-ULL	CD3+, CD10+, CD38+

Ինչպես նշվեց, վերջին տարիներին նկատվում է լեյկոզի հազվադեպ ձևերի հանդիպման հաճախականացում, ինչը մեր կարծիքով պայմանավորված է կենտրոնում հետազոտման ավելի կատարելագործված մեթոդների կիրառմամբ: Հետազոտման իրականացման ընթացքում հայտնաբերվել է երկֆենոտիպ լեյկոզի 5 դեպք (2,1%): Հետազոտության արդյունքում նկատվում է CD3, CD2 և CD7 (T գծի բջիջների համար), anti-MPO, CD13, CD33 և CD117 (միելոիդային գծի բջիջների համար) և CD19, CD10, CD22 CD79a (B-լիմֆոիդային գծի բջիջների համար) մարկերների էքսպրեսիա: Այս դեպքերի հետազոտության ժամանակ գրանցվում է նաև TdT, CD34, CD14 HLA-DR, CD15 մարկերների էքսպրեսիա:

Սուր լեյկոզների հազվադեպ հանդիպող ձևերից են նաև սուր պլազմոբլաստային և NK-ազրեսիվ լեյկոզները: Հետազոտության ընթացքում հայտնաբերվել է սուր պլազմոբլաստային լեյկոզի 2 դեպք (0,84%), որի ժամանակ նկատվել է CD38, CD138, CD20 մարկերների էքսպրեսիա: NK-ազրեսիվ լեյկոզի 1 (0,42%) դեպք է գրանցվել և նկատվել է CD2, CD3, CD56, CD57 մարկերների էքսպրեսիա:

Այսպիսով, կարելի է եզրակացնել, որ սուր լեյկոզների ախտորոշման համար հոսքային ցիտոմետրիայի կիրառումը ունի մեծ հեռանկարներ: Այն հնարավորություն է տալիս հայտնաբերել հիվանդության պրոգնոստիկ մարկերները, որոշել անհայտ ֆենոտիպով ոչ Նորմալ բջիջների

սրբապաշտանների առկայությունը, որոշել բջիջների տեսակը և բջիջների հասունացման աստիճանը: Այս

ամբողջ ինֆորմացիայի վերլուծությունը թույլ է տալիս ճշգրիտ դասակարգել լեյկոզը՝ որոշելով հիվանդության ենթատեսակը:

IMMUNOPHENOTYPING OF ACUTE LEUKEMIA BY THE METHOD OF FLOW CYTOMETRY

S.S.Daghbashyan, A.H.Ayvaz, H.A.Dadayan, A.A.Pepanyan, A.H.Zaqaryan, N.A.Melqikyan

Haematology Center after Prof. R.Yeolyan MH RA

The aim of the study is to diagnose the subtypes of acute leukemia accurately through flow cytometry – the method of immunophenotyping. 238 bone marrow samples were tested in the immunophenotyping laboratory of Haematology center of Armenia. The samples were analyzed by four-colour analyzer BD FACSCalibur. The important role of flow cytometry in diagnosing acute leukemia was revealed. It enables to diagnose accurately the subtype of leukemia and detect the prognostic markers of the disease.

Keywords: *acute non-lymphoblastic leukemia, acute lymphoblastic leukemia, flow cytometry, immunophenotyping, differentiation clusters*

ИММУНОФЕНОТИПИРОВАНИЕ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ МЕТОДОМ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ

С.С.Дагбашян, А.А.Айваз, А.А.Дадаян, А.А.Пепанян, А.Г.Захарян, Н.А.Мелкикян

Гематологический центр имени проф. Р.Еоляна МЗ РА

Целью настоящего исследования явилось проведение точной диагностики разных форм острых лейкозов методом иммунофенотипирования с помощью проточной цитометрии. В лаборатории иммунофенотипирования Гематологического центра Армении исследовали костный мозг 238 больных с подозрением на острый лейкоз. Анализ образцов проводили на четырехцветном анализаторе BD FACSCalibur. Выявлена важная роль проточной цитометрии в диагностике острых лейкозов. Метод дает возможность определить разновидность острого лейкоза и выявить прогностические маркеры болезни.

Ключевые слова: *острый нелимфобластный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, проточная цитометрия, иммунофенотипирование, кластеры дифференцировки*

Գրականություն

1. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Гематологический атлас, Москва, 2011.
2. Руководство по гематологии. Под ред. А.И.Воробьева. М: НЬЮДИАМЕД, 2007, 1-3 тт. с приложениями.
3. Borowitz M.J., Pullen D.J., Winick N. et al. Comparison of diagnostic and relapse flow cytometry phenotypes in childhood acute lymphoblastic leukemia: implications for residual disease detection: a report from the children's oncology group. *Cytometry B Clin: Cytom.*, 2005, 68(1), p. 18-24.
4. Chevallier P., Robillard N., Houille G. et al. Simultaneous study of five candidate target antigens (CD20, CD22, CD33, CD52, HER2) for antibody-based immunotherapy in B-ALL: a monocentric study of 44 cases *Leukemia*. 2009, 23(4), p. 806-807.
5. Fernándeز de Larrea C., Kyle R.A., Durie B.G.M. et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group: *Leukemia*, 2013, 1-12, Macmillan Publishers Limited.
6. Van Dongen J.M., Lhermitte L., Böttcher S. et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia*, 2012, 26, p. 1908-1975.
7. James O. Newell, Melissa H. Cessna, Jay Greenwood et al. Importance of CD117 in the Evaluation of Acute Leukemias by Flow Cytometry. *Cytometry Part B (Clinical Cytometry)*, 2003, 52B, p. 40-43.
8. John M. Peters, M. Qasim Ansari Multiparameter Flow Cytometry in the Diagnosis and Management of Acute

- Leukemia, Arch. Pathol. Lab. Med., 2011, January, v. 135.
9. Lima M., Almeida J., Teixeira M.A. et al. Reactive phenotypes after acute and chronic NK-cell activation. J. Biol. Regul. Homeost. Agents, 2004, 18, p. 331-334.
 10. Li X., Du W., Liu W. et al. Comprehensive flow cytometry phenotype in acute leukemia at diagnosis and at relapse. APMIS, 2010, 118(5), p. 353-359.
 11. Lo K., Brinkman R.R., Gottardo R. Automated gating of flow cytometry data via robust model-based clustering. Cytometry, 2008, A 73(4), p. 321-332.
 12. Brown M., Wittwera C. Flow Cytometry: Principles and Clinical Applications in Hematology. Clinical Chemistry, 2000, v. 46, N 8, p. 1221-1229.
 13. Ornatsky O., Bandura D., Baranov V. et al. Highly multiparametric analysis by mass cytometry. J. Immunol. Methods, 2010, 361(1-2), p. 1-20.
 14. Rezaei A., Adib M., Mokarian F. et al. Leukemia markers expression of peripheral blood vs bone marrow blasts using flow cytometry. Med. Sci. Monit., 2003, 9(8), p. CR359-362.
 15. Ramsingh G., Mehan P., Luo J., et al. Primary plasma cell leukemia: a surveillance, epidemiology, and end results database analysis between 1973 and 2004. Cancer, 2009, 115, p. 5734-5739.
 16. Sarma A., Hazarika M., Das D., Kumar Rai A. et al. Expression of aberrant CD markers in acute leukemia: a study of 100 cases with immunophenotyping by multiparameter flow cytometry. Cancer Biomark., 2015, 15(4), p. 501-505.
 17. Weir E.G, Borowitz M.J. Flow cytometry in the diagnosis of acute leukemia. Semin. Hematol., 2001, 38(2), p. 124-138.

*поступила 21. 04.2016г.
принята к печати 02.06.2016 г.*

UDC 616.98-616.36-002.2

ADMINISTRATION OF ELTROMBOPAG IN PATIENTS WITH HCV-ASSOCIATED THROMBOCYTOPENIA**D.Danilov, I.Karpov***Belarusian State Medical University, Department of Infectious Diseases, Minsk, Belarus*

The experience of eltrombopag (Revolade®) administration in patients with thrombocytopenia associated with chronic viral hepatitis C/hepatic cirrhosis is considered for achieving platelet concentration sufficient to initiate and continue a therapy based on pegylated interferon, as well as with the application of first-generation protease inhibitors (Boceprevir). In conclusion, eltrombopag allows the necessary duration of causal treatment of chronic hepatitis C in order to achieve sustained virologic response.

Keywords: *eltrombopag, chronic viral hepatitis C, thrombocytopenia, triple therap, Boceprevir*

Quite often, in patients with hepatic cirrhosis in the outcome of chronic viral hepatitis C (HCV), under pressure of an antiviral therapy with interferon, side effects associated with an inhibition of blood shoots: the incidence of thrombocytopenia and/or neutropenia in a systematic review reached 23.2% [1]. There are publications that argue for forgoing causal treatment in patients with chronic viral hepatitis C or hepatic cirrhosis in the outcome of viral hepatitis, having a low platelet count [2].

Eltrombopag is a new way of thrombocytopenia follow-up in patients with chronic HCV and hepatic cirrhosis in the outcome of a viral process [3]. Eltrombopag allows to initiate a course of antiviral pegylated interferon-based therapy, as well as to continue antiviral treatment in patients with thrombocytopenia, adhering to timescales required to achieve the sustained virological response. Thus, eltrombopag may indirectly contribute to the elimination of HCV in patients with low platelet counts [4].

Publications by Maan R et al. are of the utmost interest [5]; they refer to the low risk of bleeding in patients with frank fibrosis or cirrhosis being on causal treatment with interferon. However, this applies primarily to patients with a platelet count above $50 \cdot 10^9/L$ (the multivariate analysis showed that the risk of bleeding when reducing a platelet count below this level increases significantly). Moreover, the global patient leaflet for pegylated interferon indicates the withholding of a drug when platelet counts are below $25 \cdot 10^9/L$, and in the steady decline this means discontinuation of causal treatment and denudes a patient of hope for the elimination of the virus.

The use of a first-generation protease inhibitor, especially in patients with hepatic cirrhosis, increases the incidence of side effects associated with the inhibition of blood shoots, including thrombocytopenia [6].

Clinical experience in application of eltrombopag in Belarus is yet brief. Due to the fact that the drug was

administered when the indication for treating patients with chronic HCV have not yet been recorded (off label), the number of administrations was limited, and thus, with due account for courses of administration different in dosage and duration, it is difficult to imagine evidential statistic.

The following are the most illustrative clinical examples of eltrombopag efficacy in patients receiving treatment of chronic viral hepatitis C.

Clinical case 1. Patient L., born in 1969. Case history: chronic hepatitis C virus was identified in 2002, in the 2002-2003 a course of causal treatment with «short-lived» interferon without ribavirin – the effect was not obtained. In January 2012, a course of PEG-interferon α -2a in combination with ribavirin was initiated – partial non-response.

The clinical diagnosis: «Chronic viral hepatitis C (anti-HCV+, RNA HCV+ VL - 557469 IU / ml (05.07.2013), 1b genotype, IL 28B-T/T, fibrosis F3 (METAVIR, «Fibroscan» 12.04.2012), with potential transformation into cirrhosis. Splenomegaly, porphyria cutanea since 2011.

In September 2013 three-component therapy was initiated (PEG-interferon α -2b 150 μ g/week, Ribavirin 1200 mg/day Boceprevir 800 mg 3 times a day) (patient's bodyweight – 86 kg).

Before treatment: WBC – $5.8 \cdot 10^9/L$, RBC – $4.51 \cdot 10^{12}/L$, Hb – 155 g/L, PLT – $234 \cdot 10^9/L$, Bil.tot. – 11.2 mmol/L, ALT – 54.2 IU/L, AST – 39.7 IU/L, VL – 557462 IU/ml.

After 8 weeks: WBC – $2.1 \cdot 10^9/L$, RBC – $3.1 \cdot 10^{12}/L$, Hb – 102 g/L, PLT – $166 \cdot 10^9/L$, Bil.tot. – 14.6 mmol/L, ALT – 51.4 IU/L, AST – 37.6 IU/L, VL – not detected. Due to the fall in hemoglobin levels, ribavirin dose was reduced to 800 mg/day.

After 18 weeks: WBC – $1.9 \cdot 10^9/L$, RBC – $2.3 \cdot 10^{12}/L$, Hb – 74 g/L, PLT – $196 \cdot 10^9/L$, Bil.tot. – 11.9 mmol/L, ALT – 42 IU/L, AST – 37 IU/L. Ribavirin dose was reduced to 400 mg/day, due to the fall in hemoglobin levels, erythropoietin 4000 IU s/c was administered, the dosages of Peg-Inf α -2b and Boceprevir remained the same.

After 19 weeks: WBC - $2.45 \cdot 10^9/L$, RBC - $2.45 \cdot 10^{12}/L$, Hb - 86 g/L, PLT - $196 \cdot 10^9/L$, the daily dose of ribavirin was 400 mg/day.

After 21 weeks: WBC - $3.8 \cdot 10^9/L$, RBC - $3.19 \cdot 10^{12}/L$, Hb - 111 g/L, PLT - $167 \cdot 10^9/L$, the dose of ribavirin was increased to 600 mg/day, the dose of PEG-interferon α -2b was reduced to 120 μ g/week, the dose of Boceprevir - 800 mg 3 times a day.

After 22 weeks: WBC - $2.2 \cdot 10^9/L$, RBC - $3.11 \cdot 10^{12}/L$, Hb - 105 g/L, PLT - $74.6 \cdot 10^9/L$, Bil.tot. - 19.26 mmol/L, ALT - 55.4 IU/L, AST - 43.9 IU/L. The dosage regimen: PEG-interferon α -2b - 120 μ g/week, ribavirin 600 mg/day, Boceprevir 800 mg 3 times a day. Due to the fall in platelet counts, eltrombopag 25 mg every other day.

After 23 weeks: WBC - $2.4 \cdot 10^9/L$, RBC - $2.9 \cdot 10^{12}/L$, Hb - 105 g/L, PLT - $148 \cdot 10^9/L$. The dose of ribavirin was increased to 1000 mg/day.

After 24 weeks: WBC - $2.1 \cdot 10^9/L$, RBC - $3.2 \cdot 10^{12}/L$, Hb - 111 g/L, PLT - $68 \cdot 10^9/L$, ALT - 67 IU/L, AST - 50.8 IU/L, VL - not detected (limit of detection - 15 IU/ml). The dosage regimen: PEG-interferon α -2b - 120 μ g/week, ribavirin 1000 mg/day, Boceprevir 800 mg 3 times a day, eltrombopag - 25 mg every other day.

After 30 weeks: WBC - $1.96 \cdot 10^9/L$, RBC - $2.78 \cdot 10^{12}/L$, Hb - 93 g/L, PLT - $101 \cdot 10^9/L$. Due to the fall in hemoglobin levels, ribavirin dose was reduced to 600 mg/day, dosage regimens of PEG-interferon α -2b, Boceprevir and eltrombopag remain the same.

After 36 weeks: WBC - $4.9 \cdot 10^9/L$, RBC - $3.27 \cdot 10^{12}/L$, Hb - 103 g/L, PLT - $101 \cdot 10^9/L$, VL - not detected. The dosage regimen: PEG-interferon α -2b - 120 μ g/week, ribavirin 600 mg/day, Boceprevir (last until 48 weeks) 800 mg 3 times a day, eltrombopag - 25 mg every other day.

After 48 weeks: WBC - $2.35 \cdot 10^9/L$, RBC - $3.15 \cdot 10^{12}/L$, Hb - 105 g/L, PLT - $74 \cdot 10^9/L$, Bil.tot. - 13,3 mmol/L, ALT - 46.8 IU/L, AST - 34,9 IU/L, VL - not detected.

The treatment was completed. The patient is currently waiting for 24 post-treatment control weeks to establish the sustained virological response (SVR).

Clinical case 2. Patient K., born in 1958. Case history: antibodies to hepatitis C virus were first detected in 1995. In November 1996 a therapy with «short-lived» interferon was initiated, after 3 months aviremia was achieved, and leukopenia and neutropenia were expressed due to progressing severe epiduritis the course of treatment of viral hepatitis C was interrupted. In 2003-2004 - a repeated 48-week course of causal treatment with PEG-interferon α -2a in combination with ribavirin - aviremia. In 2010 an examination repeatedly showed hepatitis C virus - it might be a relapse.

In April 2013: «Chronic viral hepatitis C (anti-HCV+, RNA HCV+, VL 2500000 IU/ml, 1st genotype, fibrosis F3-4 (METAVIR, Fibroscan 11.01.2013)». A decision to initiate a course of therapy (PEG-interferon α -2b 120 μ g/week, ribavirin 1000 mg/day, Boceprevir 2400 mg/day).

Before treatment: WBC - $5.1 \cdot 10^9/L$, RBC - $5.16 \cdot 10^{12}/L$, Hb - 168 g/L, PLT - $138 \cdot 10^9/L$, Bil.tot. - 15.91 mmol/L, ALT - 132.7 IU/L, AST - 76.1 IU/L, VL - 2500000 IU/ml.

After 8 weeks: WBC - $2.9 \cdot 10^9/L$ (neutrophils - 930/mm³), RBC - $3.66 \cdot 10^{12}/L$, Hb - 119 g/L, PLT - $94 \cdot 10^9/L$, VL - less than 100 IU/ml. Due to the fall in granulocyte and platelet counts in comparison with the previous values the dose of PEG-interferon α -2b was reduced to 100 μ g/week, ribavirin - 1000 mg/day, Boceprevir - 2400 mg/day.

After 12 weeks: WBC - $2.7 \cdot 10^9/L$, RBC - $3.66 \cdot 10^{12}/L$, Hb - 121 g/L, PLT - $128 \cdot 10^9/L$, Bil.tot. - 15.56 mmol/L, ALT - 73.4 IU/L, VL - less than 100 IU/ml. The dosage regimen: PEG-interferon α -2b - 100 μ g/week, ribavirin - 1000 mg/day, Boceprevir - 2400 mg/day.

After 15 weeks: WBC - $2.7 \cdot 10^9/L$ (neutrophils - 930/mm³), RBC - $3.61 \cdot 10^{12}/L$, Hb - 123 g/L, PLT - $79 \cdot 10^9/L$, Bil. tot. - 23.76 mmol/L, ALT - 158.2 IU/L. Due to the fall in platelet count, eltrombopag by 25 mg every other day was administered. The dosage regimen of the other medicines remained unchanged.

After 16 weeks: WBC - $2.2 \cdot 10^9/L$ (neutrophils - 660/mm³), RBC - $3.6 \cdot 10^{12}/L$, Hb - 122 g/L, PLT - $89 \cdot 10^9/L$. Due to the fall in granulocyte counts the dose of PEG-interferon α -2b was reduced to 80 μ g/week. The patient was diagnosed acute bronchitis, moxifloxacin 400 mg/day during 5 days was administered. The dosage regimen of the other medicines: ribavirin - 1000 mg/day, Boceprevir - 2400 mg/day, eltrombopag - 25 mg every other day. After 5 days of antibiotic treatment - normalization of temperature and overall health, as well as lack of bronchitis symptoms was observed.

After 21 weeks: WBC - $2.5 \cdot 10^9/L$ (neutrophils - 1040/mm³), RBC - $4.06 \cdot 10^{12}/L$, Hb - 133 g/L, PLT - $85 \cdot 10^9/L$. Due to the persistent fall in the platelet count the dose of eltrombopag was increased to 25 mg/day (on a daily basis). The dosage regimen of the other medicines: PEG-interferon α -2b - 80 μ g/week, ribavirin - 1000 mg/day, Boceprevir - 2400 mg/day,

After 24 weeks: WBC - $2,9 \cdot 10^9/L$, RBC - $3,96 \cdot 10^{12}/L$, Hb - 130 g/L, PLT - $140 \cdot 10^9/L$, Bil.tot. - 12,84 mmol/L, ALT - 47,4 IU/L, AST - 43,5 IU/L, VL - not detected (detection limit - 15 IU/ml). The dosage regimen: PEG-interferon α -2b - 80 μ g/week, ribavirin 1000 mg/day, Boceprevir 2400 mg/day, eltrombopag - 25 mg/day.

After 36 weeks: WBC - $2,8 \cdot 10^9/L$ (neutrophils - 700/

mm³), RBC - $3.54 \cdot 10^{12}/L$, Hb - 121 g/L, PLT - $109 \cdot 10^9/L$, Bil.tot. - 21.29 mmol/L, ALT - 254.5 IU/L, VL - not detected. The dosage regimen: PEG-interferon α -2b - 80 μ g/week, ribavirin 1000 mg/day, Boceprevir (continued to 48 weeks) 2400 mg/day, eltrombopag - 25 mg/day.

After 39 weeks: WBC - $1.9 \cdot 10^9/L$ (neutrophils - 420/mm³), RBC - $3.58 \cdot 10^{12}/L$, Hb - 124 g/L, PLT - $64 \cdot 10^9/L$. 1-day delay in administration of PEG-interferon α -2b due to the fall in granulocyte counts (a day later the absolute count of neutrophils was 550/mm³, permitting the continuation of the therapy). The dosage regimen: PEG-interferon α -2b - 80 μ g/week, ribavirin 1000 mg/day, Boceprevir 2400 mg/day, eltrombopag - 25 mg/day.

After 48 weeks of treatment: WBC - $3.6 \cdot 10^9/L$ (neutrophils - 2050/mm³), RBC - $3.97 \cdot 10^{12}/L$, Hb - 138 g/L, PLT - $153 \cdot 10^9/L$, Bil. tot. - 11.81 mmol/L, ALT - 46.5 IU/L, VL - not detected. The treatment was completed.

In 24 weeks after the causal treatment ended: Bil. tot. - 20,26 mmol/L, ALT - 42 IU/L, VL - not detected (detection limit - 15 IU/ml). The sustained virological response was achieved.

The effect of eltrombopag:

The following principles were taken as a basis for clinical practice when using eltrombopag at a dose of 25 mg / daily:

- Administration of the drug in a minimum dose can have a therapeutic effect;
- Due to the delayed onset of action (about 7 days) the drug was administered until the fall in platelet count below a critical level was observed, which would have made it impossible to continue the further causal treatment of HCV;
- Eltrombopag is not used in patients with primary (or intermediate during treatment) platelet counts above

100-120*10⁹/L;

- For the prevention of thromboembolic disorders in patients receiving eltrombopag at a dose of 25 mg / daily, after the recovery of the platelet count to $\geq 90 \cdot 10^9/L$, the rules of taking the preparations were changed: in most cases, to maintain the platelet count in a continuing antiviral therapy, a dose of 25 mg of eltrombopag every other day received by a patient was enough;
- For the prevention of thromboembolic disorders in patients receiving eltrombopag, the achieving of normal platelet counts was not pursued, since even in patients with hepatic cirrhosis no marked clinical signs of anticoagulation at the platelet count of $90 \cdot 10^9/L$.

Adhering to the principles and dosing regimens described above, the use of eltrombopag did not lead to unwanted side effects, thus allowed to avoid interruption of causal treatment of chronic hepatitis C and to give a course of treatment of desired duration.

Summary. New regimens of treatment significantly expand the horizons of our treatment of chronic hepatitis C, however with a glance to the pharmaco-economic aspects of the preparations based on pegylated interferon (possibly in combination with a protease inhibitor for the first virus genotype) will still be of immediate interest in the near future. In this case, the adjustment of side effects of the therapy, including thrombocytopenia, will be one of the priority issues of treatment of patients with chronic HCV, since only if the necessary duration of an antiviral therapy is observed one can count on achieving the SVR. An important tool in solving this issue is to use eltrombopag.

ԷԼԹՐՈՄԲՈՊԱԳԻ ԿԻՐԱՌՈՒՄԸ HCV ԱՍՏՅՎԱԾ ԹՐՈՄԲՈՑԻՏՈՊԱԹԻԱԼԵՐՈՎ ՀԻՎԱԼԴԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ

Դ.Դանիլով, Ի.Կարպով

ԲՊԲՀ, Վարակիչ հիվանդությունների ամբիոն, Բելառուս, Մինսկ

Հոդվածում նկարագրված է թրոմբոցիտոպենիայով ասոցիացված քրոնիկ վիրուսային C հեպատիտի/յարդի ցիռոզի ժամանակ էլթրոմբոպագի (Ռեվոլտեյր) կիրառման մեր փորձը, որի նպատակն է թրոմբոցիտների բավարար կոնցենտրացիային հասնելը, որը թույլ կտա պեգիլացված ինտերֆերոնով և առաջին սերնդի պրոտեազների ինհիբիտորներով (Բոցեպրեվիր) բուժումը սկսել և շարունակել: Էլթրոմբոպագի կիրառումը հնարավոր է դարձնում քրոնիկ հեպատիտ C-ի անհրաժեշտ երկարատև էթիոտրոպ բուժման իրականացումը:

Բանալի բառեր՝ Էլթրոմբոպագ, քրոնիկ վիրուսային հեպատիտ C, թրոմբոցիտոպենիա, եռակի թերապիա, բոցեպրեվիր

ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛТРОМБОПАГА У ПАЦИЕНТОВ С HCV-АССОЦИИРОВАННЫМИ ТРОМБОЦИТОПАТИЯМИ**Д.Данилов, И.Карпов***БМГУ, Кафедра инфекционных болезней, Беларусь, Минск*

В статье рассматривается опыт применения элтромбопага (Револейд) у больных с тромбоцитопениями, ассоциированными с хроническим вирусным гепатитом С/циррозом печени, для достижения концентрации тромбоцитов, достаточной для начала и продолжения терапии на основе пегилированного интерферона с применением ингибиторов протеазы первого поколения (Боцепревир). Применение элтромбопага делает возможным проведение необходимой продолжительной этиотропной терапии хронического гепатита С с целью достижения устойчивого вирусологического ответа.

Ключевые слова: *элтромбопаг, хронический вирусный гепатит С, тромбоцитопения, тройная терапия, боцепревир*

References

1. Bota S., Sporea I., Sirlu R., Popescu A., Neghină A.M., Dănilă M. et al. Severe adverse events during antiviral therapy in hepatitis C virus cirrhotic patients: A systematic review. *World J. Hepatol.*, 2013, Mar. 27, 5(3):120-6
2. Rizzetto M., Grotzinger K., Theodore D., Demuth D., Irving W.L., Manns M. et al. Reasons for nonuse of antiviral treatment in patients with chronic hepatitis C infection and thrombocytopaenia: a retrospective chart review from five European countries. *J. Viral Hepat.*, 2014, Oct. 21(10):e129-34.
3. Burness C.B. Eltrombopag: a review of its use in the treatment of thrombocytopenia in patients with chronic hepatitis C. *Drugs*, 2014, Oct., 74(16):1961-71.
4. Afdhal N.H., Dusheiko G.M., Giannini E.G., Chen P.-J., Han K.-H., Mohsin A. et al. Eltrombopag increases platelet numbers in thrombocytopenic patients with HCV infection and cirrhosis, allowing for effective antiviral therapy. *Gastroenterology*, 2014, Feb., 146(2):44252.e1.
5. Maan R., Veldt B.J., Janssen H.L.A. Eltrombopag for Thrombocytopenic Patients with Chronic HCV Infection. *Gastroenterology*, 2014, Jul. 1, 147(1):2545.
6. Vierling J.M., Zeuzem S., Poordad F., Bronowicki J.-P., Manns M.P., Bacon B.R. et al. Safety and efficacy of boceprevir/peginterferon/ribavirin for HCV G1 compensated cirrhotics: Meta-analysis of 5 trials. *J. Hepatol.*, 2014, Aug.1, 61(2):2009.

поступила 13.11.2016г.
принята к печати 14.12.2016 г.

УДК 616.988-022.6

ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ**Н.К.Саркисянц***Клинический центр "Арменикум", отделение инфекционных болезней, Армения, Ереван*

Вирус Эпштейна-Барра (EBV) или вирус герпеса человека 4 типа является одним из самых распространенных, однако диагностика острого мононуклеоза по сегодняшний день находится не на должном уровне, что обусловлено многообразием клинических проявлений и сложностью лабораторной диагностики заболевания. Мы описали клинические, эпидемиологические и лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза. Сравнивались необходимые диагностические параметры (лейкоцитоз, лимфоцитоз с присутствием атипичных лимфоцитов, измененные печеночные функциональные пробы и др.), серологические тесты на наличие специфических антигенов к EBV (капсидный вирусный антиген (VCA IgG, VCA IgM) и EBV-ядерный антиген (EBNA)-1 IgG) и использовались для определения статуса инфицированности и дифференциальной диагностики инфекционного мононуклеоза.

Ключевые слова: *вирус Эпштейна-Барр, инфекционный мононуклеоз, серологическая диагностика*

Полиморфизм клинической картины острого инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр (EBV), сложности лабораторной диагностики болезни дают основания полагать, что уровень официально регистрируемой заболеваемости, в том числе в Армении, не отражает истинной распространенности инфекции, т.е. имеет место гиподиагностика реальных случаев заболевания. С другой стороны, несовершенство, неправильный выбор и интерпретация лабораторных методов диагностики являются причиной необоснованной постановки диагноза.

Инфекционный мононуклеоз (*mononucleosis infectiosa, болезнь Филатова, ангина моноцитарная, лимфобластоз доброкачественный*) – острое антропонозное вирусное инфекционное заболевание с лихорадкой, поражением ротоглотки, лимфатических узлов, печени и селезёнки и специфическими изменениями гемограммы.

Клинические проявления заболевания впервые описаны в 1885г. Н.Ф.Филатовым и в 1889г. Е.Пфайффером. В соответствии с характерными изменениями гемограммы американские учёные Т.Спрэнт и Ф.Эванс назвали заболевание инфекционным мононуклеозом. Возбудитель впервые выделили английский патолог М.А.Эпштейн и канадский вирусолог И.Барр из клеток лимфомы Бёркитта (1964). Позднее вирус получил название вируса Эпштейна-Барр (EBV) [1].

Доказана ведущая роль EBV не только в инфекционной, но и в онкологической и иммунологической патологии человека. EBV-ассоциированными заболеваниями являются назофарингеальная карцинома,

лимфопролиферативные заболевания и лимфомы, а при ВИЧ-инфекции EBV-ассоциированными состояниями – волосистая лейкоплакия языка, лимфоцитарная интерстициальная пневмония и лимфома Беркитта [2, 3].

Этиология. Возбудитель ДНК-содержащий вирус герпеса человека 4 типа относится к семейству Herpesviridae, подсемейству Gammaherpesvirinae. В процессе репликации вируса экспрессируется более 70 различных специфических белков, однако к настоящему времени выделены лишь 4 группы иммуногенных протеинов, определение антител к которым дает возможность дифференцировать стадию инфекции:

- *капсидный* (viral capsid antigen, VCA)
- *ядерный* (EBV nuclear antigen EBNA)
- *ранний* (early antigen, EA)
- *мембранный* (membrane antigen, MA) [2].

Каждый из них образуется в определённой последовательности и индуцирует синтез соответствующих антител. В крови больных инфекционным мононуклеозом сначала появляются антитела к капсидному антигену VCA, позднее вырабатываются антитела к EA и MA.

EBV обладает тропизмом к В-лимфоцитам, способен интегрировать в ДНК клетки-хозяина. Реплицируясь в В-лимфоцитах, EBV, в отличие от других вирусов герпеса, не вызывает гибели клеток, а, напротив, активирует их пролиферацию [1, 2]. Возбудитель малоустойчив во внешней среде и быстро гибнет при высыхании, под действием высокой температуры и дезинфектантов [1].

Эпидемиология. Резервуар и источник инфекции – человек с манифестной или стёртой формой болезни, а также вирусноситель.

Инфицированные лица выделяют вирус с последних дней инкубации и на протяжении 6-18 мес. после первичной инфекции. Механизм передачи аэрозольный, путь передачи – воздушно-капельный. Очень часто вирус выделяется со слюной, поэтому заражение возможно при поцелуях (“болезнь поцелуев”). Возможна передача инфекции при переливаниях крови, половым путём, бытовым путём (через руки, предметы обихода) [1, 2].

Заболевание малоконтагиозно. Эпидемический процесс поддерживают лица, ранее перенёвшие инфекцию и на протяжении долгого времени выделяющие возбудитель со слюной. Интересное проспективное исследование было проведено у студентов колледжа университета Миннесоты по изучения вирусологических и иммунологических событий в течение 6-недельного инкубационного периода острого заболевания с помощью сбора проб крови и смывов ротовой полости. Вирус присутствовал в ротовой полости за одну неделю до появления симптомов заболевания, в то время как с помощью чувствительной ПЦР методики было показано присутствие вирусного генома на низких уровнях в крови около 3-х недель до появления симптомов. Тем не менее, высокий уровень EBV в крови наблюдался лишь к началу появления симптомов, совпадающих с обнаружением вируса в полости рта [3].

Заболевание распространено повсеместно; в основном регистрируют спорадические случаи, 80-90% взрослого населения серопозитивно. Лица старше 40 лет болеют редко, заболевание регистрируется преимущественно у лиц молодого возраста – до 35 лет. На разных континентах разброс частоты манифестных форм болезни колеблется от 4 до 68 на 100000 населения [2]. Для инфекционного мононуклеоза характерны две эпидемиологические модели. В развивающихся странах, инфицирование происходит в раннем детском возрасте, 90% детей обычно серопозитивны. В развитых странах наблюдаются 2 пика заболеваемости: первый – у детей в возрасте 1-6 лет и второй – у подростков и лиц молодого возраста 14-20 лет. Наиболее часто заболевают подростки: у девочек максимальную заболеваемость регистрируют в 14-16 лет, у мальчиков – в 16-18 лет. Высокие показатели заболеваемости инфекционным мононуклеозом зарегистрированы среди студентов колледжей и университетов (“болезнь студентов”), а также среди новобранцев-военнослужащих [2].

Заболевания регистрируют на протяжении всего

года, выраженный весенний пик, несколько реже – в летние месяцы, некоторый подъём в октябре [2]. Заражению способствуют скученность, тесные бытовые контакты.

Патогенез. В патогенезе выделяют 5 фаз. Сначала возбудитель проникает в организм через слизистые оболочки ротоглотки и верхних дыхательных путей, затем происходит лимфогенный занос вируса в регионарные лимфатические узлы и их гиперплазия, затем вирусемия, инфекционно-аллергическая стадия и, наконец, выздоровление с развитием иммунитета [1, 2].

Проникновение вируса в верхние отделы дыхательных путей приводит к поражению эпителия и лимфоидной ткани рото- и носоглотки. Отмечают отёк слизистой оболочки, увеличение миндалин и регионарных лимфатических узлов. При последующей вирусемии возбудитель внедряется в В-лимфоциты, находясь в их цитоплазме, он диссеминирует по всему организму. Распространение вируса приводит к системной гиперплазии лимфоидной и ретикулярной ткани, в связи с чем в периферической крови появляются атипичные мононуклеары. Развиваются лимфаденопатия, отёк слизистой оболочки носовых раковин и ротоглотки, увеличиваются печень и селезёнка. Гистологически выявляют гиперплазию лимфоретикулярной ткани во всех органах, лимфоцитарную перипортальную инфильтрацию печени с незначительными дистрофическими изменениями гепатоцитов.

Репликация вируса в В-лимфоцитах стимулирует их активную пролиферацию и дифференцировку в плазмциты, секретирующие иммуноглобулины низкой специфичности. Одновременно в острый период заболевания нарастает количество и активность Т-лимфоцитов: Т-супрессоры сдерживают пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, в то время как цитотоксические Т-лимфоциты уничтожают инфицированные вирусом клетки, распознавая мембранные вирус-индуцированные антигены. Однако вирус остаётся в организме и персистирует в нём в течение всей последующей жизни, обуславливая хроническое течение заболевания с реактивацией инфекции при снижении иммунитета [1].

Клиника. Риск развития манифестных форм инфекционного мононуклеоза после первичного инфицирования EBV коррелирует с возрастом пациента. Среди подростков и лиц молодого возраста болезнь может протекать бессимптомно, но, по крайней мере, у половины из них наблюдается

клиническая манифестация заболевания. Тяжесть первичной инфекции EBV у взрослых увеличивается с возрастом, у пациентов старше 40 лет возможны более тяжелые формы болезни с длительной лихорадкой и более серьезным поражением печени, но менее заметным увеличением лимфатических узлов, чем у молодых пациентов [9].

Инкубационный период варьирует от 4-5 дней до 45 дней. Инфекционный мононуклеоз отличает сочетание основных пяти клинических синдромов: общетоксических явлений, двусторонней ангины, полиаденопатии (особенно с поражением лимфатических узлов по ходу грудино-ключично-сосцевидных мышц с обеих сторон), гепатолиенального синдрома, специфических изменений гемограммы. В некоторых случаях возможны желтуха и/или экзантема пятнисто-папулезного характера [1].

Болезнь, как правило, начинается остро, температура тела быстро поднимается до фебрильных цифр. Температурная кривая обычно неправильного типа, ремитирующая, длительность лихорадки – 1-3 недели. У взрослых возможно и постепенное развитие заболевания: в течение нескольких дней наблюдают субфебрильную температуру тела, недомогание, слабость, повышенную утомляемость, катаральные явления в верхних дыхательных путях. С первых же дней развивается лимфаденопатия. Увеличенные лимфатические узлы можно обнаружить во всех доступных пальпации областях. Наиболее часто при мононуклеозе увеличиваются затылочные, подчелюстные, передне- и, особенно, заднешейные лимфатические узлы. Лимфатические узлы уплотнены, подвижны, при пальпации безболезненны или незначительно болезненны. Их размеры варьируют от горошины до грецкого ореха. Подкожная клетчатка вокруг лимфатических узлов в некоторых случаях может быть отёчной, пастозной. Могут появиться заложенность носа с затруднением носового дыхания, гнусавость голоса, храпящее дыхание полуоткрытым ртом (особенно во сне), связанные с увеличением носоглоточной и небных миндалин [1, 2, 10]. Отек век (периорбитальный отек) характерен для первичной EBV-инфекции и является полезной клинической подсказкой [9]. Тонзиллит появляется с первых дней болезни, реже – позднее, на фоне лихорадки и других симптомов болезни (5-7 день). Поражения зева проявляются развитием катарального, язвенно-некротического, фолликулярного или плёнчатого тонзиллита, характерен гнилостный запах изо рта. На миндалинах

появляются рыхлые желтоватые легко снимающиеся налёты, в некоторых случаях напоминающие дифтерийные. Возможно появление геморрагических элементов на слизистой оболочке мягкого нёба, задняя стенка глотки резко гиперемированная, разрыхлённая, зернистая, с гиперплазированными фолликулами. Гепатоспленомегалия наблюдается у всех больных, появляется на 3-5 день болезни и сохраняется до 3-4 недель и более [1, 2, 9]. Гепатит регистрируют более чем у 90% больных, клинически максимально выражен на 2-3 неделе болезни [9]. При желтушных формах выявляется иктеричность кожи, склер и потемнение мочи.

У 4,2-13% пациентов при остром инфекционном мононуклеозе возможно появление макулопапулезной (кореподобной) экзантемы на 3-5-й день заболевания, связанной с самой вирусной инфекцией. Она не имеет определённой локализации, но преимущественно локализуется на туловище и конечностях не сопровождается зудом и быстро исчезает без лечения, не оставляя изменений на коже. В отдельных случаях высыпания могут быть мелкопятнистыми, эритематозными, уртикарными и даже геморрагическими. Однако, сыпь чаще ассоциирована с приемом бета-лактамов антибиотиков, особенно амоксицилина (до 69%). Точный механизм остается неясным, возможна истинная аллергическая реакция на лекарственный препарат, вирус-зависимая сыпь или вирус-ассоциированное преходящее снижение толерантности к препарату [8].

Вслед за периодом разгара заболевания, продолжающимся 2-3 недели (в среднем 16 дней), наступает период реконвалесценции. Самочувствие больного улучшается, нормализуется температура тела, постепенно исчезают ангина и гепатолиенальный синдром. В дальнейшем нормализуются размеры лимфатических узлов. Длительность периода реконвалесценции индивидуальна, иногда субфебрильная температура тела и лимфаденопатия сохраняются в течение нескольких недель.

Возобновление симптомов по типу рецидива до окончания острого заболевания возникает очень редко. В исследовании, включавшем 116 больных инфекционным мононуклеозом в возрасте от 16 до 26 лет, был только один лабораторно документированный рецидив [9].

Единой классификации клинических форм инфекционного мононуклеоза нет. Некоторые авторы выделяли до 20 и более различных форм.

Существование многих из этих форм, в том числе хронической, вызывает сомнение. Следует учитывать, что могут быть не только типичные, но и атипичные формы заболевания. Последние характеризуются или отсутствием какого-либо основного симптома болезни (тонзиллита, лимфаденопатии, увеличения печени и селезенки), или преобладанием и необычной выраженностью одного из проявлений ее (экзантема, некротический тонзиллит), или возникновением необычных симптомов (например, желтухи при желтушной форме мононуклеоза), или других проявлений, которые в настоящее время относят к осложнениям.

Осложнения инфекционного мононуклеоза. Осложнения развиваются достаточно редко, но могут быть очень тяжелыми [10]. Обструкция верхних дыхательных путей за счет гипертрофии небных миндалин и лимфоузлов кольца Вальдейера-Пирогова развивается у 0,1-1% больных, у 2/3 из них высевают альфа-гемолитический стрептококк, как правило, группы С.

К гематологическим осложнениям инфекционного мононуклеоза относят гемофагоцитарный синдром, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру, апластическую анемию, нейтропению, ДВС-синдром и усугубление течения гемолитической анемии у пациентов с наследственным сферо- и овалоцитозом. У каждого второго больного инфекционным мононуклеозом наблюдается умеренная тромбоцитопения (100 000-140 000/мл), наблюдающаяся с конца первой недели от начала болезни и постепенно нивелирующаяся в последующие 3-4 недели. Причиной тромбоцитопении является выработка антитромбоцитарных антител и массивное разрушение тромбоцитов в увеличенной селезенке. Гемолитическая анемия встречается у 0,5-3% пациентов и развивается вследствие выработки холодовых антител, антиаутоантител и аутоантител к трифосфат-изомеразе. Гемолиз обычно умеренный, с максимальной выраженностью на 2-3 неделе болезни.

Разрыв селезенки (спонтанный или травматический) происходит у 0,1-0,2% больных. Неврологические осложнения при первичной EBV-инфекции (энцефалит, менингоэнцефалит, асептический менингит, синдром Гийена-Барре и др.) развиваются в менее 1% случаев, обычно в первые две недели болезни. Крайне редко встречаются осложнения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы (интерстициальная пневмония, плеврит, миокардит и перикардит) и синдром Рейе

[10].

Диагностика. Для постановки клинического диагноза необходимо сопоставлять результаты серологического тестирования с результатами общеклинических анализов, симптоматикой и анамнезом заболевания. Инфекционный мононуклеоз следует отличать от лимфогранулематоза и лимфолейкоза, ангина кокковой и иной этиологии, дифтерии ротоглотки, а также вирусных гепатитов, краснухи, токсоплазмоза, аденовирусной инфекции, ЦМВ-инфекции, острой ВИЧ-инфекции [1, 2].

Лабораторная диагностика инфекционного мононуклеоза. Ко второй неделе заболевания характерно развитие относительного и абсолютного лимфоцитоза и/или моноцитоза (суммарно более 60%). Наиболее характерный признак - присутствие в крови не менее чем 10-12% атипичных мононуклеаров - клеток с широкой базофильной цитоплазмой, являющихся атипичными активированными CD8+ Т-лимфоцитами. Число этих клеток может достигать 80-90%. Разноречивые данные по поводу присутствия и количества атипичных мононуклеаров объясняются тем, что при их выявлении имеет место субъективный подход в распознавании атипичных мононуклеаров (разный опыт врачей-лаборантов). К тому же, гематологические анализаторы не дифференцируют атипичные мононуклеары, а подсчитывают их в качестве лимфоцитов или моноцитов, что уменьшает диагностическую ценность их выявления в диагностике инфекционного мононуклеоза. В то же время они могут присутствовать при других вирусных инфекциях, особенно цитомегаловирусной. В гемограмме выявляют также умеренный лейкоцитоз, относительную нейтропению. В период реконвалесценции количество нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов постепенно нормализуется [1, 2].

В настоящее время разработаны серологические методы определения антител различных классов к 3 диагностически значимым антигенам EBV - капсидный (VCA), ядерный (EBNA) и ранний (EA) [7]. Наиболее адекватно эти маркеры выявляются с помощью тест-систем производства США (высокая чувствительность и воспроизводимость результатов). Динамика появления, нарастания, сохранения или снижения антител к данным антигенам, а именно - IgM, IgG к VCA, IgG к EA и IgG к EBNA, и вирусной нагрузки представлена на рисунках 1, 2 [9].

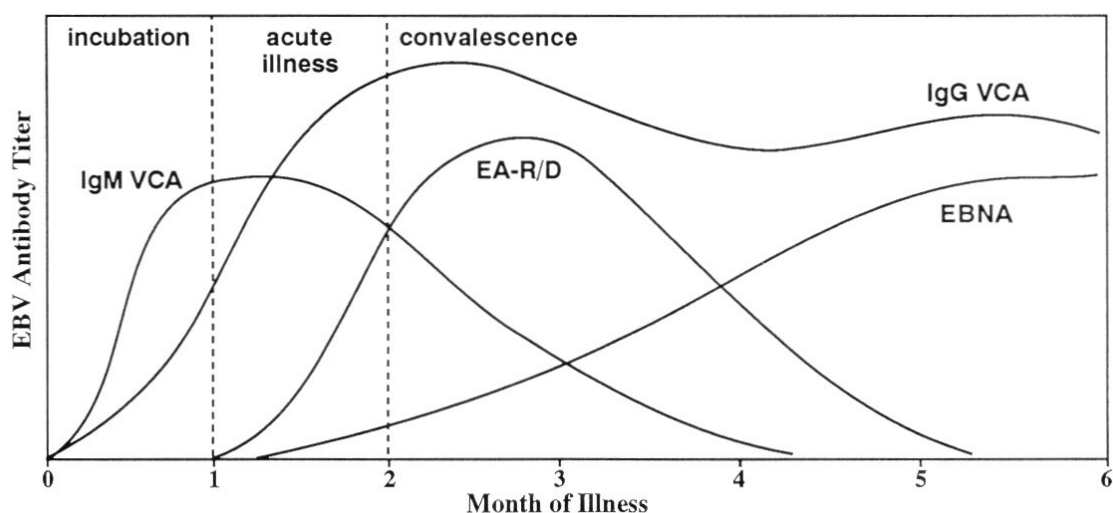


Рис. 1. Динамика выявления антител при EBV-инфекции

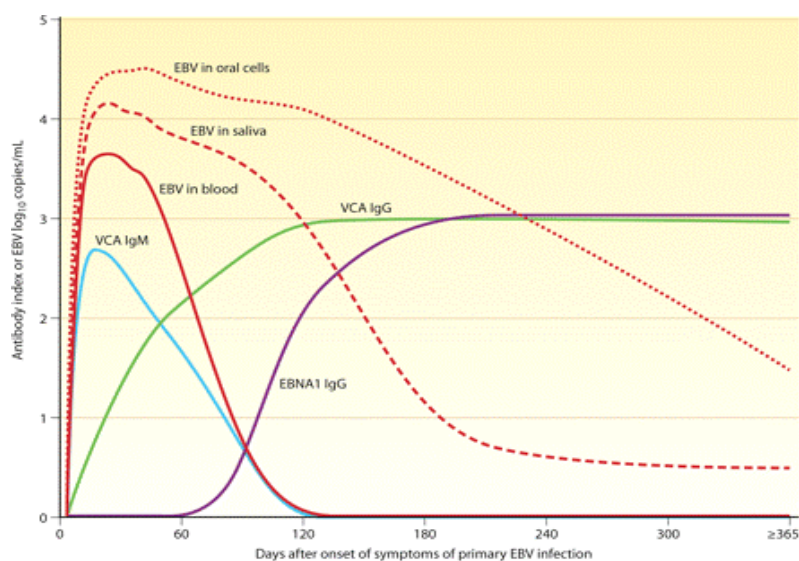


Рис. 2. Динамика EBV-специфических антител и вирусной нагрузки при инфекционном мононуклеозе

VCA IgM сывороточные IgM к VCA-антигенам можно обнаружить уже в инкубационный период; в дальнейшем их выявляют у всех больных (это служит достоверным подтверждением диагноза). Исчезают VCA IgM лишь через 2-3 мес. после выздоровления. Этот тип антител выявляется также при реактивации инфекции. Наличие VCA IgM на фоне отсутствия анти-EBNA IgG подтверждает первичную инфекцию.

VCA IgG появляются вскоре после VCA IgM (их продукция начинается почти одновременно, либо с интервалом в несколько дней) и в острой стадии инфекции обнаруживаются практически у всех больных. После выздоровления VCA IgG сохраняются пожизненно. Отрицательный результат данного теста обычно исключает прошлую инфекцию, хотя не всегда исключает острую инфекцию, если взятие крови было произведено в раннем периоде острой фазы, когда VCA IgG находятся ещё на неопределяемом уровне.

EBNA антитела класса IgG к ядерному антигену (IgG-EBNA-антитела) появляются через 2-4 месяцев после начала инфекции, в том числе и протекающей в стёртых формах, а затем, в небольших титрах, выявляются пожизненно. IgG-EBNA-антитела выявляются на поздних сроках после острой инфекции, на фоне латентной инфекции, а также при реактивации и хронической инфекции. Применяются в качестве маркера паст-инфекции.

EA-D ранние антигены (EA) появляются в раннюю фазу литического жизненного цикла вируса – при острой первичной инфекции у 60-80% пациентов, а также при реактивации инфекции EBV. Anti-EA IgG при остром инфекционном мононуклеозе появляются на 1-2 неделе инфекции и исчезают в среднем через 3-4 (до 6) месяца. В большинстве случаев присутствие anti-EA IgG характерно для острой инфекции [4].

В силу того, что основной целью серодиагностики EBV-инфекции является выявление стадии

инфекционного процесса (первичная, прошедшая/паст-инфекция, реактивация) или его отсутствия, представляется целесообразным совмещение определения в сыворотке крови пациента *всех упомянутых серологических маркеров в комплексе*, так как это повышает вероятность постановки точного диагноза. Возможная интерпретация данных комплексного серологического тестирования с применением ИФА

приведена в таблице 1. При типичном развитии инфекционного процесса у иммунокомпетентного больного на ранней стадии первичной инфекции в сыворотке крови выявляются антитела класса М и G к капсидному антигену (anti-VCA IgM и IgG) при отсутствии anti-EBNA IgG. Паст-инфекция, как правило, характеризуется наличием в сыворотке крови anti-VCA IgG и anti-EBNA IgG [4, 7].

Таблица 1

Диагностика стадии EBV-инфекции на основании детекции антител к антигенам вируса

Интерпретация	Капсидный антиген (VCA)		Ранний антиген (EA) IgG	Ядерный антиген (EBNA) IgG
	IgM	IgG		
Очень ранняя первичная инфекция	+	-	-	-
Ранняя первичная инфекция	+	+	+	-
Поздняя первичная инфекция	+/-	+	-/+	+
Паст-инфекция	-	+	-	+
Реактивация	+/-	+	+	+

Однако серологическую диагностику данной инфекции могут осложнять следующие обстоятельства: не во всех случаях начало продукции VCA IgM предшествует таковому для антител класса G, возможно также одновременное появление антител обоих классов и полное отсутствие продукции IgM и IgG, они могут отсутствовать в результате иммуносупрессии. В редких случаях VCA IgM могут выявляться достаточно долго (длительная персистенция IgM). В этом случае у пациента с паст-инфекцией обнаруживается серологический профиль поздней первичной инфекции. Встречается полное отсутствие продукции IgG к EBNA (например, при иммуносупрессии). Присутствие антител класса G к EA не всегда отражает наличие острой ранней стадии первичной инфекции. Известно, что IgG к EA выявляются у 70% больных, страдающих острым инфекционным мононуклеозом, в то же время они выявляются у здоровых доноров, и их продукция может возобновиться при реактивации [7].

Особую трудность представляет диагностика EBV-инфекции у иммуноскомпрометированных пациентов, в этом случае серологический профиль может быть сильно искажен и непоказателен [6, 7].

При отсутствии возможности определения анти-VCA-IgM до сих пор применяют различные модификации реакции гетероагглютинации – серологические методы обнаружения гетерофильных

антител. Они образуются в результате поликлональной активации В-лимфоцитов. Недостаточная специфичность реакций снижает их диагностическую ценность. Наиболее популярны реакция Пауля-Буннеля с эритроцитами барана (диагностический титр 1:32), реакция Ловрика – Вольнера с эритроцитами барана, обработанными папаином, и самая простая и более чувствительная реакция Гоффа-Бауэра с формализированными или свежими эритроцитами лошади. Последняя реакция дает 90% положительных результатов у больных инфекционным мононуклеозом. Применяется также латекс-агглютинация с эритроцитами лошади (Monospot test), чувствительность которой также недостаточна.

Всем больным с инфекционным мононуклеозом или при подозрении на него нужно проводить 3-кратное (в острый период, затем через 3 и 6 мес.) лабораторное обследование на антитела к антигенам ВИЧ, поскольку в стадию первичных проявлений ВИЧ-инфекции также возможен мононуклеозоподобный синдром [1].

Вирусологические методы диагностики (выделение вируса из ротоглотки) на практике не применяют. Методом ПЦР можно выявлять вирусную ДНК в цельной крови и сыворотке. Количественная ПЦР может применяться у пациентов после трансплантации, а также может быть полезной для

постановки правильного диагноза у детей младшего возраста с атипичными клиническими признаками или негативными результатами гетерофильных серологических реакций на инфекционный мононуклеоз [5, 9].

Лечение. Специфическая терапия не разработана. В небольшом пилотном исследовании 10 студентам с инфекционным мононуклеозом был назначен валациклоvir по 3 г в день в течение 2 недель. С помощью TaqMan Real-Time PCR было показано статистически достоверное снижение на ≥ 2 log вирусной нагрузки в образцах крови и образцах, взятых из ротовой полости, а также частоты и выраженности симптомов заболевания по сравнению с контрольной группой, включающей 10 студентов, не получавших валациклоvir [7, 9]. Антибиотики назначают при бактериальных осложнениях. Короткий курс лечения глюкокортикоидами (преднизолон 1-1,5 мг/кг в сут. в течение 3-4 дней) назначают при угрозе обструкции дыхательных путей, обусловленной отёком глотки и выраженным увеличением миндалин. Кортикостероиды назначают также при развитии таких осложнений, как аутоиммунная анемия или тромбоцитопения [9].

Результаты и обсуждение. Были изучены особенности эпидемиологии и клинического течения инфекционного мононуклеоза у 16 пациентов (69% мужского пола). Возраст наблюдаемых пациентов составил от 19 до 29 лет (в среднем $23,69 \pm 3,38$), пятеро были студентами, один - сразу после демобилизации из вооруженных сил. У подавляющего большинства диагноз был поставлен более чем

7 дней спустя от начала заболевания (в среднем на $10,13 \pm 4,13$), при этом у 81% пациентов только при осмотре инфекционистом. У 56% заболевание наблюдалось в зимне-весенний сезон (с февраля по май), у 25% - в летний период и у 19% - в осенний период. Случаев заражения других членов семьи не наблюдалось.

У 87,5% пациентов заболевание начиналось с фебрильной лихорадки. Макуло-папулезная сыпь наблюдалась у одной пациентки, причем после приема амоксициллина. Перiorбитальный отек наблюдался у 87,5% пациентов, нарушение носового дыхания - у 75%, гнусавость - у 50%. Выраженная пастозность шеи наблюдалась лишь у одной пациентки. Катаральный фаринго-тонзиллит отмечен у 37,5% пациентов, в то время как у 62,5% развился фолликулярный или лакунарный тонзиллит. Наилучший результат в плане разрешения тонзиллита и связанной с ним лихорадки был отмечен при назначении азитромицина. У всех больных выявлялась генерализованная лимфаденопатия с наибольшим увеличением углочелюстных лимфоузлов. Гепатоспленомегалия констатированы у всех пациентов, причем печень была увеличена на 2-4 см, селезенки - на 2-6 см. Желтушная форма с повышением общего билирубина за счет связанной фракции наблюдалась у одного пациента. У большинства имело место удлинение протромбинового времени, МНО и снижение протромбинового индекса. Тромбоцитопения выявлялась у шести пациентов. Лабораторные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели общего и биохимического показателей крови у больных инфекционным мононуклеозом

Parameters	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
LYM	5,01	1,64	3,1	8,2
LYM%	54,7	9,7	40,0	76,0
Monocytosis	1,4	0,4	0,8	1,9
Monocytosis %	13,6	3,5	8,6	19,6
Neutropenia (later)	1,4	0,5	0,5	1,8
Leukocytosis	10,6	2,9	8,0	17,2
PLT	186,7	64,1	130	306
ESR	15,6	7,9	3	28
ALT	221,9	109,2	83	407
AST	133,1	63,3	63	232
AP	261,4	154,9	68	445
GGT	157,4	95,3	26	597

Валацикловир был назначен 9 больным, дексаметазон в связи с выраженным отеком верхних дыхательных путей только 2 пациентам (по 4 мг от 3-5 дней). У девяти больных реакция на гетерофильные антитела с эритроцитами лошади была положительной, в то время как у трех пациентов после отрицательного результата серологической реакции на гетерофильные антитела диагноз удалось установить только после выявления положительных VCA IgM, EA-D IgM и VCA IgG. В остальных четырех случаях диагноз изначально был подтвержден с помощью позитивных VCA IgM с одновременно негативными EBNA IgG.

Заключение. Несмотря на тот факт, что 4-й тип

герпесвирусов – вирус Эпштейна-Барр, повсеместно распространен, диагностика манифестных форм заболевания все еще остается на низком уровне из-за большого разброса клинической симптоматики, сложностей современной лабораторной диагностики. Наличие у пациентов характерных для инфекционного мононуклеоза клинико-эпидемиологических данных, лимфо-, моно- или лимфомоноцитоза и повышения активности печеночных энзимов требуют дальнейшего подтверждения диагноза с помощью серологических методов с детекцией антител к отдельным антигенам вируса.

ՎԱՐԱԿԱՅԻՆ ՄՈՆՈՆՈԿԼԵՆՈՅ: ԱՌԱՆՁԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐՆ ՈՒ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ԲԱՐԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ն.Կ.Սարգսյան

“Արմենիկոմ” Կլինիկական կենտրոն, վարակային հիվանդությունների բաժանմունք, Երևան, Հայաստան

Եպստեյն-Բարր վիրուսը (EBV) կամ մարդու հերպեսվիրուս 4-ը ամենատարածվածներից է, սակայն սուր մոնոնուկլեոզի ախտորոշումը մինչ օրս պատշաճ մակարդակի վրա չէ՝ պայմանավորված կլինիկական դրսևորումների բազմազանությամբ և լաբորատոր ախտորոշման դժվարությամբ: Մենք նկարագրել ենք վարակային մոնոնուկլեոզի կլինիկական, Էպիդեմիոլոգիական և լաբորատոր առանձնահատկությունները: Համեմատվել են ախտորոշիչ անհրաժեշտ պարամետրերը (լեյկոցիտոզ, լիմֆոցիտոզ՝ ատիպիկ լիմֆոցիտներով, լյարդի փոփոխված ֆունկցիոնալ թեստեր և այլն), EBV-ի անտիգենների նկատմամբ սպեցիֆիկ հակամարմինների շճաբանական թեստերը (վիրուսի կապսիդային անտիգեն (VCA IgG, VCA IgM) և EBV-կորիզային անտիգեն (EBNA)-1 IgG) և օգտագործվել վարակվածության կարգավիճակի հաստատման և վարակային մոնոնուկլեոզի տարբերակիչ ախտորոշման համար:

Բանալի բառեր՝ *Եպստայն-Բարրի վիրուս, վարակային մոնոնուկլեոզ, շճաբանական ախտորոշում*

INFECTIOUS MONONUCLEOSIS: PECULIARITIES OF DURATION AND DIFFICULTIES OF IAGNOSTICS

N.C.Sargsyants

Armenicum Clinical Center, Infectious Diseases Department, Yerevan, Armenia

Epstein-Barr virus (EBV) or human herpesvirus 4 is ubiquitous, but diagnosis of acute infectious mononucleosis (IM) because of clinical diversities and laboratory diagnosis difficulties till now day is not on proper level. We describe clinical, epidemiological and laboratory peculiarities of IM. Besides, diagnostically useful parameters (leukocytosis, lymphocytosis with atypical lymphocytes, abnormal liver function test, etc.) serological tests for antibodies specific for EBV antigens (viral capsid antigen (VCA) IgG, VCA IgM and EBV nuclear antigen (EBNA)-1 IgG) are used to define infection status and for the differential diagnosis of acute IM.

Keywords: *Epstein-Barr virus, infectious mononucleosis, serological tests*

Литература

1. Покровский В.И. Инфекционные болезни и эпидемиология, 2016, с. 412-417.
2. Поляков В.Е., Лялина В.Н. Воробьева М.Л. и др. Инфекционный мононуклеоз у детей и подростков. Эпидемиология и инфекционные болезни, 1998, N 6, с. 50-54
3. Dunmire S.K., Grimm J.M., Schmeling D.O. et al. The Incubation Period of Primary Epstein-Barr Virus Infection: Viral Dynamics and Immunologic Events. PLOS Pathogens. Published: 2015, December, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1005286>
4. Epstein-Barr virus and Infectious Mononucleosis. Atlanta, Ga: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Infectious Diseases. Last updated: January 7, 2014. Available at: www.cdc.gov/ncidod/diseases/ebv.htm.
5. Jiang S.Y., Yang J.W., Shao J.B. et al. Real-time polymerase chain reaction for diagnosing infectious mononucleosis in pediatric patients: A systematic review and meta-analysis. J. Med. Virol., 2016, 88(5), p. 871-876
6. Luzuriaga K., Sullivan J.L. Infectious Mononucleosis. N. Engl. J. Med., 2010, 362, p. 1993-2000.
7. Paschale M., Clerici P. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions. World J. Virol., 2012, 12; 1(1), p. 31-43.
8. Ónodi-Nagy K., Kinyó Á., Meszes A. et al. Amoxicillin rash in patients with infectious mononucleosis: evidence of true drug sensitization. Allergy Asthma Clin. Immunol., 2015, 11(1): p. 1.
9. Odumade O.A., Hogquist K.A., and Balfour H.H., Jr. Progress and Problems in Understanding and Managing Primary Epstein-Barr Virus Infections. Clin Microbiol Rev., 2011, 24(1), p. 193-209.
10. Schooley R.T. Epstein-Barr virus (infectious mononucleosis). In: Mandell. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5 th ed. 2000, p. 1599-1608.

поступила 12.05.2016г.
принята к печати 03.06.2016 г.

УДК: 616-056.7+616-003 821:616.379-008.6

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АМИЛОИДНОГО ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА ПРИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ**Л.Х.Хачатрян, Л.Г.Симонян***ЕГМУ им. М.Гераци, кафедра терапии N 3*

У 12 больных периодической болезнью с клиническими признаками поражения сердца осуществлено клинико-морфологическое исследование состояния сердца. Больные подвергались электрокардиографии, проведено гисто-морфологическое исследование миокарда. Клинико-анатомический анализ полученных данных показал, что непосредственной причиной смерти больных периодической болезнью явилась сердечная недостаточность, развивающаяся на фоне имеющегося амилоидоза сердца. Однако прижизненный диагноз амилоидоза сердца был поставлен лишь у двух больных, даже при наличии у них выраженных клинических признаков поражения сердца.

Ключевые слова *периодическая болезнь, поражение сердца, амилоидоз, сердечная недостаточность*

Периодическая болезнь – наследственное аутовоспалительное заболевание. Прошло более половины века с тех пор, как периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка) была выделена в самостоятельную нозологическую единицу [9]. Изучение периодической болезни (ПБ), начавшееся с 40-ых годов нашего столетия в виде единичных сообщений с описанием определенного клинического симптомокомплекса, в последние десятилетия стало носить систематический характер [2, 3]. Несмотря на многочисленные и разносторонние исследования, проведенные за истекший период, остаются дискуссионными ряд вопросов этиологии, патогенеза, клинико-морфологических проявлений, номенклатуры и классификации данного заболевания [7, 8]. Неоднократно пересматривались некоторые широко распространённые представления. Изучение периодической болезни в нашей республике особенно актуально, так как в ней неуклонно возрастает популяционная частота данного заболевания. Так, для любого жителя Армении относительный риск иметь больного периодической болезнью ребёнка выше его собственного в 2 раза, а больного внука – в 4 раза [6]. В то же время периодическая болезнь сегодня встречается во многих странах, что превращает её изучение в проблему мирового значения. К настоящему времени учеными Израиля, США, Франции, Армении, России проведены разносторонние исследования этиологии, патогенеза, клинико-лабораторных проявлений, лечения ПБ. Однако, как и при изучении любого сложного, до недавнего времени загадочного, заболевания, имеются ещё пробелы и спорные вопросы.

Кардинальным признаком периодической болезни являются приступообразно возникающие воспаления

брюшины и плевры, сопровождающиеся высокой температурой – болезнь проявляется периодически повторяющимися приступами серозита [1]. Часто развиваются артриты, гораздо реже – перикардит, гломерулонефрит, орхит, васкулиты, по данным некоторых авторов – менингит, эписклерит. Часть из них, такие как артриты, гломерулонефрит, васкулиты, могут возникать и во внеприступном периоде.

Заболевание поражает многие органы и системы и очень часто осложняется АА-амилоидозом [5]. Амилоидоз является патологическим процессом, определяющим судьбу больных периодической болезнью. Он развивается, по мнению армянских и зарубежных авторов, в среднем у 25% больных и лежит в основе фатальных осложнений болезни. Процесс начинается с поражения внутриорганных мелких артерий и сосудов микроциркуляторного русла и распространяется на строму. Несмотря на общепринятое представление о периретикулярном характере отложения амилоида, описан также смешанный характер отложений с его преимущественно периколлагеновой локализацией. Как правило, это были случаи с поражением сердца, внутриорганных нервных ствоиков и узелков, амилоидным зобом. Необходимо отметить, что выраженность амилоидоза в различных случаях и степень поражения отдельных органов вариабельны. Даже наиболее поражаемые органы в ряде случаев остаются интактными. Представление об исключительно нефропатическом типе амилоидоза при периодической болезни неверно. Встречаются случаи, когда амилоидоз сердца, надпочечников, щитовидной железы значительно превосходит поражение почек и в танатогенезе выступает на первый план. В таких случаях мы имеем дело

с кардиогенным и эндокринным вариантами периодической болезни [4].

Материал и методы. Нами исследовались 12 больных ПБ, у которых наблюдались клинические признаки поражения сердца. Больные были в возрасте от 34 до 58 лет, среди них – 8 женщин и 4 мужчин. Работа проводилась на базе терапевтического отделения МЦ «Канакер-Зейтун» и на кафедре патологической анатомии Ереванского государственного медицинского университета им. М.Гераци. У больных ПБ с клиническими признаками поражения сердца проводилось клинко-морфологическое исследование состояния сердца. Больные подвергались клинко-лабораторному и инструментальному исследованиям. При гистологическом исследовании препараты окрашивались конго красным и метиловым фиолетовым. Результаты клинического исследования проявлений болезни сопоставлялись с данными исследования органопатологии периодической болезни.

Результаты и обсуждение. Клиническими проявлениями поражения сердца были симптомы сердечной недостаточности, нарушения ритма и проводимости. Больные жаловались на боли в области сердца, одышку, отеки, тахикардию. При объективном осмотре наблюдалось расширение границ сердца, преимущественно влево, приглушение тонов, систолический, в 2-х случаях диастолический шум на верхушке, раздвоение второго тона на верхушке. При электрокардиографии определялись низкий вольтаж желудочкового комплекса, патологические изменения зубца R, суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы, мерцательная аритмия. Выявлялось резкое понижение функциональной активности левого желудочка. Гисто-морфологическое

исследование миокарда выявило наличие амилоидных масс в межмышечной ткани со сдавлением и замещением миоцитов. Определялось очаговое и диффузное разрастание соединительной ткани. Встречались организующиеся очаги миомаляции. В участках с дистрофическими и некробиотическими изменениями миоцитов наблюдалось отложение амилоида в стенках сосудов с резким сужением их просвета, вплоть до облитерации. Большие отложения амилоида обнаруживались в мелких артериальных и частично венозных сосудах миокарда. Чаще всего страдали артериолы, которые превращались в гомогенные трубочки с узким или полностью облитерированным просветом. В сосудах более крупного калибра отложение амилоида определялось в адвентиции и периадвентициальной ткани. При этом обнаруживались дистрофические изменения миоцитов, околядерный или полный лизис отдельных кардиомиоцитов, выраженный в различной степени склероз стромы. В строме миокарда определялись мелкие лимфоцитарные скопления. Наряду с очагами миомаляции отмечалось возникновение крупных некротических очагов, макроскопически имеющих вид типичного инфаркта миокарда. В 20% случаев, при которых в паренхиме и сосудах сердца амилоид не был обнаружен, в миоцитах отмечались умеренные атрофические изменения. Проведенный нами клинко-анатомический анализ полученных данных показал, что непосредственной причиной смерти больных ПБ явилась сердечная недостаточность, развивающаяся на фоне имеющегося амилоидоза сердца. Однако прижизненный диагноз амилоидоза сердца был поставлен лишь у 2-х больных, даже при наличии у них выраженных клинических признаков поражения сердца.

ՄՐՏԻ ԱՄԻԼՈՒՐԻԱԶԻՆ ԱՆՏԱՀԱՐՄԱՆ ԿԼԻՆԻԿԱՄՈՐՖՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԴՐՍԵՎՈՐՈՒՄՆԵՐԸ ՊԱՐԲԵՐԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԺԱՍՆԱԿ

L.Խ.Խաչատրյան, Լ.Հ.Սիմոնյան

Մ.Հերացու անվան ԵՊԲՀ, թերապիայի N 3 ամբիոն

Մեր կողմից պարբերական հիվանդությամբ տառապող 12 հիվանդների մոտ իրականացվել է սրտի կլինիկա-մորֆոլոգիական հետազոտություն: Կատարվել է ԷՍԳ և միոկարդի հիստոմորֆոլոգիական հետազոտություն: Կլինիկա-անատոմիական հետազոտության արդյունքում ստացված տվյալները ցույց են տվել, որ պարբերական հիվանդությամբ տառապող հիվանդների մահվան անմիջական պատճառը հանդիսանում է սրտային անբավարարությունը, որը զարգանում է սրտի՝ արդեն առկա ամիոլիդոզի ֆոնի վրա: Սակայն սրտի ամիոլիդոզ հիվանդների կյանքի ընթացքում անգամ սրտի ախտահարման վառ արտահայտված կլինիկական նշանների

առկայության դեպքում ախտորոշվել էր միայն երկու հիվանդների մոտ:

Բանալի բառեր՝ *սարքերական հիվանդություն, սրտի ախտահարում, ամիլոիդոզ, սրտային անբավարարություն*

CLINICO-MORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS HEART AMYLOIDOSIS AT PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

L.Ch.Khachatryan, L.H.Simonyan

YSMU after M.Heratsi, Department of Therapy N 3

We conducted a clinical and morphological study of the heart in 12 patients with clinical evidence of MI heart disease. ECG was carried out and histo-morphological study of the myocardium. Our own clinico-anatomical analysis of the data showed that the immediate cause of death in patients with FMF was heart failure that develops against the background of existing heart amyloidosis. However, intravital diagnosis of heart amyloidosis was placed in 2 patients, even if they have marked clinical signs of a heart disease.

Keywords: *familial Mediterranean fever, heart disease, amyloidosis, heart failure*

Литература

1. Айвазян А.А. Периодическая болезнь. Ереван, 1982, 215 с.
2. Зыкова Л.Д. Старческий амилоидоз, клинико-морфологический аспект проблемы. Автореф. Дисс. докт., М., 1989.
3. Серов В.В., Зыкова Л.Д. Старческий амилоидоз. Терап. архив, 1987, 8, с. 14-20.
4. Тер-Каспарова М.Р. Органопатология периодической болезни. Ереван, Саак-Партев, 2002, 164с.
5. Harrison's Nephrology and Acid-Base Disorders, 17th Edition, 2010.
6. John O. Meyerhoff. Medscape, Familial Mediterranean Fever, 2015, <http://emedicine.medscape.com/article/330284-overview#showall>
7. Ishii T., Hosoda Y., Ikegami N., Shimada H. Senile amyloid deposition. J. Pathol., 1983, Jan., 139(1), p. 1-22.
8. Pitkanen P., Westermark P., Cornwell G.G. Senile systemic amyloidosis. Am. J. Pathol., 1984 Dec., 117(3), p. 391-399.
9. Siegal S. Familial paroxysmal polyserositis (analysis of fifty cases). Am. J. Med., 1964, v. 36, p. 893.

поступила 14.04.2016г.
принята к печати 01.06.2016 г.

ՀՏԴ 616.151.514

ՀԵՄՈՖԻԼԻԱՅԻ ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ՀԵՄՈՍԱՏՈՒԿ ԲՈՒԺՈՒՄԸ**Հ.Ս.Խաչատրյան***ՀՀ ԱՆ Պրոֆ. Ռ.Յոյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոն*

Արդի գիտական գրականության և կլինիկական փորձի հիման վրա հեմոֆիլիան չի համարվում դատավճիռ: Անբավարար գործոնի պահանջվող ներարկումները կանխում են շարունակական արյունահոսությունները, նպաստում հեմատոմաների վաղ ներծծմանը:

Վաղ տարիքից պակաս գործոնի նախապես ներարկումները թույլ են տալիս կանխել արյունահոսական բարդությունները, մասնավորապես՝ ներհոդային արյունազեղումները և մկանային հեմատոմաները՝ ամբողջովին բացառելով հաշմանդամությունը:

Բանալի բառեր՝ հեմարթրոզներ, հակահեմոֆիլային պատրաստուկներ, ինհիբիտորային հեմոֆիլիա, արթրոցենտեզ, հաշմանդամություն

Ըստ էության բուժման ենթակա են հեմոֆիլիայի նույնիսկ ծանրագույն ձևերը: Բուժման միակ միջոցը հանդիսանում է անբավարար հակահեմոֆիլային FVIII, FIX ներարկումը: Արտասահմանում այդ նպատակով իրականացվում է կանխարգելիչ բուժում [9]: Այսինքն, հեմոֆիլիա Ա-ով հիվանդների շաբաթը 3 անգամ ն/ե ներարկում են հակահեմոֆիլային պատրաստուկներ, B-ի դեպքում՝ շաբաթը 2 անգամ ն/ե, որով կանխվում են սպառնացող արյունահոսությունները [International Guidelines of the World Federation of Haemophilia., 2012; 13, 16]:

Պատրաստուկների անբավարարության դեպքում հիմնական բուժմանը զուգակցվում են այլընտրանքային միջոցներ՝ թ.ս.պ. և կրիոպրեցիպիտատ [23]: Այդ զուգակցումը դանդաղեցնում է բուժումը, փափուկ հյուսվածքների հեմատոմաների, հեմարթրոզների ներծծումը: Ավելանում է նման հիվանդների դիմելիությունը, պատրաստուկի ծախսը և սահմանափակվում են պահանջվող ներհոդային միջամտությունները:

Ինքնաբուխ արյունահոսության կանխման համար պահանջվում է FVIII, FIX մակարդակն արյան մեջ ավելացնել մինչև 30%, իսկ վիրահատական միջամտությունների նախապատրաստման համար, կախված վիրահատության ծավալից, միջամտության տեսակից, հիվանդի քաշից և հիվանդության ծանրությունից, անհաժեշտ է նշված FVIII, FIX մակարդակն արյան մեջ ավելացնել մինչև 50-100% [11, 13]:

Հակահեմոֆիլային FVIII պատրաստուկի կիսատրոհման պարբերությունը օրգանիզմում կազմում է 12-18 ժամ, հակահեմոֆիլային FIX-ինը՝ 20-30 ժամ: Ներկայումս ստեղծվել են պատրաստուկներ, որոնց կիսատրոհման պարբերությունը կազմում է մինչև 93 ժամ: Հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ հակահեմոֆիլային պատրաստուկը սպիտակուցային բնույթի նյութ է, այդ պատրաստուկների նկատմամբ

առաջանում են հակամարմիններ, և զարգանում է ինհիբիտորային հեմոֆիլիա [10]:

Հակամարմինների առաջացումը առավել դժվարեցնում է հեմոֆիլիայի արյունահոսական բարդությունների բուժումը, ինչպես նաև հոդային արթրոցենտեզների և վիրահատական միջամտությունների իրականացումը [3, 9, 12, 13]:

Հակամարմինների առաջացման հավանականությունը կազմում է մոտ 10-20%: Մարդկային պլազմայից պատրաստված պատրաստուկները օժտված են ցածր իմունոգենությամբ, քանի որ իրենց մեջ ընդգրկում են նաև Վիլբրանդի գործոն, որը իմունոսուպրեսիվ ազդեցություն ունի և կայունացնում է FVIII-ի մակարդակը: Ռեկոմբինանտ պատրաստուկները պատրաստված են ՂԹ-ի տեխնոլոգիաներով ոչ մարդկային պլազմայից և օժտված են բարձր իմունոգենությամբ [1, 2, 11, 12]:

Մակարդելիության FVIII կամ FIX գործոնների հանդեպ հակամարմինների առաջացումը հեմոֆիլիայով հիվանդների կամ առևտրիմուն՝ ձեռքբերովի հեմոֆիլիայի դեպքում մեծ վտանգ է ներկայացնում, քանի որ սեփական FVIII-ի հանդեպ ձևավորվում են հակամարմիններ [7]:

Հակամարմինների ազդեցության հետևանքով ներարկվող հակահեմոֆիլային պատրաստուկի պրոկոագուլյանտային ակտիվությունը անմիջապես նվազում է, ինչպես նաև խթանվում է լրացուցիչ հակամարմինների արտադրությունը՝ ավելացնելով շրջանառող հակամարմինների քանակն արյան մեջ: Նշված դեպքում արյունահոսության բնույթը դառնում է անկառավարելի [6]:

Առավել հաճախ առաջանում են հակամարմիններ FVIII-ի հանդեպ՝ 10-35% [5]: FIX-ի հանդեպ հակամարմիններն առաջանում են 3-5% դեպքերում: Հակամարմինների առկայությունը հանդիպում է 3-6 տարեկան երեխաների մոտ, հետագայում տարիքի հետ դրանց առաջացման հավանականությունը

սվագում է, բացառություններ են կազմում վիրահատություններ կրած և հակահեմոֆիլային պատրաստուկի մեծ դեղաչափեր ընդունած հիվանդները:

Մակարդեթիոլոթյան պլազմային գործոնների հանդեպ հակամարմիններ առաջանում են ոչ միայն հեմոֆիլիայի դեպքում: Դրանք կարող են առաջանալ նույնիսկ անցյալում երբևէ հեմոռագիկ դիաթեզով չհիվանդացած մարդկանց մոտ: Առավել հաճախ հանդիպում են հղիների, հասուն և տարեց պրակտիկորեն առողջ մարդկանց մոտ կամ այնպիսի իմունաբանական պաթոլոգիաների առկայության դեպքում, ինչպիսիք են կարմիր գայլախտը, ռևմատոիդ համախտանիշը, ռեզիոնալ էստերիտը, տուբերկուլյոզը և այլն: Առտոհիմուն հեմոֆիլիայի դեպքեր նկարագրվում են նաև ուռուցքային հիվանդությունների դեպքում: Ինհիբիտորային հեմոֆիլիայի և բնածին հեմոֆիլիայի կլինիկական դրսևորումը և արյունահոսական բնույթը տարբերվում են միմյանցից: Բնածինի դեպքում արյունազեղումները գերակշռում են հոդերում և մկաններում:

Ինքնակամ ձևավորված հակամարմինների դեպքում, ընդհակառակը, հեմարթրոզները ավելի հազվադեպ են առաջանում, և գերակշռում են խոշոր փափուկ հյուսվածքային հեմատոմաները, տեսանելի արյունամիզությունները, հետկերակրափողային և հետորովայնամզային հեմատոմաները, գլխուղեղի արյունազեղումները, լորձաթաղանթային կրկնվող արյունահոսությունները [5, 7]:

Ինհիբիտորային բնածին հեմոֆիլիայի և առտոհիմուն հեմոֆիլիաների բուժման սկզբունքները

միմյանցից չեն տարբերվում, սակայն խիստ տարբերվում են դասական ոչ ինհիբիտորային հեմոֆիլիայի բուժման սկզբունքներից [4]:

Առտոհիմուն և ինհիբիտորային հեմոֆիլիաների բուժումը [14] երկու նպատակ է հետապնդում հիվանդին նախապատրաստել սպասվող վիրահատական միջամտությանը և ստանալ իմուն տոլերանտություն, կամ հիվանդին առնվազն բարձր տոլերանտությունից տեղափոխել ցածր տոլերանտության:

Ցածր տոլերանտության դեպքում արյունահոսության կանգի նպատակով կիրառվում են պատրաստուկի չափազանց մեծ դեղաչափեր՝ 2-3 անգամ բարձրացնելով մակարդեթիոլոթյան գործոնի էլքային մակարդակը: Բարձր տոլերանտության դեպքում հակահեմոֆիլիային պատրաստուկները անօգուտ են, և, հետևաբար, կիրառվում են պրոթրոմբինային կոմպլեքսի պատրաստուկներ՝ Ֆեյբա, ռեկոմբինաստ ակտիվ FVII գործոնի պատրաստուկ (Նովոսեվեն): Դրանց ազդեցությունը կայանում է մակարդեթիոլոթյան VIII/IX փուլի շրջանցման և Նոր՝ շունտային ճանապարհով ազդեցության մեջ:

Իմուն տոլերանտության համար մշակված են միջազգային բարձր դեղաչափերով՝ Բոնի, Մալմոյի և ցածր դեղաչափերով՝ Վան Կրեվելի մի շարք չափորոշիչներ: Ցածր իմուն պատասխանով հիվանդների մոտ առավել կիրառելի է Բոնի չափորոշիչը՝ 100-150ՄՎ/կգ քաշին ամեն օր ներերակային: Նշված պրոտոկոլներին զուգահեռ տարվում է հետևյալ բուժումը.

Նովոսեվեն	90-100 միլչև 200 և ավելի մկգ/կգ /նպատակահարմար չէ զուգակցել հակաֆիբրինոլիտիկների հետ
Պրոթրոմբինային պատրաստուկների /Ֆեյբա, ՊՊՍԲ/ ն/ե ներարկմամբ	50-150 ՄՎ/կգ քաշին 12 ժամը մեկ կամ 24 ժամը մեկ
Պլազմաֆերեզ	որից հետո հիվանդին հնարավոր է ներարկել միանվագ 10000-15000 ՄՎ պատրաստուկ
Պատրաստուկները	զուգակցելով կորտիկոստերոիդների հետ 2 մկգ/կգ քաշին 3-5 օր
Ըստ անհրաժեշտության	2- 3 օրվա բարձր դեղաչափերով թերապիա 500-1000 մկգ/օրը ն/ե կաթ
Մարդկային իմունոգլոբուլին G	0,4 գ/կգ քաշին 5 օր Հետագայում, երբ վերանում են հակամարմինները անհրաժեշտ է ներարկել շաբաթը 2-3 անգամ միևնույն դեղաչափով: Հնարավոր է զուգակցել ցիկլոֆոսֆամիդի հետ

Բարձր իմուն պատասխանով հիվանդների համար 100-150 ՄՎ/կգ քաշին ամեն 12 ժամը մեկ անգամ ն/ե: Ցածր դեղաչափերով Վան Կրեվելի չափորոշիչը նախատեսում է 25 ՄՎ/կգ քաշին ամեն 24 ժամը մեկ: Այսպիսով, միջազգային չափորոշիչները թույլ են

տալիս կանխել արյունահոսական բարդությունները ինչպես հակամարմինների առկայության, այնպես էլ բացակայության դեպքում, սակայն միշտ չէ, որ պատրաստուկները թույլ են տալիս նմանատիպ չափորոշիչներով բուժում անցկացնել մեզ մոտ՝ հաշվի

առնելով պատրաստուկների շուկայական բարձր արժեքը: Հեմոֆիլիայի արյունահոսական դրվագների կանխման, ցանկացած հոդային միջամտության, ատամի հեռացման համար անհրաժեշտ է նախապես պատրաստուկ ներարկել և դեղաչափի առկայությունը արյան մեջ ապահովել շուրջ 3 օր: Այս պարագայում միջազգային չափորոշիչների գործնական լիարժեք կիրառման հնարավորությունները սահմանափակվում են: Հակամարմինների առկայության դեպքում

նպատակահարմար չէ կորտիկոստերոիդներով արթոցենտեզներ իրականացնել, քանի որ այն սպառնում է առաջացնել կրկնվող հոդային արյունազեղումներ, հետևաբար նման հիվանդների հոդային բարդությունների բուժումը պետք է վերանայվի և տարվի կլինիկական պրակտիկայում առավել քիչ ինվազիվ մեթոդների ներդրման ուղղությամբ [8, 9]:

MODERN HEMOSTATIC TREATMENT OF HEMOPHILIA

H.S.Khachatryan

Center of Haematology after Prof. R.Yeolyan MH RA

Based on the current scientific literature and clinical experience it is possible to conclude that hemophilia is not a sentence. The introduction of the insufficient factor prevents the continuous bleeding, promoting the absorption of hematomas.

From the early age preliminary introduction of a missing factor allows to prevent hemorrhagic complications particularly hemorrhages in joints and muscle hematomas completely excluding disability.

Keywords: *hemartrosis, antihemophilic drugs, inhibitors, artrocentesis, disability*

СОВРЕМЕННОЕ ГЕМОСТАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОФИЛИИ

Е.С.Хачатрян

Гематологический центр им. проф. Р.О.Еоляна МЗ РА

На основании анализа научной литературы и клинического опыта можно заключить о том, что на сегодня гемофилия не является приговором. Введение дефицитного фактора предотвращает продолжающиеся кровотечения, способствуя раннему всасыванию гематом. С раннего возраста предварительное введение недостающего фактора позволяет предотвратить осложнения в виде кровотечений, в частности, внутрисуставные кровоизлияния и мышечные гематомы, полностью предотвратив инвалидизацию.

Ключевые слова: *ингибиторы, гемартроз, антигемофильные препараты, ингибиторы, артроцентез, инвалидность*

Գրականություն

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М., Изд. "Ньюдиамед", 2008, 292 с.
2. Бураков В.В. Оценка эффективности химического синовиортеза и хирургической синовэктомии в лечении гемофилических артропатий. Автореф. дис. канд. мед. наук, 2009, 26 с.
3. Зозуля Н.И. Диагностика и лечение ингибиторной формы гемофилии. Автореф. дис. докт. мед. наук, 2010, 23 с.
4. Astermark J., Donfield S.M., DiMichele D.M. et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) study. *Blood*, 2007, N109 (2), p. 546-551.

5. Bastani P., Pourmohamadi K., Karimi M. Quality of life in hemophilia complicated by inhibitors. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 2012, N14 (4), p. 250-251.
6. Bergman G.E. Progress in the treatment of bleeding disorders. *Thromb. Res.*, 2011, N127, suppl. 1, p. 3-5.
7. Den Uijl I.E., Mauser Bunschoten E.P., Roosendaal G. et al. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? *Haemophilia*, 2011, N17 (6), p. 849-853.
8. Feldman B.M. Issues in the measurement of quality of life in hemophilia. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, 2013, N35(5), p. 299-301.
9. Feldman B.M., Funk S.M., Bergstrom B.M. et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: validity of the hemophilia joint health score. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 2011, N63 (2), p. 223-230.
10. Petrelli C.T. *New Research on Autoantibodies*. Nova Science Publishers Inc., New York, 2008, 213 p.
11. Posthouwer D. *Hepatitis C in Hemophilia*. Utrecht University, Netherlands, 2006, 144 p.
12. Powell D.L., Whitener C.J., Dye C.E. et al. Knee and hip arthroplasty infection rates in persons with haemophilia: a 27 year single center experience during the HIV epidemic. *Haemophilia*, 2005, N11, p. 233-239.
13. Raffini L., Manno C. Modern management of haemophilic arthropathy. *British Journal of Haematology*, 2007, vol. 136, is. 6, p. 777-787.
14. Rangarajan S., Austin S., Goddard N. J. et al. Consensus recommendations for the use of FEIBA® in haemophilia A patients with inhibitors undergoing elective orthopedic and non-orthopedic surgery. *Haemophilia*, 2013, v. 19, 2, p. 294-303.
15. Stonebraker J.S., Bolton-Maggs P.H. et al. A study of variations in the reported haemophilia B prevalence around the world. *Haemophilia*, 2012, N18 (3), p. 91-94.

поступила 03.02.2016г.
принята к печати 19.04.2016 г.

ՀՏԴ 616.151.514-085.8

ՎԵՐԱԿԱՆՁՆՈՂԱԿԱՆ ԲՈՒԺՄԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀԵՄՈՖԻԼԻԱՅՈՎ ՀԻՎԱՆՂՆԵՐԻ ՄՈՏ**Ս.Ս.Դադբաշյան, Ա.Չ.Հարությունյան, Հ.Ս.Խաչատրյան**

ՀՀ ԱՆ Պրոֆ. Ռ.Հ.Յոյանի անվան Արյունաբանական կենտրոն

Հեմոֆիլիայով հիվանդների 50%-ի կյանքի ընթացքում ձևավորվում են ծանր արթրոպաթիաներ: Հեմոֆիլիայի հիմնական ախտանիշը խոշոր հոդերի հեմարթրոզներն են, որոնց բնորոշ են կրկնվող ներհոդային արյունազեղումները, որոնք հաճախ բերում են հոդի շարժումների սահմանափակման կամ անշարժացմանը (անկիլոզ), հետագայում հաշմանդամության: Ներկայումս մշակվել է հոդերի ախտահարման ժամանակ կիրառվող վերականգնողական բուժում, որի նպատակն է հասնել հեմոֆիլիայով հիվանդների ֆիզիկական, ֆունկցիոնալ, հոգեբանական, մտավոր, սոցիալական մաքսիմալ վերականգման: Վերականգնողական բուժման շնորհիվ նվազել են հեմոֆիլիայով հիվանդների արյունահոսության դրվագները և կանխվել դրանց հետևանքով առաջացած բարդությունները:

Բանալի բառեր՝ *հեմոֆիլիա, հեմարթրոզներ, վերականգնողական բուժում*

Հեմոֆիլիան արյան մակարդելիության համակարգի ժառանգական հիվանդություն է՝ X քրոմոսոմի հետ շղթայակցված: Հիվանդանում են միայն տղամարդիկ, կանայք գործնականում միայն հիվանդության փոխանցողների դեր են կատարում [1]:

Հեմոֆիլիայով հիվանդների 50%-ի կյանքի ընթացքում ձևավորվում են ծանր արթրոպաթիաներ: Հեմոֆիլիայի հիմնական ախտանիշը խոշոր հոդերի հեմարթրոզներն են, որոնց բնորոշ են կրկնվող ներհոդային արյունազեղումները, որոնք հաճախ բերում են հոդի շարժումների սահմանափակման կամ անշարժացմանը (անկիլոզ), իսկ հետագայում հաշմանդամության [1]:

Ժամանակակից բժշկությունը մեծ հաջողությունների է հասել հեմոֆիլիայի բուժման և կանխարգելման գործում: Մշակվել են հոդերի ախտահարման ժամանակ կիրառվող վերականգնողական բուժման արդյունավետ մեթոդներ: Վերականգնողական բուժումը թիմային աշխատանք է, որը հետապնդում է հեմոֆիլիայով հիվանդների ֆիզիկական, ֆունկցիոնալ, հոգեբանական, մտավոր, սոցիալական մաքսիմալ վերականգման նպատակ: Վերականգնողական բուժման շնորհիվ նվազել են հեմոֆիլիայով հիվանդների արյունահոսության դեպքերը:

Ռեաբիլիտոլոգը գնահատում և ճիշտ մեկնաբանում է հիվանդի ֆիզիկական տվյալները, առողջական խնդրի խորության աստիճանը, բուժող բժշկի հետ խորհրդակցությունից հետո կատարում է բուժման պլանավորում և իրագործում [2, 6-8]: Նա մասնագիտացված սարքավորումների, մանուալ և ոչ մանուալ վարժությունների միջոցով օգնում է հիվանդին իրականացնել բուժման պլանը, ըստ խնդրի կազմում է տվյալ հիվանդի համար ցուցված անհատական վարժությունների համալիր [1, 2, 3, 5]:

Վերականգնողական բուժման հիմնական նպատակն է՝

- ֆիզիկական ֆունկցիոնալության հնարավորինս վերականգնում,
- Ցավերի վերացում կամ մեղմացում,
- Բարդությունների և հաշմանդամության կանխարգելում ճշգրիտ և արդյունավետ ֆիզիոթերապիայի պլանավորման և իրականացման միջոցով,
- Հոդերի ֆունկցիայի վերականգնում:

Վերականգնողական բուժումն իր մեջ ներառում է բուժական մարմնամարզությունը, մերսումը, հիդրոթերապիան (վաննա հանքային ջրերով), ջրավազանը, ֆիզիոթերապիան՝ էլեկտրաֆորեզը, բարձր հաճախականության ուլտրաձայնային բուժումը:

Բուժական մարմնամարզություն: Բուժական մարմնամարզությունը բուժական վերականգման առաջատար մեթոդներից է: Լայնորեն կիրառվում է համալիր բուժման ժամանակ բուժիչ և կանխարգելիչ նպատակներով: Բուժական մարմնամարզության ճիշտ կիրառումն արագացնում է առողջացումը, նպաստում խանգարված աշխատունակության վերականգմանը:

Շատերին թվում է, թե հեմոֆիլիան ծանր հիվանդություն է, որի դեպքում չի կարելի ոչինչ անել և անհրաժեշտ է խուսափել ցանկացած ֆիզիկական ակտիվությունից: Ճիշտ չէ, քանի որ ինչպես բոլորը, այնպես էլ հեմոֆիլիայով հիվանդները կարող են զբաղվել բազմաթիվ գործերով, միևնույն ժամանակ իմանալ՝ ինչպես պահպանել մկանները և հոդերը հնարավոր արյունահոսությունից: Հեմոֆիլիայով հիվանդները պետք է լինեն ակտիվ, որովհետև միայն ակտիվ լինելով կարող են պահպանել մկանների ամրությունն ու հոդերը արյունահոսությունից և նրանցից առաջացած բարդություններից: Այդ իսկ

պատճառով պետք է ամեն օր զբաղվել բժշկական մարմնամարզությամբ և կիրառել հատուկ վարժություններ:

Բուժական մարմնամարզությունը ցուցված է սկսել որքան հնարավոր է վաղ շրջանում, երբ անհետանում է ցավը: Պետք է սկսել դանդաղ առանց ցավ առաջացնելու: Հեմոֆիլիայով հիվանդների ֆիզիկական վարժությունների բուժական ազդեցության հիմքում ընկած է խիստ չափավորված մարզումը, կանոնավոր կիրառման դեպքում օրգանիզմն ավելի լավ է հարմարվում աստիճանաբար աճող բեռնվածությանը, շտկվում են հիվանդության ընթացքում առաջացած խանգարումները:

Բուժական մարմնամարզության ցուցումները շատ լայնածավալ են: Այն օգտագործվում է որպես ֆունկցիոնալ բուժման մեթոդ վնասվածքների ժամանակ՝ վնասված ծայրանդամի ֆունկցիան խթանելու և վերքի լավացումն արագացնելու նպատակով, ողնաշարի կոտրվածքների, կռկվածության, ոսկրամկանային ապարատի և հոդերի հիվանդությունների ժամանակ: Գործնական վիրաբուժությունում բուժական մարմնամարզություն նշանակում են վիրահատությունից հետո՝ հետվիրահատական բարդությունների կանխարգելման և վիրահատական վերքի լավացումն արագացնելու նպատակով [1, 4, 5, 7]:

Ֆիզիկական վարժությունները լողազանում: Լողազանը օգտագործվում է տարբեր հիվանդություններով՝ այդ թվում հեմոֆիլիայով հիվանդների վերականգման համար: Հրահանգի օգնությամբ հատուկ մշակված մեթոդներով անց են կացվում լողի և բուժական մարմնամարզության պարապմունքներ:

Ջրային միջավայրի մեխանիկական և ջերմային ազդեցության հետևանքով շատ շարժումներ, որոնց կատարումը սովորական միջավայրում դժվար է, կատարում են հատուկ ջանքերի՝ ջրում սեփական քաշի թեթևացման և ցավերի կամ մկաններում կծկանքային երևույթների մեղմացման հաշվին: Ու եթե սովորական ֆիզիկական շարժումներն ու ծանրաբեռնվածությունը ցավ են պատճառում ու կարող են վնասել, ապա լողը հակառակը՝ զգուշությամբ ու մեղմորեն ձգում է մկաններն ու բացում կարծրացած հոդերը, ինչն էլ շատ կարևոր է հեմոֆիլիայով հիվանդների բուժումն արդյունավետ դարձնելու համար [2, 9]:

Ֆիզիկական վարժություններ ջրային հեծանիվով: Զանի որ հեմոֆիլիայով հիվանդների հիմնական ախտանիշներից են հաճախակի կրկնվող ներհոդային արյունազեղումները, ջրային հեծանիվը օգնում է թեթևացնել հոդերի ծանրաբեռնվածությունը: Այդ իսկ պատճառով վարժությունները ջրային

հեծանիվով ցուցված են հեմոֆիլիայով հիվանդներին այնպես, ինչպես հոդերի պրոթեզավորմամբ, ծնկան և սրունքթաթային հոդերի ջլերի (կապանների) վիրահատություններով օրթոպեդիկ հիվանդներին [2]:

Մերսում: Բուժական մերսումը պատկանում է յուրահատուկ պրոցեդուրաների շարքին: Այն օգնում է պահպանել մարմնի և հոգու կատարյալ վիճակը: Մերսումը անմիջական մեխանիկական ազդեցություն ունի մաշկի, մկանների և մյուս հյուսվածքների վրա, խթանում է սնուցումը, բարձրացնում է տոնուսը, արդյունավետորեն ներգործում է օրգանիզմի և հյուսվածքների ֆունկցիոնալ ակտիվության վրա, այդ իսկ պատճառով կարևոր դեր է կատարում հեմոֆիլիային արթրոպաթիաների բուժման ժամանակ, հատկապես վերականգնողական շրջանում: Մերսումն ունի կարգավորող խթանող ազդեցություն մարսողական, շնչառական համակարգի վրա, բարձրացնում է մկանների, հոդերի տոնուսը, լավացնում է արյան և ավշի շրջանառությունը, կարգավորում է նյարդային և էնդոկրին համակարգը: Պետք է հաշվի առնել, որ մերսման ոչ բոլոր տեսակներն են ցուցված հեմոֆիլիայով հիվանդներին, հատկապես երեխաներին: Հայտնի է, որ կան մերսման տարբեր տեսակներ, բայց հիմնական և կարևոր տեսակներն են շփումը, տրորումը, ճմլումը, թրթռումը, հարվածային տեխնիկան: Հեմոֆիլիային արթրոպաթիաների ժամանակ հոդերում կամ մեկ այլ հատվածում տեղակայված արյունազեղումների ժամանակ մերսողը պետք է շատ զգուշորեն աշխատի և օգտագործի միայն շփում, տրորում, ճմլում տեսակները, մնացած երկու տեսակները հակացուցված են՝ ենթամաշկային և միջմկանային արյունազեղումներից խուսափելու համար: Մերսման տևողությունը չպետք է գերազանցի 20 րոպեն: Երկու վերջույթների (վերին, ստորին) միաժամանակ մերսումը նպատակահարմար չէ: Մերսման սեանսների տևողությունը և քանակը պետք է ընտրել անհատական՝ հաշվի առնելով հիվանդի ինքնազգացողությունը: Մերսումը թույլ է տալիս ավելի ակտիվ վերականգնել հիվանդին՝ կանխելով վերջույթների հոդերի, մկանների և կապանների ախտահարումները: Բացարձակ հակացուցված է մերսում կատարել սուր դեպքերում (հեմարթրոզ, ցանկացած տեղակայման արյունահոսություն) [2]:

Հանքային ջրերով լողանք: Հանքային ջրերը իրենց հատուկ քիմիական կառուցվածքի (հանքանյութեր, միկրոէլեմենտներ, գազ, օրգանական միացություններ) և ֆիզիկական հատկությունների (ջերմաստիճան, ռադիոակտիվություն) շնորհիվ ազդում են օրգանիզմի կենսաքիմիական, կենսաֆիզիկական և այլ պրոցեսների վրա: Այդ պատճառով դրանք արդյունավետ կիրառվում են

վերականգնողական բուժման մեջ, հատկապես հետևյալ հիվանդությունների ժամանակ՝ իմունային և նյարդային խանգարումներ, հոդային ախտահարումներ, աթերոսկլերոզ, մազաթափություն, ճարպակալում, քրոնիկական գինեկլոզիական, սիրտ-անոթային, աղետամոքսային տրակտ, շնչառական համակարգ: Քանի որ հանքային ջրերով լուծվածների ջրի շերտաստիճանը հիմնականում 34-370C է լինում, դրանք կարող են ընդգրկվել հեմոֆիլիայով հիվանդների վերականգնողական բուժման կոմպլեքսի մեջ: Մեծ քանակությամբ հանքային նյութերի պարունակությամբ լուծարանները, որոնց բաղադրության մեջ մտնում են բրոմ, քլոր, նատրիում, կալիում, ամրացնում են արյան անոթները, լավացնում են նյութափոխանակությունը, ամրապնդում են իմունային համակարգը, ինչը չափազանց անհրաժեշտ է հեմոֆիլիայով հիվանդների համար: Ինչպես ցանկացած մեթոդ, հանքային ջրերով լուծարանները նույնպես ունեն հակացուցումներ՝ հիվանդության սուր ընթացքը, արյունահոսությունները, վարակիչ բորբոքումները, սրտի հիվանդությունը, հիպերտոնիան, սնկային հիվանդությունները, տրոմբոֆլեբիտը [6]:

Էլեկտրաթերապիա: Հեմոֆիլիայով հիվանդների հոդերում հաճախակի կրկնվող արյունահոսությունները և արյունազեղումներն առաջացնում են քրոնիկական ընթացք՝ զուգակցելով սինոկյալ թաղանթի փոփոխությանը, ոսկրային և աճառային համակարգի դեստրուկցիային: Հեմոֆիլիային արթրոպաթիաների ժամանակ հեմոֆիլիայով հիվանդների ֆիզիոթերապևտիկ մեթոդներով բուժումը հանդիսանում է վերականգնողական բուժման կոմպլեքս թերապիայի լուրջ միջոցներից:

Վերջին տարիների ընթացքում բազմիցս ապացուցվել է մազնիսական դաշտի կանխարգելիչ և բուժական ազդեցությունը: Օրգանիզմի վրա էլեկտրաթերապիան ցուցաբերում է արտահայտված հակաբորբոքային, սնուցող, հանգստացնող, ցավազրկող, վերականգնողական պրոցեսները խթանող ազդեցություն վսասված հյուսվածքներում, ինչը նպաստում է հեմոֆիլիայով հիվանդների վերականգնողական համալիր բուժման դրա լայն կիրառման ընթացքում:

Էլեկտրաթերապիայի տևողությունը չպետք է գերազանցի 20 րոպե և 3A հոսանքի ուժը, ամպլիտուդային պուլսի հաճախականությունը պետք է ցածր լինի՝ 10-ից մինչև 150 հերց, միջինը՝ 2000-5000 հերց, կուրսի տևողությունը՝ 10-15 օր՝ հաշվի առնելով հիվանդի ինքնազգացողության և հիվանդության բարդության աստիճանը [3]:

- Էլեկտրաֆորեզը ցուցված է հետևյալ դեպքերում.
- Կենտրոնական և ծայրամասային նյարդային համակարգի հիվանդություններ և վսասվածքներ՝ ողնաշարի և ողնուղեղի, ողնուղեղային արյան շրջանառության խանգարումներ, ողնաշարի օստեոխոնդրոզ, նևրիտներ, պոլիներյոպաթիաներ, նևրալգիա, նևրոզ, նևրասթենիա, պարալիչներ, պարեզներ:
 - Հենաշարժողական համակարգի վսասվածքներ և հիվանդություններ՝ արթրիտներ, պոլիարթրիտներ, բուրսիտներ, էպիկոնդիլիտներ,
 - Ծայրամասային անոթային հիվանդություններ՝ Ռեյնոլդի համախտանիշ, քրոնիկերակային, դիաբետիկ անգիոպաթիաներ, պոլիներյոպաթիաներ,
 - Ստամոքսաղիքային համակարգի հիվանդություններ՝ ստամոքսի և տասներկուամտնյա աղու խոցային հիվանդություններ, քրոնիկ գաստրիտ, գաստրոդուոդենիտ, քրոնիկ հեպատիտ, կոլիտ,
 - Ալերգիկ ռեակցիաներ,
 - Աչքի, բերանի, միզասեռական համակարգի մի շարք հիվանդություններ:

Գերձայն: Հեմոֆիլիայով հիվանդների հաճախակի անհանգստացնող կլինիկական ախտանիշներից է արյունազեղված հատվածների ցավային սինդրոմը:

Բուժումն իրականացվում է բարձր հաճախականության ձայնային տատանումների միջոցով: Գերձայնը այլք է, որը տարածվում է հյուսվածքներում 4-5 սմ խորությամբ: Գերձայնը ցուցաբերում է մեխանիկական, ֆիզիկաքիմիական և ջերմային ազդեցություն, որից օրգանիզմի հյուսվածքներում բարելավվում է նյութափոխանակությունը: Կիրառվում են ցավազրկող և հակաբորբոքային քուլցներ, որոնք ձայնային ալիքների հետ միասին նպաստում են ցավի մեղմացմանը, իջեցնում են այտուցները, լավացնում են արյան շրջանառությունը, թողնում հակաբորբոքային ազդեցություն [4, 8]:

Ցուցված է հետևյալ ախտաբանական վիճակներում.

- Արթրիտներ, պոլիարթրիտներ, արթրոզներ,
- Ողնաշարի օստեոխոնդրոզ, ռադիկուլիտ,
- Տրավմաներ,
- Քրոնիկական գաստրիտներ, ստամոքսի և տասներկուամտնյա աղու խոցեր,
- Մաշկային որոշ հիվանդություններ:

Այսպիսով, հեմոֆիլիայով հիվանդների վերականգնողական բուժումը հնարավորություն է ստեղծում կանխել հաճախակի արյունազեղումներից առաջացած բարդությունները և հաշմանդամությունը:

Քանի որ վերականգնողական բուժումը թիմային աշխատանք է, միշտ կատարվում են ընթացիկ խորհրդատվություններ թիմի բոլոր անդամների միջև՝ հիվանդի բուժման պլանի վերջնական իրագործման և

դուրս գրմանը նախապատրաստելու համար:
Վերականգնողական բուժումը պահպանելու
և ժամանակի ընթացքում ավելի արդյունավետ
դարձնելու համար ռեաբիլիտոլոգը

նախապատրաստում է նաև հիվանդի տան խնամող
անդամներին ճիշտ շարունակել վերականգնողական
բուժումը:

EFFICIENCY OF A REHABILITATION THERAPY OF PATIENTS WITH HEMOPHILIA

S.S.Daghbashyan, A.Z.Harutyunyan, H.S.Khachatryan

Haematology center after Prof. R.Yolyan MH RA

In 50% of patients with hemophilia severe arthropathy developed in their lifetime. One of the main manifestation of hemophilia is a large joints hemarthrosis with frequent intra-articular hemorrhage, which often lead to the restriction of the joint mobility or ankylosis, and then - to the disability. Today, at the affected joint it is widely used a rehabilitation therapy, the purpose of which is to achieve a maximal physical, functional, psychological and social rehabilitation in hemophilic patients. Rehabilitation therapy in hemophilic patients allows decreasing bleeding episodes and complications.

Keywords: *hemophilia, hemarthrosis, rehabilitation therapy*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ

С.С.Дагбашян, А.З.Арутюнян, Е.С.Хачатрян

Гематологический центр имени проф. Р.О.Еоляна

У 50% больных гемофилией в течение жизни развиваются тяжелые артропатии. Одним из основных проявлений гемофилии является гемартроз крупных суставов с частыми повторяющимися внутрисуставными кровоизлияниями, которые зачастую приводят к ограничению подвижности сустава или его полному обездвиживанию (анкилоз), а далее – к инвалидности. На сегодняшний день при поражении суставов широко применяется восстановительная терапия, целью которой является достижение у гемофильных больных максимальной физической, функциональной, психологической, социальной реабилитации. Благодаря восстановительной терапии у больных гемофилией отмечается снижение эпизодов кровоточивости и осложнений.

Ключевые слова: *гемофилия, гемартроз, восстановительная терапия*

Գրականություն

1. Андреев Ю.Н. Многоликая гемофилия. 2006, с 5-36.
2. Боголюбов В.М. Медицинская реабилитация. Москва-Пермь, 1998, 647 с.
3. Зубкова С.М. Общие закономерности физиотерапевтических воздействий и особенности электротерапии. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация, 2008, N 3, с. 3-12.
4. Малдер К. Лечебная гимнастика для больных гемофилией. 2006, 46 с.
5. Осипова Р.О. Лечебная гимнастика для больных гемофилией. М.: Аирарт, 2006, 64 с.
6. Хан М.А., Вахова Е.Л. Оздоровительные технологии в педиатрии. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры, 2012, 4, с. 53-57.
7. Zourikian N., Merlen C., Bonnefoy A. et al. Effects of moderate-intensity physical exercise on pharmacokinetics of factor VIII and von Willebrand factor in young adults with severe aemophilia A: pilot study. Haemophilia, 2016, p. 1-7.
8. Roosendaal G., Lafeber F.P. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. Haemophilia, 2006, v. 12, p. 117-121.
9. Wallny T.A., Schilz D.T. al. Osteoporosis in haemophilia – an underestimated comorbidity? Haemophilia, 2007, v. 13, N 1, p.79-84.

поступила 03.05.2016г.
принята к печати 10.06.2016 г.

UDC 616-001.17 + 616.5 + 616.018

HISTOPATHOLOGICAL EVALUATION OF WOUND HEALING PROPERTY OF DERMAFEN CREAM ON EXPERIMENTAL THERMAL SKIN TISSUE BURN**S.A.Buloyan, H.V.Gasparyan**

Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA

A household remedy for wounds, preventing sepsis and promoting scar tissue attenuation is still a challenge in medicine. The aim of this research is to develop an effective burn healing drug comprising 5% semi-synthetic salt of 6-(1-phenyl cyclopentyl-1-carbamide)-penicillin (fecilline) and 5% benzocaine. It was provisionally designated "Dermafen", and we studied the regenerative properties of the cream by evaluating the healing rate of deep dermal burn wounds, through qualitative histopathological analysis. According to this study, Dermafen promotes collagen formation, hence, accelerates burn wound healing. This new cream may be used in medical practice as an effective drug for burn injury.

Keywords: *thermal burns, wound healing, medical cream, histopathology*

Burns are ubiquitous in modern society, with virtually every adult having sustained a burn at some point in his life [1]. Skin is the major site of initial lesion in burn victims, and many events resulting in other organ dysfunction or failure begin therein. Thermal injury rapidly produces irreversible damage and cell death in epidermal keratinocytes, in epidermal appendages, including hair follicles and attached sebaceous glands, as well as sweat glands, and in the connective tissue cells of the dermis [2].

Burns are classified according to the depth of the injury. Deep dermal burns penetrate the reticular dermis. These burns heal within two to five weeks by reepithelialization from hair follicles and sweat gland keratinocytes, often with severe scarring as a result of the loss of dermis [3].

Wound healing is a complex process involving various mechanisms [4]. Optimal healing involves the following: rapid hemostasis; appropriate inflammation; mesenchymal cell differentiation, proliferation, and migration to the wound site; suitable angiogenesis; prompt reepithelialization; proper synthesis, cross-linking, and alignment of collagen to provide strength to the healing tissue [5].

Multiple local and systemic factors can lead to impaired wound healing, such as infections. Once the skin is injured, micro-organisms which normally were to be sequestered at its surface obtain access to underlying tissues [6]. Infection is a major complication in burn wounds, and it is estimated that up to 75% of deaths following burn injury are infection related [7]. The problem of burn wound sepsis is amenable to therapy. The strategy of excision of a potentially infected burn wound as early as possible, together with judicious administration of effective antibiotics, has greatly reduced the number of deaths due to infection [2].

Anesthetic management is an important part of the multidisciplinary approach in modern burn care. Regional and topical anesthesia can be used effectively in patients with small burns [8].

Thus, in this study we aim to develop an effective burn healing cream, which consists of 5% semi-synthetic salt of 6-(1-phenylcyclopentyl-1-carboamide)-penicillin (fecilline) as effective antibacterial agent and 5% benzocaine as local anesthetic. This combined drug was called Dermafen and we investigated the healing effects of this cream on deep dermal burn wounds.

In the experiments Levomecol was used (chloramphenicol/methyluracil) as a stereotype, which is a well-known wound healing drug in medical practice.

Materials and Methods. *Design of animal experiments:* Our studies were performed on Wistar rats weighing 180~200 g. They were placed in a room at $21\pm 20^{\circ}\text{C}$ and 12 hours light/dark cycle and given food and water ad libitum. All animal experimental procedures were performed in compliance with Directive 2001/20/EC.

The animals were divided into 3 groups ($n = 8$).

- Control group, untreated animals with deep dermal burn injury.
- Experimental group I, animals with deep dermal burn injury treated with Levomecol.
- Experimental group II, animals with deep dermal burn injury treated with Dermafen.

Burn injuries: The hips of the rats were shaved under anesthesia (40 mg/kg Nembutal Sodium via intraperitoneal injection). Deep dermal burns are then affected by applying hot metal to depilated areas (2,5x2cm, 70°C , 5sec.).

Evaluation of wound healing: After formation of burns wounds, drugs were applied (once a day) to burnt areas for 28 successive days. Wound healing rate was

evaluated on the 3rd, 7th, 15th, 21th and 28th days following the burn injury. On these days burn injuries were photographed with a digital camera and examined grossly.

Histopathological observation: Skin biopsies were collected at mentioned intervals and stored in 10% buffered formalin. Samples were embedded in paraffin, 3-5µm sections were prepared and stained with H&E and Masson's trichrome methods.

For the qualitative characterization of the wound healing process in groups, tissue samples were analyzed by light microscope (Jenaval) by parameters of epithelialization, inflammatory process, presence or absence of necrosis, angiogenesis and tissue formation. The histological parameters were classified according to the intensity of occurrence at five levels (- absence; +slight; ++ moderate; +++ intense; ++++

very intense) [9].

Results. Gross examination of injuries on 3rd day shows, that the wounds were identical in all experimental groups, with hard brown scab (fig. 1-1a, 2a, 3a). However, on day 15 the wound size in the Dermafen group was visibly reduced, and there was active reepithelization compared with control group and the group treated with Levomekol (fig. 1-1b, 2b, 3b).

On the last, 28th, day of experiments wound healing process were not completed in the control group and the group treated with Levomekol. There were small scabs in the centre of the wound in untreated animals and granulation tissue remaining in the group treated with Levomekol (fig. 1-1c, 2c). In contrast, the group treated with Dermafen demonstrated rapid healing, including complete re-epithelialization and hair formation (fig.1-3c).

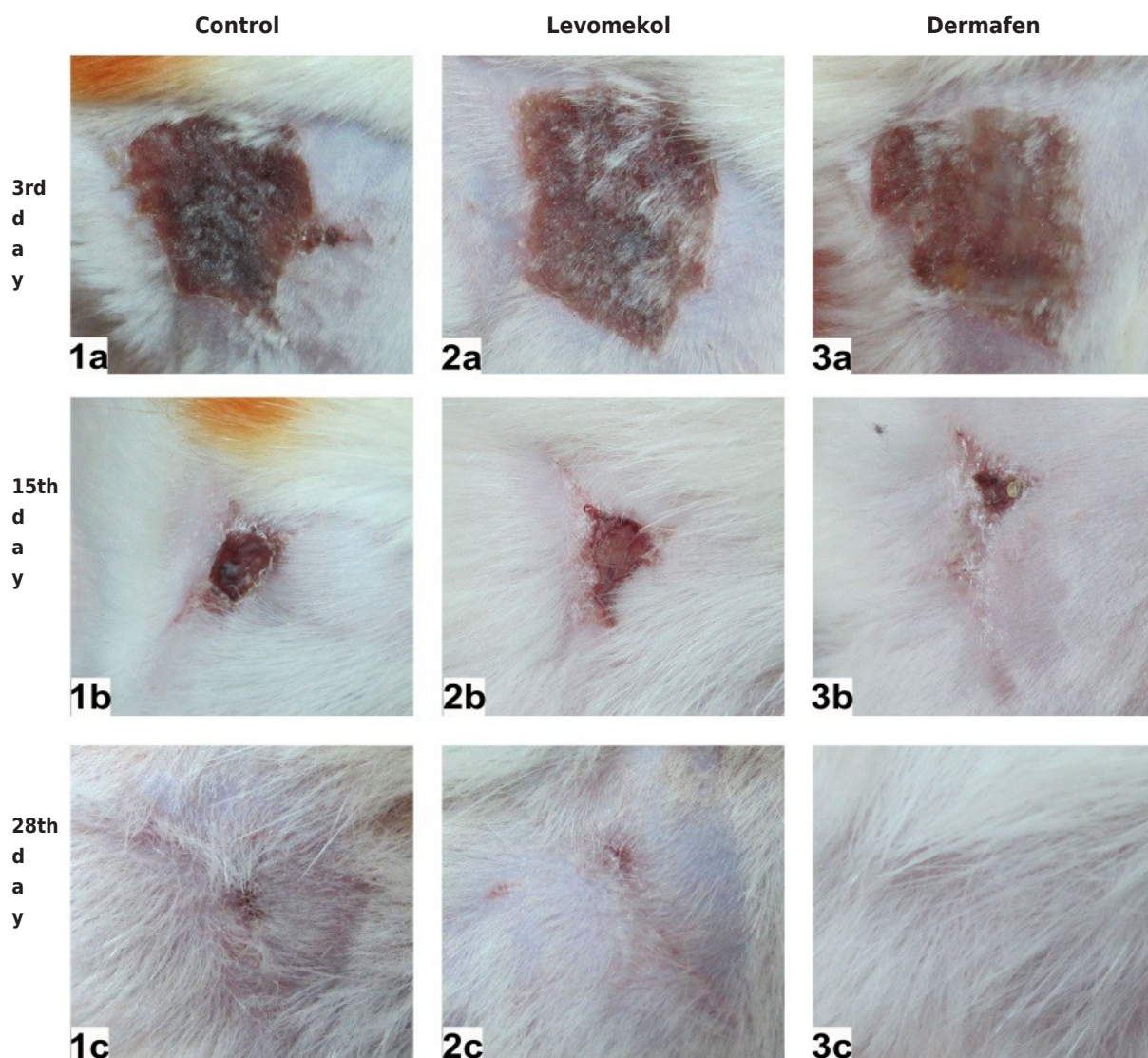


Figure 1. Macroscopic photographs of wound repair in rats at the 3rd, 15th, 28th days after the burn injury. 1 - control non-treated animals; 2 - animals treated with Levomekol; 3 - animals treated with Dermafen

Histopathological observation showed that on day 3 following the burn formation there were prominent masses of coagulation necrosis and acute inflammatory infiltrates in all groups. Injuries penetrated the reticular layer of the derma. Most of epidermal appendages were necrotized and epidermis was absent (fig. 2-1a, 2a, 3a). Histochemical observation showed that, because of destruction and coagulation, collagen fibers were almost absent. Collagen fibers and glands survived only in very deep dermal layers, which confirms, that thermal exposure had caused deep dermal burn (fig. 2-1b, 2b, 3b).

On the 7th day prominent masses of inflammatory infiltrates and demarcation of necrotic burned area was observed in control samples (fig. 2-4a). Trichrome stain revealed early granulation and initial epidermis

formation processes. On the other hand, collagen fibers were almost absent (fig. 2-4b). The group treated with Levomekol appeared similar to the control group, although inflammation processes were more moderate and there were initial processes of granulation. Foci of ulceration were observed (fig. 2-5a). Early angiogenesis and the onset of collagen synthesis and accumulation were also observed. However, there were intensive inflammatory processes (fig. 2- 5b). In the group treated with Dermafen histopathological observation demonstrated active capillaries formation and granulation, and moderate inflammatory processes (fig. 2-6a). Histochemical analysis of tissues showed that in the healing wound collagen fibers were denser and better formed, compared with the group treated with Levomekol (fig. 2-6b).

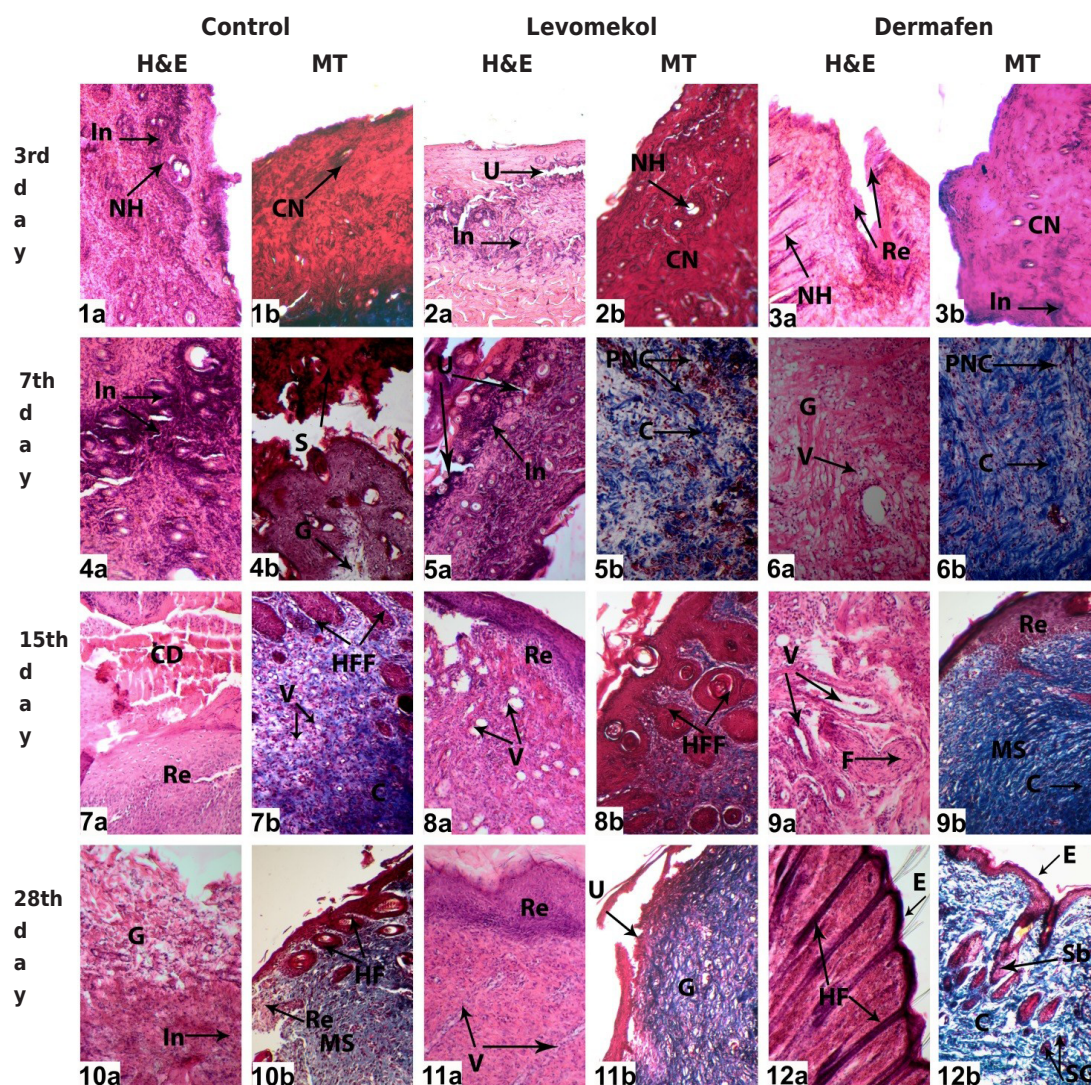


Figure 2. Photomicrographs of the skin sections at 3rd, 7th, 15th, 28th days after the burn injury, stained with H&E(a) and Masson's trichrome (b) stain, (125x). 1, 4, 7, 10 - Non-treated animals - control; 2, 5, 8, 11 - animals treated with Levomekol; 3, 6, 9, 12 - animals treated with Dermafen. In - infiltration, CN - coagulation necrosis, NH - Necrotic hair follicles, U - ulceration, Re - re-epithelialization, S - Scab, G - granulation, PMC - polymorphonuclear cells, C - collagen, CD - cellular debris, V - vascularization, HFF - hair follicles formation, F - fibroblast, MS - mature scar, E - epidermis, HF - hair follicles, Sb - sebaceous gland, SG - sweat gland.

Microscopic observation of skin tissue in control group on the 15th day of experiment shows that there was active formation of epidermis under the thick scab and cellular debris (fig. 2-7a). Furthermore, collagen syntheses and accumulation began on this day. However, granulation tissue mostly consisted of inflammatory cells and newly formed capillaries. In addition, small islands of squamous epithelium penetrated the granulation tissue for glands formation (fig. 2-7b). In the group treated with Levomekol histopathological observation of specimens showed active epithelialization and highly vascular granulation tissue formation (fig. 2-8a). Similarly, observation with trichrome stain revealed active granulation, with capillaries formation, although collagen synthesis was moderate (fig. 2-8b). Whereas in the group treated with Dermafen cream there was maturation of granulation tissue on this day, which mainly consisted of fibroblasts (fig. 2-9a). Additionally, mature scarring with dense collagen was observed. Wound healing was more advanced, necrosis was absent, compared to other groups, and there were few inflammatory infiltrates. Moreover, there was active epithelialization and the wound was almost closed (fig. 2-9b).

On the final day of the experiment observation of the non-treated group showed that reepithelialization

processes were not completed, and there were islands of granulation tissue scattered throughout the dermal layer (fig. 2-10a). Histochemical analysis revealed scar maturation and processes of collagen formation in this group. Thus, there were active wound healing processes, which were not completed 28th days after the burn injury (fig. 2-10b). In the group treated with Levomekol there was active epithelialization. In some regions hair follicles were formed. Nevertheless histochemically there were still scar maturation processes underway within dermal layer, which implies that wound healing was not completed (fig. 2-11a, b). Yet, wound healing was more advanced compared to the control group. In comparison, samples from the group treated with Dermafen showed that the healing processes were completed, with successful remodeling. There were well formed hair follicles. Similarly, trichrome stain revealed developed epithelialization and formed glands, as well as absence of granulation or scarring (fig. 2-12a, b).

The qualitative results of histopathological observation are summarized in table 1. As we can see in this table, compared with other groups, there was faster reduction of inflammation and necrotic tissue, and the processes of collagen synthesis and formation were more advanced in the group treated with Dermafen cream.

Table 1

Histological parameters of wound healing rate on 3rd, 7th, 15th, 21th and 28th after the burn injury

Histological parameters						
	Days	Epithelialization	Inflammation	Necrosis	Capillaries	Collagen
Control	3	-	++++	++++	-	-
	7	+	++++	+++	+	+
	15	+	+++	+	++	+
	21	+	++	-	++++	++
	28	++	-	-	+++	++
Levomekol	3	-	++++	++++	-	-
	7	+	+++	+++	+++	+
	15	++	+	+	++++	++
	21	++	-	-	++	++
	28	++	-	-	++	+++
Dermafen	3	-	++++	++++	-	-
	7	++	++	++	+++	++
	15	++	-	-	++	+++
	21	++	-	-	++	++++
	28	+++	-	-	+	+++

Classification according to the intensity of occurrence: - absence; + slight; ++ moderate; +++ intense; ++++ very intense.

Conclusion. The study demonstrates that the new drug Dermafen possesses prominent wound healing properties. Its active component promotes wound healing processes through preventing infection and reduction of inflammatory processes. In addition, Dermafen

accelerates the synthesis of collagen and provides full epithelization of the wound in short time. Hence, the study implies that this new drug can be used in medical practice.

ԴԵՐՄԱՖԵՆ ԴԵՂԱԶՈՒԹԻ՝ ՄԱՇԿԻ ՎԵՐԱԿԱՆԳՆՈՂԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՀԻՍՏՈՂԱԹՈՒՆՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒՄԸ ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ԱՅՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Ս.Ա.Բուլոյան, Հ.Վ.Գասպարյան

ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոն

Այրվածքների բուժող էֆեկտիվ դեղամիջոցների որոնումները, որոնք կապահովեն վերքի լավացումը վնասումից միջև լիովին վերականգնում, մնում են ժամանակակից բժշկության արդիական պրոբլեմներից մեկը: Ներկայացվող հետազոտության նպատակն է փորձարկել մեր կողմից ստացված դեղաքուլը, որի կազմի մեջ որպես ակտիվ նյութ մտնում է 5% 6-(-1-ֆենիլցիկլոպենտիլ-1-կարբամիդա)-պենիցիլինի նատրիումական աղի բյուրեղահիդրատը (ֆեցիլին) և 5% հայտնի ցավազրկող Անեստազին դեղամիջոցը: Պայմանականորեն այս դեղաքուլը ստացել է «Դերմաֆեն» անվանումը: Ուսումնասիրվել են տվյալ դեղամիջոցի վերքերը լավացնող հատկությունները հիստոպատոլոգիական անալիզի եղանակներով՝ փորձարարական այրվածքների պայմաններում: Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ Դերմաֆեն նրբաքուլը, խթանելով կոլագենի սինթեզը, նպաստում է վերքի արագ և արդյունավետ լավացմանը: Ենթադրվում է, որ հայտարարվող դեղաքուլը կարող է ներդրվել բժշկական պրակտիկայում, որպես էֆեկտիվ հակաայրվածքային դեղամիջոց:

Բանալի բառեր՝ *ջերմային այրվածք, վերքերի լավացում, դեղաբանական քուլքներ, հյուսվածքաախտաբանություն*

ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ЭФФЕКТА КРЕМА ДЕРМАФЕН ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ КОЖНЫХ ОЖОГАХ

Ս.Ա.Բուլոյան, Գ.Վ.Գասպարյան

Научно технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА, Ереван

Изучение эффективных препаратов для заживления ран, которые предотвращают сепсис и снижают образование рубцовой ткани, по-прежнему является важной проблемой в медицине. Цель данного исследования – разработать эффективный ранозаживляющий препарат, в состав которого входят: активное вещество – 5% натриевая соль полусинтетического пенициллина (фециллин) 6-(1-фенил циклопентил-1-карбамид), и болеутоляющее средство анестезин. Разработанный нами новый препарат был условно назван Дермафеном. Путем гистопатологического анализа было изучено регенеративные свойства этого крема при глубоких термических ожогах кожи. В результате было показано, что Дермафен способствует образованию коллагена, ускоряя процессы заживления ожоговой раны. Указанный крем может быть использован в медицинской практике в качестве эффективного лекарственного средства при ожоговых травмах.

Ключевые слова: *термический ожог, заживление ран, лекарственные кремы, гистопатология*

References

1. Purdue G.F., Arnoldo B.D., Hunt J.L. Acute assessment and management of burn injuries. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.*, 2011, 22(2):201-12.
2. Hawkins H.K. The burn problem: a pathologist's perspective. In: Herndon D. N. editor. *Total burn care*. Elsevier Health Sciences, Jun 15, 2012, p. 483-493.
3. Gauglitz G.G., Jeschke M.G. Pathophysiology of burn injury. In: Jeschke M.G., Kamolz L.P., Sjöberg F., Wolf S.E. editors. *Handbook of burns: Acute burn care*. Vol. 1, Springer Wien New York, 2012, p. 131-149.
4. Alemdaroğlu C., Değim Z., Celebi N., Zor F., Öztürk S., Erdoğan D. An investigation on burn wound healing in rats with chitosan gel formulation containing epidermal growth factor. *Burns* 2006, 32:319-327.
5. Mathieu D., Linke J-C., Wattel F. Non-healing wounds. In: *Handbook on hyperbaric medicine*, Mathieu D.E., editor. Netherlands: Springer, 2006, p. 401-427.
6. Guo S., DiPietro L.A. Factors affecting wound healing. *J. Dent. Res.*, 2010, 89(3):219-229.
7. Vindenes H., R. Bjerknes. Microbial colonisation of large wounds. *Burns*, 1995, 21:575-579.
8. Woodson L.C., Sherwood E.R., Aarsland A., Talon M., Kinsky M.P., Morvant E.M. Anesthesia for burned patients. In: Herndon D.N. editor. *Total burn care*. Elsevier Health Sciences, Jun 15, 2012, p. 173-198.
9. Araújo L.U., Grabe-Guimarães A., Mosqueira V.C.F., Carneiro C.M., Silva-Barcellos N.M. Profile of wound healing process induced by allantoin. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 2010, v. 25 (5).

поступила 12.04.2016г.
принята к печати 02.06.2016 г.

ՀՏԴ 612.014.46+577.352.33

**ՄՈՒԻՋԱՆԻ ԹԱՂԱՆԹԱԿԱՅՈՒԼԱՑՆՈՂ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀԵՊԱՏՈՑԻՏՆԵՐՈՒՄ ԷԹԱՆՈԼՈՎ ՍՈՒՐ
ԹՈՒՆԱՎՈՐՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ**

Ա.Մ.Մարկոսյան

ՀՀ ԳԱԱ Հ.Բուկիաթյանի անվան կենսաքիմիայի ինստիտուտ;

ՌԴ Ռազմաբժշկական ակադեմիա, Սանկտ Պետերբուրգ

Ուսումնասիրվել է մոլիբդանի հեպատոպրոտեկտորային արդյունավետությունը Էթանոլի սուր ազդեցության ենթարկված 240 սպիտակ արու առնետների հեպատոցիտների թաղանթների վրա: Հետազոտվել է թաղանթային ֆոսֆոլիպիդների որակական ու քանակական կազմը, թաղանթկախյալ Էկտո-5'-նուկլեոտիդազի ակտիվությունը: Ստացված արդյունքները վկայում են մոլիբդանի արտահայտված թաղանթակայունացող ազդեցության մասին, որը դրսևորվում է հեպատոցիտների ֆոսֆոլիպիդների որակական և քանակական կազմի կանոնավորմամբ և նրանց միջև ստեղծված բնականոն հարաբերակցությունների կարգավորմամբ, ինչպես նաև թաղանթկախյալ ֆերմենտի՝ Էկտո-5'-նուկլեոտիդազի ակտիվության նորմավորմամբ, հատկապես կանխարգելիչ և կանխարգելիչ-բուժական դեղաչափով կիրառման դեպքում: Կարելի է եզրակացնել, որ մոլիբդանը սուր ալկոհոլային թունավորման պայմաններում հանդես է գալիս որպես արդյունավետ հեպատոպրոտեկտոր:

Բանալի բառեր՝ *Էթանոլ, սուր թունավորում, հեպատոցիտներ, թաղանթներ, ֆոսֆոլիպիդներ, Էկտո-5'-նուկլեոտիդազ, մոլիբդան*

Այսօր աշխարհում քիմիական միացություններով թունավորման կառուցվածքում մահացու ելքերի քանակով առաջին տեղն է զբաղեցնում Էթանոլով սուր թունավորումը: Սուր թունավորում, որպես կանոն, դիտվում է Էթանոլի՝ մի քանի օրվա ընթացքում անընդմեջ օգտագործման ժամանակ կամ քրոնիկ ալկոհոլիզմով տառապող անձանց շրջանում [6, 8]:

Ինչպես հայտնի է, Էթանոլն ազդում է կենսաթաղանթների վրա առանց ընկալչական կառույցների հետ փոխազդեցության: Էթանոլի ազդեցությունը ոչ սպեցիֆիկ է, այն իրացվում է թաղանթների հետ բևեռային և ոչ բևեռային փոխազդեցության հաշվին: Էթանոլը հիդրօքսիլ խմբերի միջև ուժեղ ներմուլեկուլային փոխազդեցության շնորհիվ, լավ լուծվում է ջրում: Այդ է պատճառը, որ օրգանիզմում Էթանոլի բաշխման բնույթը և արագությունը գլխավորապես որոշվում է ջրային միջավայրում վերջինիս պարունակությամբ [10]:

Էթանոլը թափանցում է բջիջ իոնային անցուղիներով քանակական գրադիենտի ուղղությամբ: Իոնային անցուղիների և սպիտակուցային մոլեկուլների ֆիքսման շրջանում թաղանթների ագրեգատային վիճակի փոփոխումը հանգեցնում է կայցիոմի իոնների տրանսթաղանթային փոխադրման խաթարման: Կայցիոմի իոնների ներբջջային պարունակության աճը ուղեկցվում է ֆոսֆոլիպազների ակտիվացմամբ և ֆոսֆոլիպիդների (ՖԼ) հիդրոլիզով՝ մեծ քանակով ազատ ճարպաթթուների և լիզոֆոսֆոլիպիդների ձեռքբերումով, որոնք օժտված են թունավոր և թաղանթավնասող ազդեցությամբ: Մյուս կողմից, Էթանոլը ունակ է ուղղակի փոխազդել

ճարպաթթուների (ՃԹ) հետ՝ եթերների առաջացումով: ՃԹ-ների Էթանոլային եթերները ճնշում են թաղանթային Na,K-ԱԵՖազի, միտոքոնդրիոմային շլչառական շղթայի գործունեությունը, փեղեցում են օքսիդացումը և ֆոսֆորիլացումը՝ հեպատոցիտների միտոքոնդրիոմներում խախտելով Էներգիայի առաջացումը [4, 7, 12]:

Այսպիսով, սուր ալկոհոլային թունավորման ախտաբանական մեխանիզմների բացահայտման համար չափազանց կարևոր է առանձին թաղանթային ՖԼ-ների խոր ուսումնասիրությունը, այդ թվում դրանց քանակական հարաբերակցությունները, այլ կենսաբանական ակտիվ միացությունների հետ համալիրներ առաջացնելու, ազատազդիկալային ռեակցիաների, լիպիդ կախյալ ֆերմենտային համակարգերի գործունեության մեջ նեգրավելու ունակությունը: Վերոհիշյալը կարող է եապես նպաստել կանխորոշիչ և ախտորոշիչ նոր առաջարկությունների առաջադրման, որոնք արդյունավետ կլինեն բուժման և կանխարգելման նոր, ռացիոնալ մոտեցումների ձևավորման գործում:

Ներկայումս ալկոհոլային սուր թունավորման ժամանակ կիրառվող դեղամիջոցները քիչ արդյունավետ են և շատ դեպքերում հանգեցնում են անցակալի կողմնակի ազդեցությունների զարգացման: Ինչպես ցույց են տվել հետազոտությունները, ԿԼՀ-ի և յարդի ախտահարումով ընթացող ծայրահեղ վիճակների բուժման ժամանակ բարձր արդյունավետությամբ օժտված են պեպտիդային բաղադրիչ կրող պատրաստուկները: Դրանց թվին է պատկանում յարդապաշտպանիչ ազդեցությամբ օժտված մոլիբդան պատրաստուկը [1, 3]:

Աշխատանքի նպատակն է ուսումնասիրել թաղանթային ՖԼ-ների և թաղանթախայալ ֆերմենտի՝ Էկտո-5՛-նուկլեոտիդազի (Է5՛-ն) ակտիվությունը Էթանոլով սուր թունավորման ժամանակ և մոլիբդանի կիրառումից հետո:

Լյուրը և մեթոդները: Հետազոտությունները կատարվել են 180-220գ 240 սպիտակ արու առնետների հեպատոցիտներում: 40%-նոց Էթանոլը օրգանիզմ է ներմուծվել ներստամոքսային՝ զոնդի միջոցով, 1,5 ՄԴ50 (12,0 գ/կգ) դեղաչափով: Մոլիբդանի (ՌԴ, «Ֆարման ԲԱՄ») 0,3%-նոց լուծույթը ներարկվել է ներորովայնային՝ 30 մգ/կգ դեղաչափով, ծավալը՝ 1 մլ կենդանու 100 գ մարմնի զանգվածի վրա հաշվարկով: Մոլիբդանի ներարկումը իրականացվել է հետևյալ սխեմայով.

- I խումբ (n=40)՝ միանվագ, Էթանոլի ներմուծումից 1 ժ առաջ (կանխարգելիչ),
- II խումբ (n=40)՝ Էթանոլի ներմուծումից 1 ժ առաջ և անմիջապես հետո (կանխարգելիչ բուժական),
- III խումբ (n=40)՝ Էթանոլի ներմուծումից անմիջապես հետո, այնուհետև՝ 2 օր՝ 1 ներարկում օրական (վաղ բուժական),
- IV խումբ (n=40)՝ Էթանոլի ներմուծումից 30 րոպե հետո, այնուհետև՝ 2 օր՝ 1 ներարկում օրական (հետաձգված բուժական):

Յուրաքանչյուր խումբը համեմատվել է ստուգիչ խմբի առնետների հետ (20-ական յուրաքանչյուր խմբում), որոնց մոլիբդանի փոխարեն նույն պայմաններում ներորովայնային ներարկվել է ֆիզիոլոգիական լուծույթ (Ֆ/լ)՝ 1մլ 100 գ զանգվածի վրա հաշվարկով:

Թաղանթային ՖԼ-ների բաժանումը կատարվել է նրբաշերտային քրոմատոգրաֆիայի եղանակով [2]՝ քլորոֆորմ:մեթանոլ:ջուր լուծիչների խառնուրդում: ՖԼ-ների ֆրակցիաների նույնականացումից հետո յուրաքանչյուրում որոշվել է լիպիդային ֆոսֆորի պարունակությունը:

Է5՛-ի ակտիվությունը որոշվել է սպեկտրոֆոտոմետրիկ եղանակով 5 մՄ ԱՄՖ, 25 մՄ թրիսHCl, 100 մՄ CaCl2, 50 մՄ MgCl2 պարունակող ինկուբացիոն լուծույթում [12]: Ֆերմենտի ակտիվությունը արտահայտվել անօրգանական ֆոսֆորի մկգ-ներով՝ 1 գ սպիտակուցի վրա հաշվարկով: Սպիտակուցի պարունակությունը նմուշներում որոշվել է Լոուրիի մեթոդով [9]:

Ստացված արդյունքները ենթարկվել են ստանդարտ վիճակագրական մշակման: Միջին արժեքների հավաստիությունը գնահատվել է Ֆիշեր-Ստյուդենտի մեթոդով: Վիճակագրորեն հավաստի են համարվել այն տվյալները, որոնց դեպքում $P \leq 0,05$:

Արդյունքներ և քննարկում: Առյուսակ 1-ում

բերված են հետազոտության տարբեր խմբերում հեպատոցիտների թաղանթների ՖԼ-ների կազմի փոփոխությունները Էթանոլով սուր թունավորման ժամանակ (աղ. 1):

Հաստատված է, որ Էթանոլային թունավորման ժամանակ մոլիբդանը, կախված կիրառման ժամկետից, տարբեր կերպով է ազդում հեպատոցիտների ֆոսֆոլիպիդային կազմի վրա: Ինչևիցե, այդ ազդեցությունը կենդանիների բոլոր 4 խմբերում էլ, ի տարբերություն Ֆ/լ-ի, ունի արտահայտված կարգավորիչ բնույթ:

Այսպես, Ֆ/լ-ի կիրառումից հետո բոլոր հետազոտվող խմբերում բարձր է ֆոսֆոլիպազ Ա2-ի ազդեցությամբ Ֆոսֆատիդիլ խոլինների (ՖԽ) դեացիլացման արդյունքում առաջացող ցիտոտոքսիկ և մեմբրանոլիտիկ լիզոֆոսֆատիդիլ խոլինների (ԼՖԽ) մակարդակը:

I խմբի կենդանիների մոտ մոտավորապես 2 անգամ աճում է ֆոսֆատիդիլ ինոզիտիդների (ՖԻ) քանակը, ինչը վկայում է ֆոսֆոլիպոզիտիդային ազդանշանային համակարգի գործունեության ակտիվացման մասին:

Հետաքրքիր է, որ ՖԼ-ների կազմի առավել ցայտուն փոփոխությունները նկատվում են չբուժված (Ֆ/լ ստացած) կենդանիների III և IV խմբերում: Ընդ որում, փոփոխության են ենթարկվում գերազանցապես թթվային ՖԼ-ները՝ ֆոսֆատիդիլ սերինները (ՖՍ, շուրջ 2 անգամ), ֆոսֆատիդաթթուն (ՖԹ, շուրջ 3 անգամ), դիֆոսֆատիդիլ գլիցերինները (ԴՖԳ, 4 անգամ): Հարկ է նշել, որ ՖԻ-ների ֆիզիոլոգիական կարևոր դերն է նրանց մասնակցությունը բջջում Էներգիայի առաջացմանը: Ֆոսֆատիդոգենեզի կենտրոնական մետաբոլիտի՝ ՖԹ-ների կուտակումը Էթանոլով սուր թունավորման զարգացման դիսամֆոսֆատային մատնանշում է թաղանթի կառուցվածքի զգալի խախտումը ֆոսֆոլիպազ Դ-ի ազդեցության ներքո: ՖԹ-ները թաղանթում հանդիսանում են Ca-իոնոֆորներ և ՖԻ-ների հետ միասին մասնակցում են բջջում կալցիումի իոնների կոնցենտրացիայի կանոնավորմանը: Կարելի է ենթադրել, որ կալցիումի կուտակումը տեղի է ունենում նշյալ ՖԼ-ների մասնաբաժնի ավելացման հաշվին, ինչը խթանում է Ca կախյալ ֆոսֆոլիպազների և լիպիդների գեորքսիդացման ակտիվացումը՝ հանգեցնելով հեպատոցիտների թաղանթների թափանցելիության բարձրացման և կալցիումի իոնների կորստի:

Ուշագրավ է ԴՖԳ-ների տոկոսային պարունակության նշանակալի աճը բոլոր հետազոտվող խմբերում, ինչը հեպատոցիտների թաղանթների հիմնական ՖԼ-ների՝ ՖԽ-ների անկման պայմաններում, հավանաբար, կրում է հարմարվողական բնույթ և ուղղված է թաղանթների

Աղյուսակ 1

Մոլիբդանի ազդեցությունը հեպատոցիտների թաղանթների ֆոսֆոլիպիդային կազմի վրա էթանոլով սուր թունավորման ժամանակ (%-ներով ընդհանուր քանակից)

ՖԼ	Նորմա	I		II		III		IV	
		Ֆ/լ	մոլիբդան	Ֆ/լ	մոլիբդան	Ֆ/լ	մոլիբդան	Ֆ/լ	մոլիբդան
ԼՖԽ	3,5±0,3	5,5±0,4* P1<0.05	4,8±0,2	6,8±0,5 P1<0.01	5,0±0,5	6,9±0,2 P1<0.01	5,8±0,6	7,3±0,3 P1<0.01	6,0±0,2
ՖԻ	6,2±0,6	10,8±1,3 P1<0.01	7,1±0,5 P2<0.05	8,5±0,8 P1<0.05	7,6±0,4	10,4±0,6 P1<0.05	8,4±0,3 P2<0.05	9,1±0,1 P1<0.05	5,2±0,4 P2<0.05
ՍՍ	15,4±0,6	11,7±1,1 P1<0.05	13,2±0,7	12,8±0,7	13,6±0,5	15,8±0,7	14,7±0,6	17,8±0,6	14,6±0,3 P2<0.05
ՖԽ	40,1±3,1	32,5±2,3 P1<0.05	37,3±3,0	27,8±2,2 P1<0.01	34,1±3,4 P2<0.05	18,6±1,2 P1<0.01	31,1±2,4 P2<0.01	16,5±1,5 P1<0.01	28,0±1,8 P2<0.05
ՖԷ	24,2±1,6	21,9±1,5	22,8±1,8	20,7±2,3 P1<0.05	23,0±0,8	21,3±2,0	26,2±1,9 P2<0.05	24,2±0,9	26,3±1,1
ՖՍ	6,7±0,6	9,5±1,5 P1<0.05	7,9±1,0	12,3±1,2 P1<0.01	8,2±0,5 P2<0.05	13,6±1,1 P1<0.01	7,4±0,9 P2<0.05	15,3±2,2 P1<0.01	8,6±1,4 P2<0.05
ՖԹ	1,8±0,2	3,9±0,5 P1<0.01	3,4±0,9	4,6±0,7 P1<0.01	4,1±0,4	5,7±0,3 P1<0.01	2,3±0,2	5,4±0,3 P1<0.01	4,6±0,6
ԴՖԳ	2,1±0,2	4,2±0,7 P1<0.01	3,5±1,1	6,5±0,8 P1<0.01	5,3±0,7	7,7±0,8 P1<0.01	4,1±0,6	9,4±0,4 P1<0.01	6,7±0,8 P2<0.05

Ծանոթություն. P1` ֆ/լ տվյալների համեմատությունը նորմայի հետ;
P2` մոլիբդանի ազդեցությամբ տվյալների համեմատությունը ֆ/լ-ի տվյալների հետ

կայունության պահպանմանը՝ շնորհիվ ԴՖԳ-ի՝ սպիտակուցային մոլեկուլների հետ փոխազդեցության:

Հետաքրքիր է, որ ֆոսֆատիդիլ էթանոլամինների (ՖԷ) տոկոսային պարունակությունը թաղանթներում ենթարկվում է վիճակագրորեն ոչ հավաստի աննշան փոփոխությունների, փոխարենը աճում է միևնույնի ֆԼ-ների՝ ֆՍ-ների մակարդակը: Մեր կարծիքով դիտվող փոփոխությունները մի կողմից պայմանավորված են ՖԷ-ների՝ ֆՍ-ի վերափոխման արագացմամբ, իսկ մյուս՝ հետադարձ ռեակցիայի (ֆՍ-ների դեկարբոքսիլացում ՖԷ-ի) ճնշմամբ:

Ինչ վերաբերում է սֆինգոլիպիդների (ՍՍ), ապա դրանք օժտված են ավելի քիչ մետոբոլիկ ակտիվությամբ, ինչը ապացուցում են մեր կողմից ստացած արդյունքները. դրանց պարունակությունը

թաղանթներում չի ենթարկվում էական, վիճակագրորեն հավաստի փոփոխությունների: ՍՍ-ները կարևոր են միջբջջային փոխազդեցությունների իրականացման գործում: Բացի դրանից, կրելով հազեցած ՃԹ-ներ՝ ՍՍ-ները արտակարգ իրավիճակներում, ինչպիսին է էթանոլի մեծ չափաբաժիններով թունավորումը, հանդես են գալիս որպես խոլեստերինի ակցեպտորներ՝ պահպանելով բջջի կայունությունը:

Ինչպես նշվել է բազմաթիվ գիտական աշխատանքներում, բջիջների բնականոն գործունեության ապահովման համար չափազանց կարևոր է ֆԼ-ֆԼ հարաբերակցությունների պահպանումը (աղ. 2):

Աղյուսակ 2

Մոլիբդանի ազդեցությունը հեպատոցիտների թաղանթների ֆոսֆոլիպիդների հարաբերակցության վրա էթանոլով սուր թունավորման ժամանակ

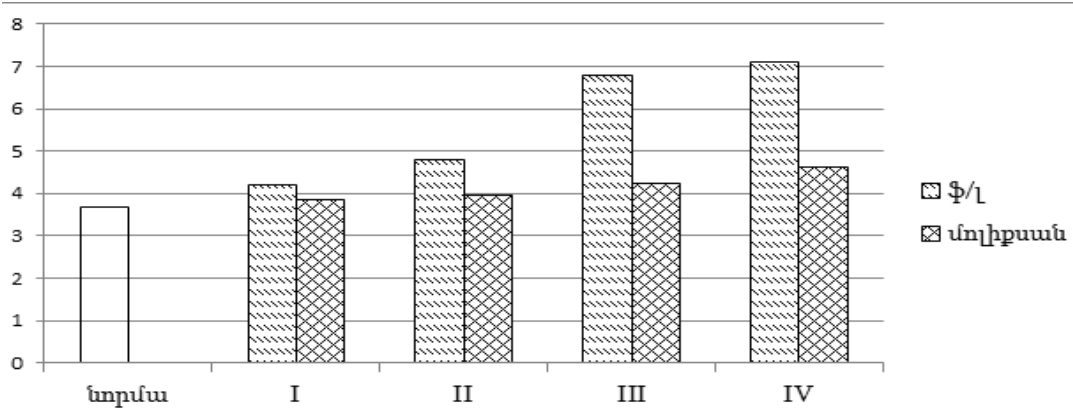
ՖԼ	Նորմա	I		II		III		IV	
		Ֆ/լ	մոլիբդան	Ֆ/լ	մոլիբդան	Ֆ/լ	մոլիբդան	Ֆ/լ	մոլիբդան
ՖԽ/ԼՖԽ	11,46	5,91	7,77	4,09	6,82	2,7	5,36	2,26	4,67
ՖԽ/ՖԹ	22,28	8,33	10,98	6,04	8,32	3,3	13,52	3,06	6,09
ՖԽ/ՖԷ	1,66	1,48	1,64	1,34	1,48	0,87	1,19	0,68	1,7
խոլինապար./ամինապար.	1,80	1,44	1,66	1,23	1,53	1,08	1,36	0,82	0,85
չեզոք/թթվային	4,95	2,52	3,54	2,14	3,0	1,67	2,32	1,92	2,98

Ինչպես վկայում են մեր հետազոտության արդյունքները, Էթանոլային թունավորումը ուղեկցվում է չեզոք/թթվային ՖԼ-ների հարաբերակցության նվազեցմամբ, որը պայմանավորված է ինչպես հեպատոցիտների հիմնական ՖԼ-ի՝ ՖԽ-ների քանակի նվազմամբ, այնպես էլ ՖԹ-ների, Ֆ-ների և ԴԳՖ-ների մակարդակների աճով: Նվազում է և՛ խոլին պարունակող ՖԼ-ների, որոնք հիմնականում գտնվում են բջիջների արտաքին թաղանթում, և՛ թաղանթի ներքին շերտում տեղաբաշխված ամին պարունակող ՖԼ-ների հարաբերակցությունը, հատկապես III և IV խմբի կենդանիների մոտ: Վերը նշված հարաբերակցությունների փոփոխությունը ալկոհոլային թունավորման ժամանակ մատնանշում է հեպատոցիտների թաղանթների պաշտպանական և ռեցեպտորային ֆունկցիայի ընկճումը, որը հիմնականում իրացվում է արտաքին շերտում գտնվող ՖԼ-ների շնորհիվ: Ինչպես հայտնի է ՖԽ-ները և ՖԵ-ները թաղանթներում գտնվում են տարբեր լիպիդային շերտերում, ուստի ՖԽ/ՖԵ հարաբերակցությունը թույլ է տալիս գնահատել թաղանթի մածուցիկությունը: Ալկոհոլային թունավորման ժամանակ նկատվում է մածուցիկության նվազում, ինչի մասին վկայում է ՖԽ/ՖԵ հարաբերակցության մակարդակի իջեցումը բոլոր խմբերում: Դիտվում է նաև ՖԽ/ԼՖԽ և ՖԽ/ՖԹ հարաբերակցությունների նվազում, ինչը առաջին դեպքում վկայում է ՖԼ-ների քայքայման ակտիվացման, իսկ երկրորդ դեպքում դրանց սինթեզի

ճնշման մասին:

Մոլիբդանի ազդեցության ներքո նկատվում է հետազոտված ՖԼ-ՖԼ հարաբերակցությունների գործակիցների որոշակի կանոնավորում, հատկապես՝ կանխարգելիչ և կանխարգելիչ-բուժական սխեմայով կիրառման դեպքում (աղ. 2):

Ինչպես հայտնի է, թաղանթային ՖԼ-ների քանակական և որակական փոփոխությունները, որոնք դիտվում են ամենատարբեր ախտաբանական վիճակներում, այդ թվում՝ ալկոհոլային ինքնաթունահարության ժամանակ, դրանց հաջորդող ՖԼ-ՖԼ հարաբերակցությունների շեղումները, որոնք հանգեցնում են թաղանթների մածուցիկության փոփոխման, նպաստում են թաղանթային սպիտակուցների ֆունկցիայի խաթարման: Ելնելով վերոհիշյալից՝ մենք ուսումնասիրել ենք թաղանթային սպիտակուց Է5՛-ի ակտիվությունը մոլիբդանի ազդեցության ներքո սուր ալկոհոլային թունավորման ժամանակ: Ֆերմենտը հայտնաբերվում է բոլոր բջիջների թաղանթներում և Na⁺,K⁺-ԱԵՖ-ազի հետ միասին համարվում է պլազմային թաղանթի մարկեր: Ուստի դրա ակտիվության տեղաշարժերը սուր ալկոհոլային թունահարման դինամիկայում ոչ միայն թույլ կտան գնահատել թաղանթային սպիտակուցների ակտիվության մակարդակը, այլև հեպատոցիտների թաղանթների ֆունկցիոնալ վիճակը մոլիբդանի ազդեցության ներքո:



Նկար 1. Թաղանթային Էկտո-5՛-ուկլեոսոփոզի ակտիվության փոփոխությունը հեպատոցիտներում մոլիբդանի ազդեցության ներքո Էթանոլով սուր թունավորման ժամանակ (մկմոլ/Քան 1 գ հյուսվածքի վրա)

Համաձայն ստացած արդյունքների՝ սուր ալկոհոլային թունահարության դինամիկայում գրանցվում է Է5՛-ի ակտիվության գրեթե կրկնակի աճ (նկ. 1): Մեր կարծիքով դա պայմանավորված է ՖԻ-ի մակարդակի զգալի աճով կենդանիների բոլոր խմբերում: Պետք է նշել, որ Է5՛-ը ծայրամասային սպիտակուց է և պլազմային թաղանթին միանում է գլիկոզիլ ֆոսֆոհետերոլային խարիսխով: Բացի

դրանից, պլազմային թաղանթում ֆերմենտը գտնվում է լիպիդային ռաֆտերի կազմում (ՍՄ-ների հետ միասին), ուստի ՍՄ-ների կայուն քանակը սուր ալկոհոլային թունավորման ժամանակ նպաստում է սպիտակուցի կայունացմանը թաղանթում, հետևապես՝ նաև ակտիվության խթանմանը: Մեր կարծիքով ֆերմենտի մակարդակի աճը ալկոհոլով սուր թունավորման պայմաններում արտացոլում է

հարմարվողական մեխանիզմների ակտիվացումը, որոնց շնորհիվ թաղանթում աճում է ադենոզինի լուլա կոնցենտրացիան, իսկ վերջինս, ինչպես հայտնի է, արդյունավետ էնդոգեն հեպատոպրոտեկտոր է, որը մասնակցում է լարդի բջիջների ֆունկցիայի կարգավորմանը [13]:

Հարկ է նշել, որ ֆոսֆատային խմբերի դեֆոսֆորիլացմանը և վերջիններիս մի սուբստրատից մյուսին տեղափոխմանը մասնակցելուց բացի, E5՝-ն խոլեստազի մարկերներից մեկն է: Նրա բարձր մակարդակը շիճուկում մատնանշում է խոլեստազի զարգացումը ախտահարված կենդանիների մոտ [3]:

Մոլիքսանի ազդեցության ներքո դիտվում է ֆերմենտի ակտիվության վառ արտահայտված նորմավորում: Ընդ որում, պատրաստուկի այդպիսի արդյունավետ ազդեցությունը կարող է

պայմանավորված լինել նրա ինչպես ինոզիտային, այնպես էլ գլուտաթիոնային բաղադրիչով:

Այսպիսով, մոլիքսանն ունի արտահայտված թաղանթակայունացնող ազդեցություն, որն արտահայտվում է հեպատոցիտների ֆոսֆոլիպիդային կազմի կանոնավորմամբ և ՖL-ների միջև ստեղծված բնականոն հարաբերակցությունների կարգավորմամբ, ինչպես նաև թաղանթկախյալ ֆերմենտի՝ E5՝-ի ակտիվության նորմավորմամբ: Վերջին հանգամանքը հաշվի առնելով՝ կարելի է եզրակացնել, որ մոլիքսանը սուր ալկոհոլային թունավորման պայմաններում հանդես է գալիս որպես արդյունավետ հեպատոպրոտեկտոր, քանի որ E5՝-ը համարվում է լարդի և լեդոլդիների ֆունկցիոնալ վիճակը բնութագրող (խոլեստազ) ֆերմենտներից մեկը:

МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ МОЛИКСАНА В ГЕПАТОЦИТАХ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ ЭТАНОЛОМ

А.М.Маркосян

Институт биохимии имени Г.Бунятына НАН РА;

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, РФ

Изучена эффективность гепатопротекторного действия моликсана на мембраны гепатоцитов 240 белых крыс-самцов при остром отравлении этанолом. Исследованы количественный и качественный состав мембранных фосфолипидов и активность мембранно-связанной экто-5՛-нуклеотидазы. Полученные данные свидетельствуют о выраженном мембраностабилизирующем действии моликсана, проявляющемся в нормализации качественного и количественного состава фосфолипидов гепатоцитов и физиологически сложившихся между ними отношений, активности экто-5՛-нуклеотидазы, особенно при применении в профилактической и профилактической-лечебной дозе. Можно предположить, что в условиях острого алкогольного отравления моликсан выступает в качестве эффективного гепатопротектора.

Ключевые слова: *этанол, острое отравление, гепатоциты, мембраны, фосфолипиды, экто-5՛-нуклеотидаза, моликсан*

MEMBRANE STABILIZATING ACTIVITY OF MOLIXAN IN HEPATOCYTES AT ACUTE ETHANOL INTOXICATION

A.M.Markosyan

H.Buniatian Institute of Biochemistry of NAS RA; Military Medical Academy, St. Petersburg, RF

The efficiency of hepatoprotective action of molixan on hepatocyte membrane of 240 white male rats in acute ethanol intoxication is investigated. It is studied the quantitative and qualitative composition of membrane phospholipids, and the activity of membrane-bound ecto-5՛-nucleotidase. The obtained data confirm the expressed membrane stabilizing action of molixan, which manifested in the normalization of quantitative and qualitative composition of hepatocytes phospholipids and physiologically existing relations between them, the activity of ecto-5՛-nucleotidase, especially when molixan used in preventive and preventing-therapeutic dose. We can assume that in the conditions of acute alcohol intoxication molixan acts as an effective hepatoprotective agent.

Keywords: *ethanol, acute intoxication, hepatocytes, membranes, phospholipids, ecto-5՛-nucleotidase, molixan*

Գրականություն

1. Гребенюк А.Н., Халютин Д.А., Рейнюк В.Л. и др. Сравнительная оценка эффективности пептидных препаратов при острых тяжелых отравлениях этанолом. Токсикол. Вестник, 2014, N 6(129), с. 15-21.
2. Казарян П.А., Элоян Д.В. Хроматографические методы распределительная и адсорбционная хроматография. М.: Изд.ЦОЛИУВ, 1982, с. 40.
3. Шабанов П.Д. Фармакология пептидных препаратов. Мед. академ. журнал, 2008, т. 8, N 4, с. 3-23.
4. Cederbaum A.I., Lu Y., Wu D. Role of oxidative stress in alcohol-induced liver injury. Arch. Toxicol., 2009, 83, p. 519-548.
5. Colgan S.P., Eltzschig H.L., Eckle T. et al. Physiological roles for ecto-5'-nucleotidase (CD73). Purinergic Signalling, 2006, 2, p. 351.
6. Guo R., Ren J. Alcohol and acetaldehyde in public health: from marvel to menace. Int. J. Environ. Res. Public Health, 2010, 7, p. 1285-1301.
7. Gurtovenko A., Anwar J. Interaction of ethanol with biological membranes: the formation of non-bilayer structures within the membrane interior and their significance. J. Phys. Chem., 2009, 113 (7), p. 1983-1992.
8. Kraut J., Kurtz I. Toxic alcohol ingestion: clinical features, diagnosis and management. CJASN, 2008, v. 3, N 1, p. 208-225.
9. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L. Protein measurement with the folic phenol reagent. J. Biol. Chem., 1951, 193(1), p. 265-275.
10. Manzo-Avalos S., Saavedra-Molina A. Cellular and mitochondrial effects of alcohol consumption. Int. J. Environ. Res. Public Health, 2010, 7, p. 4281-4304.
11. Muszbek L., Szabo T., Fesus L. A high sensitive method for the measurement of ATPase activity. Analyt. Biochem., 1977, 77, p. 286-288.
12. Patra M., Salonen E., Terama E. et al. Under the influence of alcohol: the effect of ethanol and methanol on lipid bilayers. Biophys. J., 2006, v. 90, issue 4, p. 1121-1135.
13. Peng Z., Fernandez P., Wilder T. et al. Ecto-5'-nucleotidase (CD73)-mediated extracellular adenosine production plays a critical role in hepatic fibrosis. FASEB J., v. 22, N 7, p. 2263-2272.

поступила 21.03.2016г.
принята к печати 13.05.2016 г.

УДК 577.352.38+612.014.464

РОЛЬ АКТИВНОГО КИСЛОРОДА В РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА ФОСФОЛИПИДОВ ПРИ НЕКОТОРЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ¹А.П.Казарян, ²Р.М.Симонян¹Институт гематологии им. Р.Еоляна МЗ РА; ²Институт биохимии НАН РА, Ереван

Определены характерные изменения антиоксидантных (Cu,Zn-СОД, каталаза, церулолазмин, трансферрин) и прооксидантных металлопротеинов (изоформы NADPH оксидазы и супероксид-продуцирующий липопротеин-супрол) при различных патологических состояниях и заболеваниях (злокачественные новообразования, диабет типа 1 и 2, эпилепсия, электростимуляция и др.) и защитные эффекты антиоксидантов (ВАС-167, 2-циан-3,4,4-тетраметил-2-бутен-4-олид, β-глицерретиновая кислота, α-токоферол, L-аргинин, галармин). Использовались новые методы получения прооксидантных металлопротеинов, без применения денатурирующих агентов, с использованием открытых недавно явлений избирательного комплексообразования изоформ Nox с гемоглобином и процесса гемоглобин-индуцированного рилизинга изоформ Nox из различных биомембран.

Ключевые слова: *активные формы кислорода, фосфолипиды, антиоксидантные металлопротеины, прооксидантные металлопротеины, злокачественные новообразования, диабет, желудочно-кишечные заболевания*

Активные формы кислорода (АФК): супероксидный радикал (O_2^-) и его производные (1O_2 , H_2O_2 , $HO\cdot$, $NO\cdot$ и др.) индуцируют процесс окисления мембранных белков, ДНК и фосфолипидных остатков при повышении их физиологического уровня при патологических состояниях различного характера. В этих процессах важную роль придается пероксисомам, которые участвуют в обмене липидов и вызывают оксидативное повреждение клеточных компонентов. При гипертриглицеридемии, за счет продуцированных в митохондриях гипоталамуса АФК, повышается чувствительность мозговой ткани. АФК являются активными промежуточными соединениями аэробных метаболических процессов, их уровень регулируется антиоксидантными ферментами (СОД, каталаза, ГПО), витаминами, глутатионом, селенсодержащими белками, а также прооксидантными системами. При нарушении физиологического баланса между анти- и прооксидантной системами наблюдается оксидативное повреждение белков, ДНК и липидов. Ключевые ферменты генерирования АФК в клеточных и внутриклеточных мембранах являются изоформы NADPH оксидазы (Nox) [6]. АФК индуцируют липидную пероксидацию ненасыщенных жирнокислотных остатков биомембран. Липоперекиси могут ассоциироваться с ферментами или белками биомембран и вызывать продуцирование перекисных радикалов [1].

Выявлены следующие системы генерирования O_2^- . При расщеплении перекиси водорода гидроксильными ионами образуется возбужденный атом кислорода, который легко восстанавливается

электроном гидроксильного аниона по схеме: $O_2^* + HO^- \rightarrow HO\cdot + O_2^-$; соответственно, скавенджеры $HO\cdot$ (спирты и сахара, манитол) увеличивают (до 100 раз) стационарную концентрацию O_2^- [2]. При расщеплении органических липидных перекисей и гидроперекисей также генерируется O_2^- . Следующая естественная система непрерывного и интенсивного продуцирования O_2^- является супрол (супероксид-продуцирующий липопротеин сыворотки крови), который содержит NADPH, и после активации ионами переходных металлов (Fe^{+3} , Cu^{+2}) катализирует одноэлектронное восстановление молекулы кислорода, превращая его в O_2^- . При этом супрол практически не теряет свою активность в растворенном и даже в агрегированном состоянии при $+4^\circ C$, в течение месяца и является стабильным генератором O_2^- . Эти O_2^- могут быть использованы для определения молекулярно-биохимических механизмов их воздействия на различные биосистемы, включая биомембраны и фосфолипиды. За счет продуцированных O_2^- супрол проявляет и антиопухольный эффект в эксперименте [3].

Как уже было отмечено, изоформы Nox локализованы в клеточных мембранах, мембранных формированиях внутриклеточных органелл (ядро, митохондрий), цитоплазматических мембранах и мембранах наночастиц – экзосом, локализованных в сыворотке крови и жидкостях асцитных карцином. Изоформы этих Nox имеют характерную для флавоцитохрома b_{558} оптические спектральные показатели в окисленном и восстановленном состояниях обладают также ферригемоглобин-восстанавливающей активностью и ферментативно

продуцируют O_2^- в присутствии NADPH автономно или комбинированно. При этом гемоглобин ассоциируется (образует нестабильный комплекс) с изоформами Nox в биомембранах и индуцирует рилизинг этих Nox из гетерогенной фазы (из биомембран) в гомогенную фазу (в раствор). Ввиду того, что Nox является ключевым структурно-функциональным компонентом биомембран, в результате отщепления их изоформ из биомембран, существенно снижается стабильность последних. Причем такое отщепление изоформ Nox инициируется повышением липидной пероксидации биомембран, с облегчением проникновения гемоглобина в поверхностные слои биомембран и с ассоциированием локализованных там Nox. Таким путем экстраэритроцитарный гемоглобин проявляет мембранодестабилизирующий эффект, а антиоксиданты, подавляя ПОЛ биомембран, соответственно и рилизинг изоформ Nox проявляют мембраностабилизирующий эффект. Таким образом, механизмы дестабилизации биомембран связаны не только с повышением ПОЛ этих мембран, но и с стимуляцией процесса рилизинга изоформ Nox из биомембран. В качестве инициатора липидной пероксидации перекись водорода инактивирует Cu,Zn-СОД, за счет продуцированных гидроксильных радикалов [20]. Перекись водорода, как продукта ферментативного дисмутирования супероксидных радикалов, фактически является денатурирующим агентом для Cu,Zn-СОД, а также для изоформ Nox [4].

Актуальными являются исследования для комплексного и одновременного определения уровня приведенных биохимических показателей (уровень и активность антиоксидантных и прооксидантных металлопротеинов - супрола и Nox, липидной пероксидации фосфолипидов, степень комплексообразования Nox с гемоглобином, уровень отщепленных Nox, их ферригемоглобин-восстанавливающую активность и степени дестабилизации биомембран) и защитные агенты при разлнного характера оксидативных повреждений или заболеваний.

Для одновременного и комплексного определения приведенных биохимических показателей нами были разработаны лицензированные способы получения металлопротеинов антиоксидантной (МАО) и прооксидантной активности (МПА), без применения детергента, ультразвука и перекиси водорода, которые денатурируют изоформы Nox. Нынче эти агенты используются при получении изоформы Nox и их анализа Вестерн-блоттинг иммуноэлектрофоретическим методом [31].

Возможно, это и является причиной выдвижения концепции о том, что цитохромы b_{558} являются активным компонентом для цитозольных Nox, которые действуют кооперативным механизмом. Однако все имеющиеся изоформы Nox являются флавоцитохромами b_{558} , действующими и автономным механизмом [5-7].

Далее проводятся данные об изменении количественных и качественных показателей МАО и МПА при различных патологических состояниях и заболеваниях.

1. Злокачественные новообразования.

При лимфобластном и миелобластном лейкозах в сыворотке крови человека наблюдается резкое повышение (в 5-6 раз) уровня экстрацеллюлярной Nox (eNox), выделенной из наноастиц - экзосом, локализованных в сыворотке крови [33]. При лимфосаркомы Плисса у крыс наблюдается снижение активности МАО, с увеличением уровня ПОЛ в печени животных. В жидкости асцитной карциномы Эрлиха наблюдается резкое повышение содержания eNox, которая играет определенную роль в развитии опухолевых клеток у мышей. При этом наблюдается повышение прооксидантного статуса клеток животных. Гемоглобин-индуцированное повышение уровня eNox наблюдается и в жидкостях асцитных карцином легких человека и яинника женщин. В крови женщин с раком молочной железы наблюдается комплексообразование эритроцитарного мембранного Nox с Hb и дисбаланс между эндогенными уровнями МАО и МПА. При острой лейкемии наблюдается повышение прооксидантного статуса крови детей. При облучении крыс рентгеновскими лучами в стадии развития лейкемии наблюдается повышение активности фосфатидогенеза в кардиомиоцитах, на фоне увеличения ПОЛ и уровня МПА и снижения активности МАО. При лимфосаркомы Плисса наблюдается понижение СОД активности в печени крыс, а при лимфосаркомы человека подкожной локализации нейроактивный полипептид галармин (богатый пролином полипептид) вызывает повышение супероксид-продуцирующей и ферриHb-восстанавливающей активности изоформ Nox из опухолевых клеток ткани лимфосаркомы за счет нейтрализации высокотоксичных гидроксильных радикалов. Как антиоксидантные ферменты (СОД), так и прооксидантные системы (супрол) оказывают антиканцерогенный эффект в эксперименте. Механизм такого эффекта ассоциирован с тем, что и МАО и МПА изменяют физиологически необходимого уровня супероксидов в опухолевых клетках [8, 9].

Были выдвинут новый подход к нейтрализации метастаз в постоперационный период, связанный с использованием супрола и Nox, выделенной из сыворотки крови и клеток опухолевой ткани данного пациента, их введения в кровь этого же больного (для получения антител против Nox раковых клеток) или нанесения супрола в местах локализации удаленной ткани злокачественного новообразования в постоперационный период [48].

2. Диабет типа 1 и 2. При аллоксан-индуцированном диабете в печени крыс наблюдается существенное снижение уровня металлопротеинов, регуляторов метаболизма АФК МАА клеток тканей животных. Соединение ВАС-167 и фракция из белкового железа с антиоксидантной активностью огородной улитки *Helix* оказывают положительную регулируемую роль при аллоксан-индуцированном диабете. При аллоксан-индуцированном диабете эмбриональный противоопухолевый модулятор (ЭПОМ) проф. Л.Мкртчяна оказывает регулируемую роль, приближая показатели МАА и МПА к норме. При этом, за счет антиоксидантной активности, ЭПОМ проявляет мембраностабилизирующий эффект, путем подавления гемоглобин-индуцированного рилизинга изоформ Nox из клеточных мембран тканей крыс [10].

3. Желудочно-кишечные заболевания. В результате гипербарической оксигенации, сочетанной с ферментными антиоксидантами СОД и каталазой, наблюдается снижение числа хронических асцитных язв желудка у крыс, а при эмоционально-болевым стрессе крыс экзогенная Cu,Zn-СОД оказывает протективный эффект. В стадии обострения язвенной болезнью 12-перстной кишки наблюдается снижение уровня МАА и повышение активности МПА [11].

4. Патологические состояния различного характера. При коразол-индуцированном припадке крыс, при пневмонии у детей раннего возраста, экзогенное введение Cu,Zn-СОД, препарата SKQ1 оказывает протективный эффект, снижая уровень ПОЛ и интенсивность припадков [12]. В эритроцитах при пневмонии у детей раннего возраста в эритроцитах стимулируется ПОЛ, на фоне

снижения активности СОД. Путем снижения ПОЛ и воспалительных процессов нанесенная CuZn-SOD оказывает протективную роль при ангине у человека [62]. При болевом стрессе у детей, при псориазе, анестезии фторотаном, острой интоксикации тяжелыми металлами наблюдается характерный дисбаланс между МАА и МПА. При электрической (СКЭНАР) стимуляции крыс наблюдается приближение к норме уровня МАА и МПА [13].

5. Протективные эффекты антиоксидантов. Антиоксидант галармин, за счет нейтрализации HO-радикалов приближает уровень МАА и МПА к норме, при инсулин-индуцированной гипогликемии у крыс, при липополисахарид-индуцированном инфекции в эксперименте. При гипоксии галармин оказывает мембраностабилизирующий эффект, подавляя рилизинг изоформ Nox из эритроцитарных мембран и мембран клеток срезов тканей легких крыс. Препарат ВАС-167 обладает СОД-миметической активностью, за счет чего регулирует уровень МАА и МПА в эксперименте [14]. Соединение 2-циан-3,4,4-тетраметил-2-бутен-4-олида также обладает антиоксидантным эффектом и регулирует уровень металлопротеинов анти- и прооксидантной активности тканей крыс [15, 16]. β -Глицирретиновая кислота также играет мембраностабилизирующую роль, путем снижения степени рилизинга изоформ Nox из экзосом сыворотки крови и мембран клеточных компонентов легких крыс *ex vivo* [17]. α -Токоферол (нейтрализует гидроперекисный радикал биомембран, предотвращая их липидную пероксидацию) и L-аргинин (стимулирует активность каталазы) играют мембраностабилизирующую роль, снижая интенсивность гемоглобин-индуцируемого рилизинга из мембран клеток тканей крыс [18].

Таким образом, характерные количественные и качественные изменения МАА и МПА могут быть использованы в качестве диагностических тестов и для определения эффективности защитных биоактивных соединений при заболеваниях и патологических состояний различного характера.

ԱԿՏԻՎ ԹԹՎԱԾՆԻ ԴԵՐԸ ՖՈՍՖՈՆԼԻԴԻՆԵՐԻ ՓՈՆԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ԿԱՐԳԱՎՈՐՄԱՆ ԳՈՐԾՈՒՄ ՈՐՈՇ ԱՆՏԱԲԱՆԱԿԱՆ ՎԻՃԱԿՆԵՐՈՒՄ

¹Ա.Պ.Ղազարյան, ²Ռ.Մ.Սիմոնյան

¹ՀՀ ԱՆ Պրոֆ. Ռ.Յոյանի անվան արյունաբանական կենտրոն,

²ՀՀ ԳԱԱ Կենսաքիմիայի ինստիտուտ, Երևան

Որոշվել են հակաօքսիդանտային (Cu,Zn-ՍՕԴ, կատալազ, ցերուլոպլազմին, տրանսֆերին) և օքսիդանտային (NADPH օքսիդազների իզոմերներ և սուպերօքսիդ արտադրող լիպոպրոտեին՝ սուպրո) մետաղապրոտեինների

յուրահատուկ փոփոխությունները տարբեր ախտաբանական վիճակների և հիվանդությունների (չարորակ նորագոյացություններ, 1 և 2 տիպի դիաբետ, էպիլեպսիա, էլեկտրախթանում և այլն) ժամանակ և հակաօքսիդանտների պաշտպանական ազդեցությունը (ՎԱՍ-167, 2-ցիան-3,4,4-տետրամեթիլ-2-բութեն-4-օլիդ, β -ցլիցերիտինաթթու, α -տոկոֆերոլ, L-արգինին, գալարմին): Օգտագործվել են օքսիդանտային մետաղապրոտեինների անջատման նոր մեթոդներ՝ առանց դեմատուրացնող նյութերի կիրառման, հիմնված հեմոգլոբինի հետ Nox-ի իզոմերների սելեկտիվ կոմպլեքսառաջացման և տարբեր կենսաթաղանթներից Nox-ի իզոմերների հեմոգլոբին ինդուկցված ռիլիզինգի երևույթների վրա:

Բանալի բառեր՝ *թթվածնի ակտիվ ձևեր, ֆոսֆոլիպիդներ, հակաօքսիդանտային մետաղապրոտեիններ, օքսիդանտային մետաղապրոտեիններ, չարորակ նորագոյացություններ, դիաբետ, ստամոքսաաղիքային հիվանդություններ*

ROLE OF ACTIVE OXYGEN IN THE REGULATION OF PHOSPHOLIPID METABOLISM AT THE SOME PATHOLOGICAL CONDITIONS

¹ A.P.Ghazaryan, ² R.M.Simonyan

¹Hematology Center after Prof. R.Yeolyan; ²Institute of Biochemistry NAS RA

The characteristic changes of antioxidative metalloproteins (Cu,Zn-SOD, catalase, ceruloplasmin, transferrin) and prooxidative metalloproteins (isoforms of NADPH oxidase -Nox and superoxide-producing lipoprotein - suprol) at various pathological states and diseases (malignant tumor, diabetes types 1,2, epilepsy, electrostimulation et al.) and protective effects of antioxidants (VAS-167, 2-cian-3,4,4-tetramethyl-2-buten-4-olyd, β -glycyrrhetic acid, α -tocopherol, L-arginine, galardin) were determined. New methods of isolation of prooxidative metalloproteins without denaturing agents were used, at new recently discovered phenomena of selective complex formation between Nox and Hb and the process of the releasing of Nox from biomembranes. The presented changes can be used as mechanisms of oxidative damage of biomembranes and as evaluation of effectiveness of therapy.

Keywords: *reactive oxygen species, phospholipids, antioxidant metalloproteins, pro-oxidant metalloproteins, cancer, diabetes, gastro-intestinal diseases*

Литература

1. Lambeth D.J. NOX enzymes and the biology of reactive oxygen. Nature Reviews Immunology, 2004, 4, с. 181-189.
2. Simonyan M.A., Nalbandyan R.M. Generation of superoxide radicals in alkaline solution of hydrogen peroxide and the effect of superoxide dismutase on this system. Biochim. Biophys. Acta, 1979, 583(3), p. 279-286.
3. Симонян М.А., Карапетян А.В., Галстян Д.А. и др. Супероксид-продуцирующий липопротеин как фактор подавления роста опухолей, повышения числа лейкоцитов, ускорения деления клеток в культуре. Биохимия, 1996, 61(9), с. 1578-1583.
4. Simonyan R.M., Simonyan G.M., Oxuzyan G.R. et al. The hemoglobin induces releasing of the extracellular NADPH oxidase in mammalian blood serum and fluids of ascitic carcinomas in vitro and in vivo. Issues in theoretical and clinical medicine, 2014, v. 17(2), p. 16-21.
5. Симонян М.А., Симонян Г.М., Симонян Р.М. Способ получения цитохромов b из мембран эритроцитов. Лицензия изобретения N908 Армпатента, Ереван, 2001.
6. Симонян Г.М., Симонян Р.М., Симонян М.А. Способ получения цитохрома b558 из клеточных компонентов. Лицензия изобретения N2233A Армпатента, Ереван, 2008.
7. Симонян Р.М., Симонян Г.М., Симонян М.А. Способ выделения изоформ NADPH оксидазы (Nox) из биосистем. Лицензия изобретения агенства индивидуальной собственности РА N2818 А, Ереван, 2014.
8. Алексанян М.К., Саргсян М.Г., Ширинян В.С. и др. Уровень и активность фракции экстрацеллюлярной NADPH оксидазы из асцитной карциномы яичника женщин на различных стадиях заболевания. Вопр.

- теорет. клин. мед., 2012, 15(3), с. 3-6.
9. Симонян Г.М., Алексанян М.К., Симонян Р.М. и др. Новые подходы аутотерапии рака в постоперационном периоде. *Вопр. теорет. клин. мед.*, 2011, 14(4), с. 3-7.
 10. Vahedian V., Aghajanova Y.M., Kevorkian G.A., Simonian M.A. Antioxidative effects of proteoglycans of embryonic genesis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Research and Reports in Biochemistry*, 2013, v. 2013, 3, p. 31-36.
 11. Оганесян Т.Р., Еганян Г.А., Симонян М.А., Симонян Р.М. Изменение анти- и прооксидантных металлопротеинов крови у больных язвенной болезнью 12-перстной кишки в стадии обострения. *Мед. наука Армении*, 1997, 37(3-4), с. 107-112.
 12. Симонян М.А., Табачникова С.И., Громов Л.А. Защитный эффект супероксиддисмутазы при судорожных припадках, вызываемых коразолом. *Нейрохимия*, 1984, 3(2), с. 124-129.
 13. Мелконян Л.Г., Симонян Р.М., Чавушян В.А. и др. Уровень анти- и прооксидантных металлопротеинов после СКЭНАР-стимуляции крыс. *Мед. наука Армении*, 2011, 1(4), с. 40-49.
 14. Галоян Г.М., Казарян П.А., Аветисян А.А., Симонян М.А. Влияние соединения 2-циан-3,4,4-тетраметил-2-бутен-4-олида на уровень и активность металлопротеинов тканей *in vitro* и *ex vivo*. *Биол. ж. Армении*, 2007, 1-2, с. 8-13.
 15. Галоян Г.М., Казарян П.А., Симонян Р.М. и др. Соединение 2-циан-3,4,4-триметил-2-4-олид подавляет релизинг изоформ NADPH оксидазы из сыворотки крови, эритроцитарных мембран и клеточных компонентов легких крыс *ex vivo*. *Фарма*, 2014, 9, с. 50-54.
 16. Читчян А.А., Симонян Р.М., Саргсян М.Г. и др. Снижение релизинга изоформ NADPH оксидазы из мембран клеточных структур печени крыс под воздействием β -глицирретиневой кислоты. *Сборник научных трудов годового отчета ЕГМУ им. М.Гераци*, 2014, с. 162-167.
 17. Фесчян С.М., Симонян Р.М., Саргсян А.С. и др. α -токоферол подавляет релизинг изоформ NADPH оксидазы из мембран клеточных компонентов тканей крыс. *Вопр. теорет. клин. мед.*, 2013, 16(1), с. 36-39.
 18. Фесчян С.М., Симонян Р.М., Алексанян С.С. и др. Подавление L-аргинином гемоглобин-индуцирующего релизинга NADPH оксидазы из мембран клеток аорты сердца крыс. *Вопр. теорет. клин. мед.*, 2013, 16(8), с. 75-78.

поступила 04.04.2016г.
принята к печати 20.05.2016 г.

Требования к оформлению статей

Для публикации работы в журнале автор предоставляет рукопись статьи, отпечатанную на принтере на одной стороне белой бумаги формата А4, шрифты в стандарте юникод (Sylfaen 12, Times New Roman 12, arial 10, Arial AMU 10), через полтора интервала, поля по 20 мм слева, сверху и снизу, 15 мм - справа. Все страницы должны быть пронумерованы. Статья должна сопровождаться резюме на армянском, русском и английском языках. Рукопись предоставляется в двух экземплярах, обязательно с носителем информации (CD диск), содержащим окончательный электронный вариант статьи. Файлу присваивается имя первого автора. Статья должна быть собственноручно подписана всеми авторами и содержать адрес, телефоны, факс и e-mail автора, с которым редакция будет поддерживать связь по поводу данной статьи.

К статье должно быть приложено официальное направление от учреждения, заверенное печатью.

Библиографические источники должны быть пронумерованы в алфавитном порядке и даваться в тексте статьи в квадратных скобках. Сначала указываются армяноязычные источники, а затем на иностранных языках. При ссылке на статью из журнала (газеты) указывается название статьи, затем даются название журнала, год, том, номер страницы.

Иллюстрации к рукописи предоставляются в формате JPG, PNG, TIFF. Если электронный вариант рукописи не имеет качественных иллюстраций, необходимо предоставить в редакцию их оригиналы. Названия и объяснения деталей должны быть даны только в подписях к иллюстрациям, а не в самих иллюстрациях. На обороте следует указать номер иллюстрации, фамилию автора и сделать пометки «верх» («низ»). Опись иллюстраций и подписи к ним даются на отдельном листе с указанием их порядковых номеров. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать увеличение окуляра и объектива, метод окраски (или импрегнации) срезов. Количество графического материала должно быть минимальным.

Сокращения и символы используются только стандартные. Не допускаются сокращения в заглавии статьи. В тексте статьи сокращения (за исключением единиц измерения) могут быть использованы только после упоминания полного термина.

За правильность приведенных в статье данных ответственность несут авторы.

Рукописи, не принятые к печати, авторам не возвращаются. Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том номере журнала и в такой последовательности, которые представляется оптимальной для издания, а также право корректировать тексты статей.