

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԳԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИИ
NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

Հայաստանի բժշկագիտություն
Медицинская наука Армении
Medical Science of Armenia

т. LXIV, № 3



ՀՀ ԳԱԱ «ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ» ՀՐԱՏԱՐԱԿԶՈՒԹՅՈՒՆ
ЕРЕВАН•ԵՐԵՎԱՆ•YEREVAN
2024

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

Периодичность издания 4 номера в год

Գլխավոր խմբագիր՝ Ա.Կ. Շուքուրյան
Գլխավոր խմբագրի տեղակալ՝ Գ.Ն. Թամամյան
Պատասխանատու քարտուղար՝ Ի.Գ. Ապկարյան

Խմբագրական կոլեգիա՝ Ռ.Ա. Աբրահամյան, Կ.Գ. Ադամյան,
Ս.Բ. Աղաջանով, Հ.Մ. Գալստյան, Ե. Գարաբեդյան (Ֆրանսիա), Ա.Մ. Գրժիբովսկի
(ՌԴ/Ղազախստան), Ա. Դարզի (Մեծ Բրիտանիա), Գ.Ն. Թամամյան,
Վ.Պ. Հակոբյան, Հ.Մ. Ղազարյան (Նորվեգիա), Լ.Մ. Մկրտչյան, Ա.Ա. Մուրադյան,
Մ.Զ. Նարիմանյան, Զ.Ա. Տեր-Ավետիքյան

Խմբագրական խորհուրդ՝ Վ.Պ. Այվազյան, Դ.Ն. Խուդաբերդյան,
Ռ.Ա. Միրզոյան (Ռուսաստան), Ա. Չոբանյան (ԱՄՆ), Ս.Բ. Սերեդենին (Ռուսաստան),
Շ.Ա. Կավարկիլաձե (Ռուսաստան), Ռ.Գ. Օգանով (Ռուսաստան)

Главный редактор А.К.Шукурян
Заместитель главного редактора Г. Н. Тамамян
Ответственный секретарь И.Г. Апкарян

Редакционная коллегия: Р.А. Абрамян, М.И. Агаджанов, К.Г. Адамян,
В.П. Акопян, А.М. Галстян, Е.Гарабедян (Франция), А.М.Гржибовский
(Россия/Казахстан), А.Дарзи (Великобритания), А.М.Казарян (Норвегия), Л.М. Мкртчян,
А.А. Мурадян, М.З. Нариманян, Г.Н.Тамамян, З.А. Тер-Аветикян

Редакционный совет: В.П. Айвазян, Ш.А. Варданын,
Р.С. Мирзоян (Россия), Р.Г. Оганов (Россия), С.Б. Середенин (Россия),
Г.А. Таварткиладзе (Россия), Д.Н. Худавердян, А. Чобанян (США)

Editor-in-Chief A.K.Shukuryan
Assistant Editor G. N. Tamamyan
Secretary-in-Chief I.G.Apkaryan

Editorial Board: R.A. Abrahamian, K.G. Adamyan, M.I. Agajanov,
A.Darzi (Great Britain), H.M. Galstyan, E.Garabedian (France), A.M.Grjibovski
(Russia/Kazakhstan), V.P. Hakopian, A.M.Kazaryan (Norway), L.M. Mkrtchian, A.A. Muradyan,
M.Z. Narimanyan, G.N.Tamamyan, Z. A. Ter-Avetikyan

Editorial Council: V.P. Ayvazyan, A. Chobanyan (USA),
D.N. Khudaverdyan, R.S. Mirzoyan (Russia), R.G. Oganov (Russia), S.B. Seredenin (Russia),
G.A. Tavartkiladze (Russia), Sh.A.Vardanyan

© Издательство “Гитутюн” НАН РА
© Медицинская наука Армении
2024г.

Обзоры

УДК 616.284-089.1

DOI:10.54503/0514-7484-2024-64.3-3

**Топография, анатомо-функциональные особенности
слуховой трубы и ее роль в развитии патологии среднего
и внутреннего уха****М.А.Шукурян, П.К.Петросян, Г.И.Тадевосян, Н.А.Лусинян,
А.Г.Арутюнян, Г.В.Саргсян, Г.Л.Ханданян, Г.И. Петросянц,
А.Р.Асланян, А.К.Шукурян***ЕГМУ им. М. Гераци, кафедра ЛОР болезней,
0025, Ереван, ул. Корюна, 2**Ключевые слова:* слуховая труба, анатомия, аэрация барабанной полости,
патология среднего уха, внутрилабиринтное давление

В настоящее время общепризнано, что дисфункция слуховой трубы (СТ), приводящая к нарушению аэрации и затруднению оттока из барабанной полости, является пусковым механизмом в патологии среднего уха, а нормальное функционирование ее является залогом положительных результатов слухоулучшающих операций.

Итальянский ученый XVI века Бартоломео Евстахий описал анатомию трубы и до 1965 г. она носила его имя, однако на VIII Международном конгрессе анатомов термин «евстахиева труба» был заменен на «слуховая труба» [1].

Слуховая труба начинает развиваться с первых недель внутриутробной жизни и также, как барабанная полость (БП), берет начало из первого глоточного жаберного кармана, т.е. имеет энтодермальное происхождение. Сам же глоточный карман является дивертикулом переднего отдела дыхательно-пищеварительной системы (передней кишки). Как известно, весь жаберный аппарат состоит из пяти пар жаберных карманов и такого же количества жаберных дуг и щелей [3]. До 6-8-й недели эмбриональной жизни общая полость туботимпанального канала не дифференцирована. Постепенно дистальный конец первого жаберного кармана, обращенный к дну первой жаберной щели, расширяется и образует закладку первичной БП (рис. 1). Противоположный, более узкий отдел кармана, который открывается в полость глотки, дает начало СТ. В итоге с 8-й недели выделяется щелевидная БП и удлиненная СТ. В период от 5 месяцев внутриутробной жизни до рождения длина трубы увеличивается

вдвое и у новорожденных достигает примерно половины длины трубы взрослого. Просвет СТ у плода равномерен на всем протяжении и составляет 2мм, после рождения он увеличивается в сторону глоточного и барабанного отверстий, но не изменяется в месте перехода костной части в хрящевую, что обуславливает образование перешейка [6].

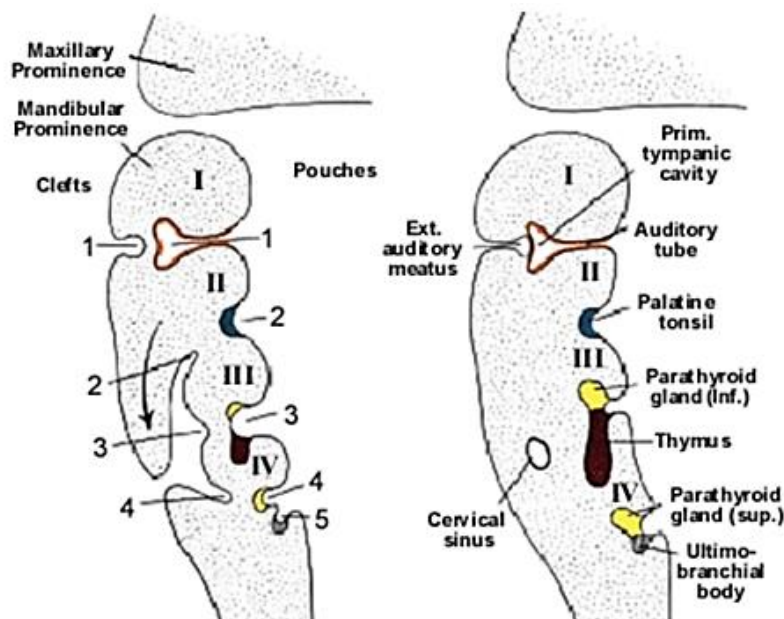


Рис.1. Эмбриональная закладка слуховой трубы

Евстахиева, слуховая, или глоточно-барабанная, труба представляет собой костно-хрящевой канал, соединяющий носоглотку и барабанную полость (БП), выстланный слизистой оболочкой (СО). Имеются указания на вариабельность костного ложе СТ в зависимости от формы черепа: как правило, у долихоцефалов ложе клиновидно-каменистое, а у брахицефалов – каменистое. Латерально от СТ расположено овальное отверстие (foramen ovale), медиально-рваное отверстие (foramen lacerum). Фиксация СТ к основанию черепа осуществляется при помощи связок. Толстая связка, идущая от тубарного хряща к переднему краю рваного отверстия, усиливает крепление хрящевого отдела СТ к черепу. Верхний край тубарного хряща закрепляется в клиновидно-каменистой щели, образованной пирамидой височной кости и большим крылом клиновидной кости, в передненижнем отделе – в борозде слуховой трубы, на медиальной пластинке крыловидного отростка клиновидной кости. Длина СТ составляет 31-38мм, которую она достигает в 7-летнем возрасте, 24мм приходится на хрящевой отдел, 12мм – на костный. СТ новорожденного и грудного ребенка значительно короче (17-22мм), чем у взрослого, имеет относительно широкий просвет и расположена горизонтально. Задне-

латеральная (тимпанальная) часть трубы, составляющая 1/3 ее протяжения, – костная, переднемедиальная часть – образована хрящом и соединительной тканью. От барабанного устья к носоглоточному она имеет направление вниз кпереди, к центру головы под углом 45-50° в сагиттальной и 30-40° в горизонтальной плоскостях. В горизонтальной плоскости вся труба может иметь S-образный изгиб, так как костный конец ее отклонен вовнутрь, хрящевой – наружу (рис. 2).

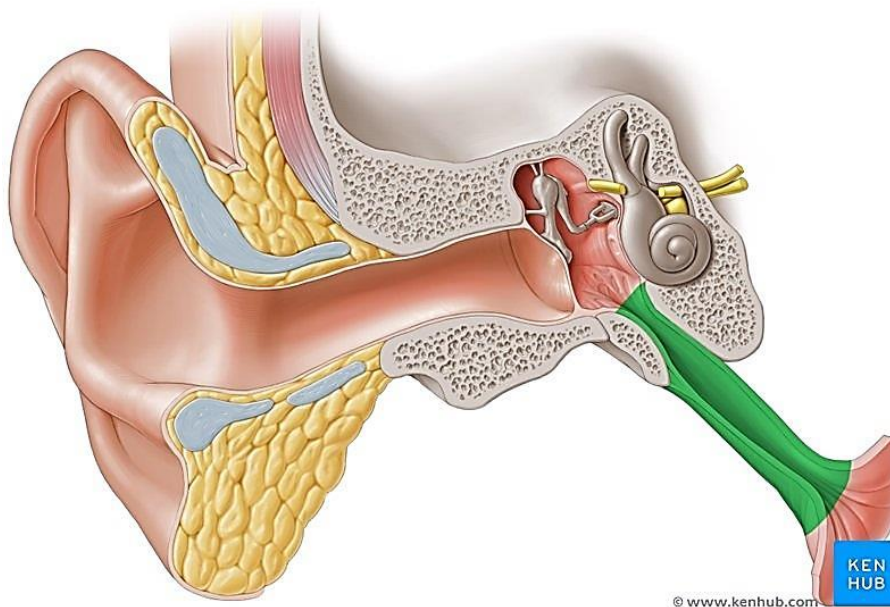


Рис.2. Слуховая труба во фронтальном разрезе

Различают три типа строения слуховой трубы (по Н.А.Паутову) [1,2,4]:

1-й тип – труба прямая с широким, легко проходимым перешейком;

2-й тип – труба с S-образным изгибом в горизонтальной плоскости и винтообразным поворотом вокруг своей оси;

3-й тип – тот же, что и 2, но еще и с изгибом, углом, обращенным вниз, и узким, менее 1мм, перешейком.

Следует отметить, что 1-й тип свойствен брахицефалам, 3-й тип – долихоцефалам.

Костный отдел трубы (*pars ossea tubae auditivae*) начинается отверстием в верхнем отделе передней стенки БП барабанным устьем (*ostium tympanicum tubae auditivae*), расположенным на 1,5-2см выше уровня глоточного устья, диаметром 4,5мм, который занимает нижний полуканал мышечно-трубного канала височной кости и переходит в воронкообразное расширение БП – *protympanum*. Заканчивается костный отдел в углу, образованном чешуйчатой и каменистой частями височной

кости, при этом окончание представляет собой зубчатый край для прикрепления хрящевой части (рис. 3).

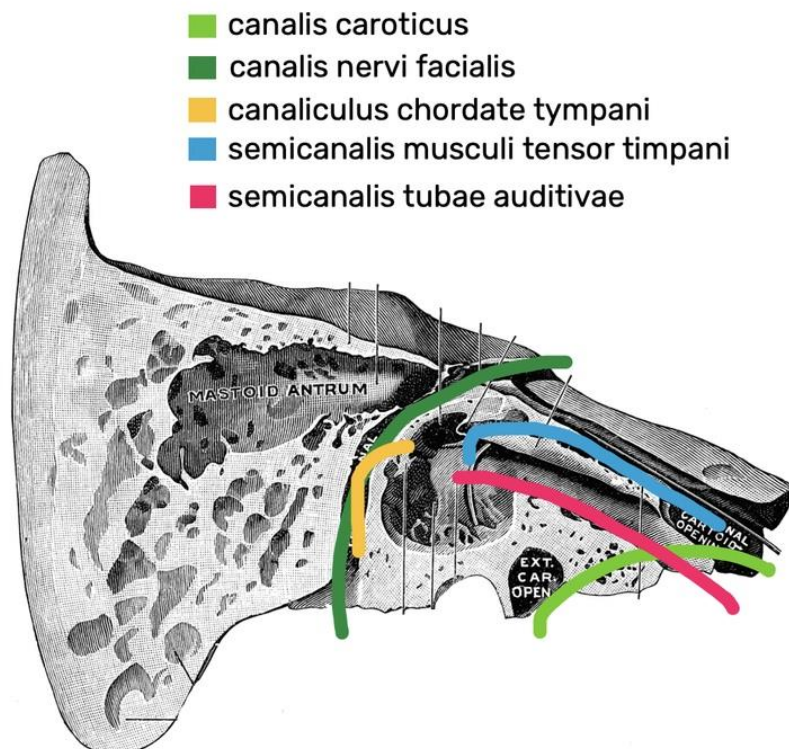


Рис.3. Костный отдел слуховой трубы

В костном отделе слуховой трубы постоянно имеется небольшой просвет. На продольном разрезе костный отдел трубы воспроизводит форму конуса или воронки, на поперечном срезе – имеет грушевидную форму или напоминает треугольник у взрослых, у детей имеет овальную форму. Просвет костного отдела СТ при максимальном раскрытии имеет высоту 5-6мм и ширину 3-4мм, в хрящевом отделе – соответственно 3-4мм и 5-6мм, причем просвет трубы от обоих устьев уменьшается по направлению к месту соединения костного и хрящевого отделов, который в обычных условиях соответствует просвету капилляров, от перешейка по направлению к глотке труба вновь расширяется. Верхняя стенка костного отдела СТ состоит из крыши БП (*tegmen tympani*) и частично клиновидной кости. Медиальная стенка более длинная, состоит из части перегородки мышечно-трубного канала и непосредственно граничит с тонкой стенкой канала внутренней сонной артерии (*canalis caroticum*), являясь латеральной стенкой этого канала, отделяющего трубу от верхушки пирамиды височной кости. Нередко пронизана дегистенциями и тонкими сонно-барабанными канальцами, через которые к СТ и БП проникают мелкие артериальные веточки, отходящие непосредственно от внутренней сонной

артерии. Нагноительный процесс из перитубарных ячеек может проложить себе путь вдоль трубы к боковой стенке глотки, ведя к околоминдаликовому или окологлоточному абсцессу. Латеральная стенка СТ самая короткая, образуется барабанной частью височной кости и граничит с *fissura petrosquamosa*. В непосредственной близости от дистального отдела СТ расположен височно-нижнечелюстной сустав, патология которого, в свою очередь, может привести к тубарной дисфункции.

Таким образом, в формировании костного отдела СТ принимают участие барабанная и каменистая часть височной кости, а также клиновидная кость. В костной части СТ, в большей степени в области нижней и медиальной стенок, встречаются воздушные клетки, которые могут сообщаться с просветом трубы или БП, имея клиническое значение при распространении инфекции на канал внутренней сонной артерии или в БП, а также через трубные или барабанные отверстия ячеек цереброспинальная жидкость из уха и носа может истекать при травмах основания черепа или после операций по поводу опухолей мосто-мозжечкового угла. Костный и перепончато-хрящевой отделы СТ соединяются под тупым углом в 150° , открытым книзу. Большинство авторов считают, что у плодов и новорожденных СТ, как правило, без кривизны и изгибов, однако Н.А.Якуткина [6] считает, что костная и хрящевая части СТ у плода тоже расположены под тупым углом, поэтому она не прямая (рис. 4).



Рис. 4. Слуховая труба взрослого и новорожденного

Хрящевая часть трубы образована треугольной пластинкой гиалинового хряща, вершина которого прилегает к краю медиального конца костной части трубы, загибается латерально и на поперечном срезе напоминает крючок или английскую букву “J”[2]. Длинная (прямая) часть крючка соответствует медиальной стенке трубы, короткая (изогнутая) – верхней стенке и частично латеральной. Располагаясь между пирамидой височной кости и угловой остью основной кости, хрящевая часть прилежит к основанию черепа, имеет форму желоба, открытого книзу, занимая верхнюю и медиальную часть трубы. Оставшаяся часть латеральной стенки образована трубно-глоточной фасцией (*fascia salpingo-pharyngea*),

которую называют также перепончатой, последняя может колебаться в ту или иную сторону (в просвет трубы и обратно), играя важную роль в барофункции среднего уха. Книзу и латерально хрящ дополняется перепончатой пластинкой из фиброзной соединительной ткани. В состоянии покоя хрящевой отдел представляет собой закрытую щель, при жевании и во время глотательных движений просвет трубы несколько расширяется и воздух засасывается в БП. Некоторые авторы считают, что трудно провести четкую границу между костной и перепончато-хрящевой частью СТ, так как хрящ может быть углублен в костный канал, достигая его внутренней поверхности и даже улитки. Здесь же между сухожильными связками, укрепляющими хрящ трубы на основании черепа, имеются эластические волокна, играющие существенное значение в вентиляции слуховой трубы – закрытие трубы совершается пассивно, за счет эластической тяги, имеется скопление жировой ткани – жировые тела Османа, в свою очередь, способствующие эластичности трубы, т.е. лучшей вентиляции, крово- и лимфообращению (рис.5). Хрящевая часть СТ формирует клапан, который, закрываясь, защищает среднее ухо от флюктуаций давления в глотке, возникающих при дыхании, а также уменьшает прохождение голоса в среднее ухо.

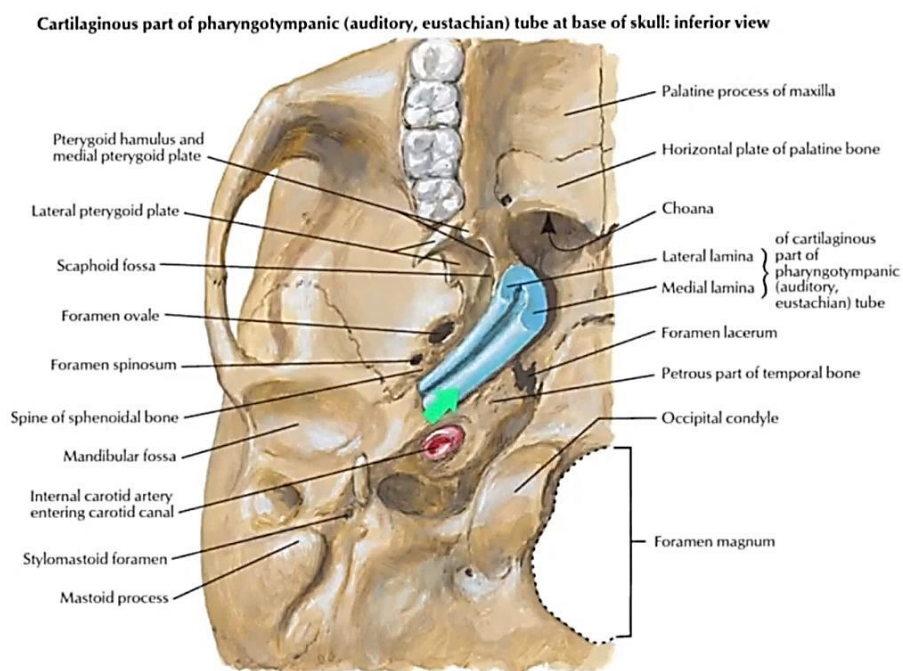


Рис. 5. Хрящевой отдел слуховой трубы

Глоточное отверстие СТ (*ostium pharyngeum tubae auditivae*) находится под СО носоглотки, втрое шире барабанного, располагается на уровне заднего конца нижней носовой раковины и на 1,25 см кзади от нее, на 2-2,5 см кнаружи от заднего края сошника и на 1 см выше дна полости носа. У плодов и новорожденных глоточное отверстие СТ имеет вид щели, параллельной твердому небу, реже эта щель располагается под углом к нему. У детей на первом-втором году жизни длинный диаметр глоточного отверстия поворачивается в положение, близкое к вертикальному – в начале расположено на высоте нижнего края хоан, далее с ростом ребенка поднимается до нижней носовой раковины и лежит на уровне мягкого неба. В раннем детском возрасте СТ зияет, что редко встречается у взрослых. Просвет глоточного отверстия имеет овальную форму, наибольший диаметр 9 мм, лежит в ямке, ограниченной сверху и сзади выступом тубарного хряща – *torus tubarius*, сзади которого находится углубление – розенмюллерова ямка, спереди – складка слизистой оболочки – *plica salpingopalatina*. Розенмюллерова ямка, или глоточный карман, содержит лимфоидную ткань – трубные миндалины по нумерации кольца Вальдеера-Пирогова V, VI. От заднего края трубного валика книзу идет трубно-глоточная складка – *plica Salpingopharyngea*, содержащая одноименную мышцу – *m. Salpingopharyngea* (рис.6).

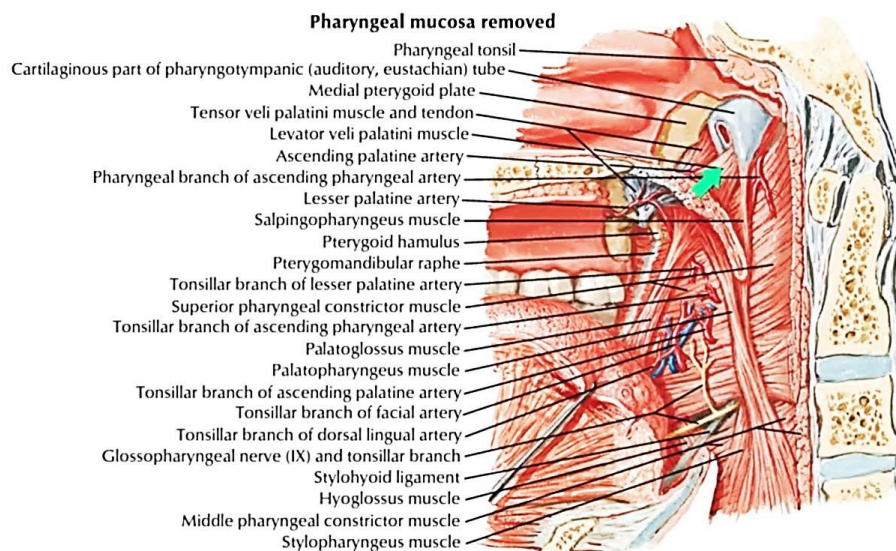


Рис.6. Боковая стенка глотки

Слизистая оболочка, выстилающая трубу, является продолжением СО барабанной полости. В костном отделе она покрыта однослойным многоядным кубическим эпителием, значительно тонкая, гладкая, плотно

сращена с надкостницей и, уплощаясь, приближается к СО БП. В хрящевом отделе СО более рыхлая, покрыта однослойным многорядным мерцательным эпителием, включающим реснитчатые эпителиоциты, бокаловидные, вставочные и базальные клетки. Соотношение реснитчатых эпителиоцитов к бокаловидным клеткам в перепончато-хрящевом отделе составляет 5:1. Наряду с бокаловидными клетками, являющимися одноклеточными железами в эпителии СТ, встречаются и многоклеточные экзокринные железы, трубчатые и концевые отделы которых выстланы кубическими клетками, продуцирующими слизистый секрет в просвет СТ. Большинство из этих желез расположены в области глоточного отверстия и прилежащих отделов СТ. Вся поверхность мерцательного эпителия покрыта слизью (mucous blanket), которая состоит из двух слоев, наружный – гель, более вязкий, что способствует прилипанию к нему инородных частиц и удержанию их на поверхности слизи, внутренний – золь, обеспечивающий движение ресничек и постоянное передвижение слизи в сторону носоглотки. Известно, что основная роль в выработке слизи принадлежит бокаловидным клеткам, которые, вырабатывая фермент – сиаловую трансферазу, нормализуют количественное соотношение кислых и нейтральных гликопептидов, поддерживая вязкость и эластичность слизи. В носовом секрете содержится большое количество лизоцима, обладающего определенными бактерицидными свойствами, иммуноглобулины, ферменты, а также для нормального функционирования СТ в эпителии имеются поверхностно-активные вещества – сурфактанты, аналогично легочному сурфактанту, которые снижают поверхностное натяжение, обеспечивая защитный и иммунологический барьеры [8]. Собственная пластинка СО образована рыхлой соединительной тканью, содержит коллагеновые волокна, многочисленные кровеносные и лимфатические капилляры, нервные волокна, слизистые железы, скопления жировой и лимфоидной ткани. Многочисленными исследованиями доказано продуцирование иммуноглобулинов плазматическими клетками, расположенными в собственной пластинке СО трубы, причем было показано, что при закупорке СТ выработка иммуноглобулинов увеличивается. Слизистая оболочка СТ имеет складчатый характер, который более выражен у детей, чем у взрослых. Большое количество складок делает просвет СТ более узким и является благоприятным фактором для защиты среднего уха от попадания инфекции из носоглотки, а также складки СО СТ служат как бы клапаном, предупреждающим попадание жидкостей и других инородных тел в БП, в то же время узкий просвет трубы может легко закупориваться серозным или слизистым отделяемым и стать барьером для эффективного очищения полости среднего уха от бактерий. Наличие складок приводит к увеличению внутренней поверхности СТ и, следовательно, к увеличению клеток, осуществляющих мукоцилиарный транс-

порт. Лимфоидная ткань СТ имеет связь с лимфоглоточным кольцом Вальдеера-Пирогова.

Как известно, СТ не имеет собственного двигательного аппарата, так как связанные с ней мышцы одновременно действуют на небную занавеску или на глотку.

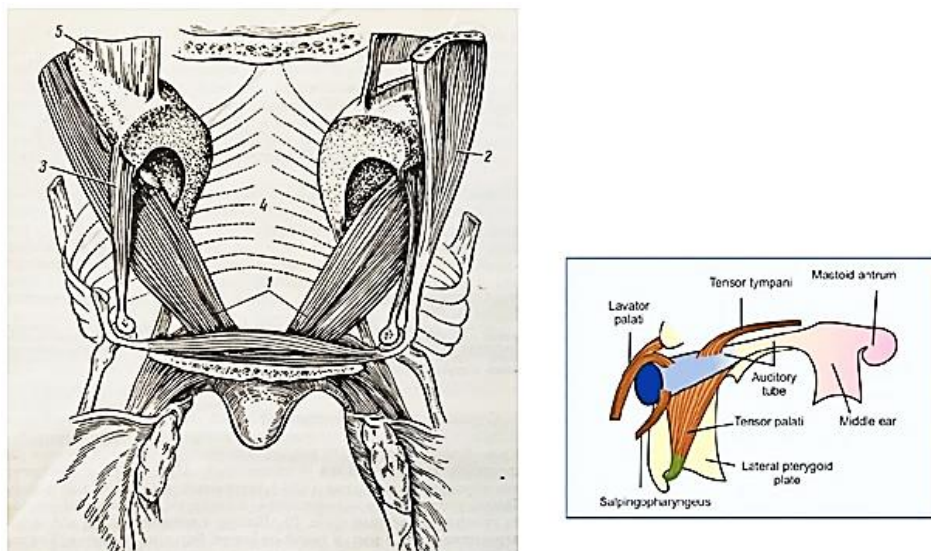


Рис.7. Мышцы слуховой трубы

Существуют две мышцы, которые имеют анатомическую связь с перепончато-хрящевым отделом слуховой трубы (рис. 7):

- мышца, напрягающая мягкое нёбо – *m. tensor veli palatine*, начинается от угловой ости основной кости и наружной поверхности перепончато-хрящевой части СТ, с которой связана по всей длине. Мышца имеет два слоя – поверхностный (в виде плоского брюшка) переходит книзу в сухожилие, которое перебрасывается через крючок крыловидного отростка основной кости и затем переходит в нёбный апоневроз – мягкое нёбо, и глубокий (узкий) слой, который не имеет отношения к поднятию мягкого нёба, но участвует в смещении внутренней пластинки хряща. При сокращении эта мышца как бы разворачивает хрящевые пластинки СТ, оттягивает перепончато-хрящевую часть трубы, расширяя её просвет;
- мышца, поднимающая мягкое нёбо – *m. levator veli palatine*, начинается на нижней поверхности каменистой части височной кости, под отверстием сонного канала и задней трети перепончато-хрящевой части трубы, идет параллельно и вдоль нижней стенки трубы, отделяясь от неё в средней трети соединительной тканью,

а в передней трети – жировой. Под глоточным устьем расходящимися волокнами она вплетается в мягкое небо.

У глоточного отверстия трубы, по передненижнему краю, мышца при сокращении образует «приподнимающийся» валик. При сокращении нижний край трубы отдавливается кзади и кверху, расширяя тем самым просвет трубы. Однако электрофизиологические исследования, в противовес гистологическим, показали, что единственной мышцей, открывающей слуховую трубу, является мышца, напрягающая мягкое небо – *m. tensor veli palatine*. Вначале открывается глоточное устье, затем вся труба, вплоть до перешейки, после этого труба закрывается вначале в области перешейки, а затем в области глоточного устья [7]. Не исключая «насосный» характер открытия трубы, предполагается, что открытие и закрытие начинается с перешейки, так как именно к нему прикрепляются волокна мышцы, напрягающей мягкое небо, и закрытие происходит благодаря релаксации мышц и эластических волокон хряща.

Трубно-глоточная мышца – *m. salpingo-pharyngeus* (*m. retrahens tubae*) является частью *m. palato-pharyngeus* – эта маленькая мышца прикрепляется к нижнепереднему концу медиальной части хрящевой пластинки трубы и оттягивает конец трубного хряща несколько кзади и вниз с помощью одноименной связки, находящейся между волокнами мышцы.

Вследствие мышечных нарушений может иметь место «зияние трубы» – при хронически открытой слуховой трубе секрет из носоглотки может забрасываться в среднее ухо, вызывая инфицирование, трубный тик – изолированный клонус мышц трубы и явление аутофонии.

Кровоснабжение трубы осуществляется восходящей глоточной артерией – *a. pharyngea ascendens* и срединной менингеальной артерией – *a. meningea media*. Вены образуют сплетение, сообщаемое с *plexus pterygoideus*, пещеристой пазухой, венами носоглотки и БП. Лимфоотток из СТ происходит в ретрофарингеальные и глубокие шейные яремные узлы, из костного отдела – по лимфатическим сосудам БП и наружного слухового прохода – в область околоушной слюнной железы. Область глоточного отверстия СТ и розенмюллеровой ямки является наиболее иннервируемой частью, к которой примыкают три нервных узла. Передненижняя часть трубы иннервируется чувствительными веточками от *p. mandibularis*, передневерхняя часть устья – из глоточного нерва, Бока – *p. pharyngeus*, задняя часть – от глоточного сплетения – *plexus pharyngeus*. Многочисленные сосуды и железы, расположенные в СО трубы, получают как симпатическую, так и парасимпатическую иннервацию. В иннервации *m. levator veli palatine* принимают участие веточки от лицевого, языко-глоточного и блуждающего нервов, *m. tensor veli palatine* – веточки от сплетения ушного ганглия – *gangl. oticum*. Чувствительную иннервацию осуществляют *gangl. oticum*, *plexus pharyngeus* и яacobsonов нерв. Иннервация розенмюллеровой ямки – из *plexus pharyngeus*.

До настоящего времени физиология и патология СТ не полностью выяснены, однако ввиду того, что все биологические системы, содержащие воздух, включают мембраны для регуляции давления, трубы для проведения воздуха, полости для сохранения воздуха и клапаны для регуляции поступления воздуха, СТ приписываются следующие функции:

- вентиляционная,
- дренажная,
- защитная,
- акустическая.

Слуховой трубе отводится роль воздухоотвода и клапана, регулирующего давление в среднем ухе, т.е. основная физиологическая роль СТ – это вентиляционная. Являясь частью пневматической системы среднего уха, в покое просвет ее закрыт, но во время глотания, жевания и сморкания открывается, выравнивая давление среднего уха до атмосферного, играя роль воздуховода. Благодаря СТ и водопроводам улитки и преддверия осуществляется также равновесие между средним и внутренним ухом, которое контролируется снаружи атмосферным воздухом, изнутри – цереброспинальной жидкостью [1]. Открытие СТ осуществляется активно и обеспечивается эластическими свойствами тубарного хряща, сокращением мышц мягкого неба, дроссельным действием глоточного кармана, давлением перитубарных тканей, силой поверхностного натяжения слизи и возникает самопроизвольно. В экспериментах установлено, что стимуляция шейного симпатического нерва вызывает улучшение функции СТ в связи с сосудосуживающим действием и, наоборот, перерезка его тотчас ухудшает проходимость СТ.

Активное открытие СТ – это комплексный биомеханический процесс, который имеет отношение не только к вентиляции среднего уха, но и обеспечивает также защиту от попадания инфекции из носоглотки. Открытие СТ происходит рефлекторно, при этом рефлекс запускается раздражением хеморецепторов (глосных клеток СО), раздражающихся на понижение порционного давления кислорода. От этих клеток информация поступает в ядро солитарного тракта, которое связано с ядрами тройничного нерва, иннервирующего *m. tensor veli palatine*, а те в свою очередь имеют ассоциированные связи с ядрами блуждающего нерва, который иннервирует *m. levator veli palatine*. Так, в детском возрасте в результате несовершенства нервной регуляции, в частности регуляции сокращения тубарных мышц, вентиляционная функция слуховой трубы бывает снижена.

В норме СТ пропускает воздух в обоих направлениях и подобна воронке с неподатливыми стенками. Повышение давления в БП приводит к пассивному открытию трубы, тимпанальное устье пропускает воздух из среднего уха в носоглотку и происходит выравнивание давления. При гипертрофии СО и наличии аденоидной ткани из-за увеличения периту-

барного давления пассивного прохождения воздуха может не произойти, и в этих условиях возможно прохождение воздуха только в обратном направлении.

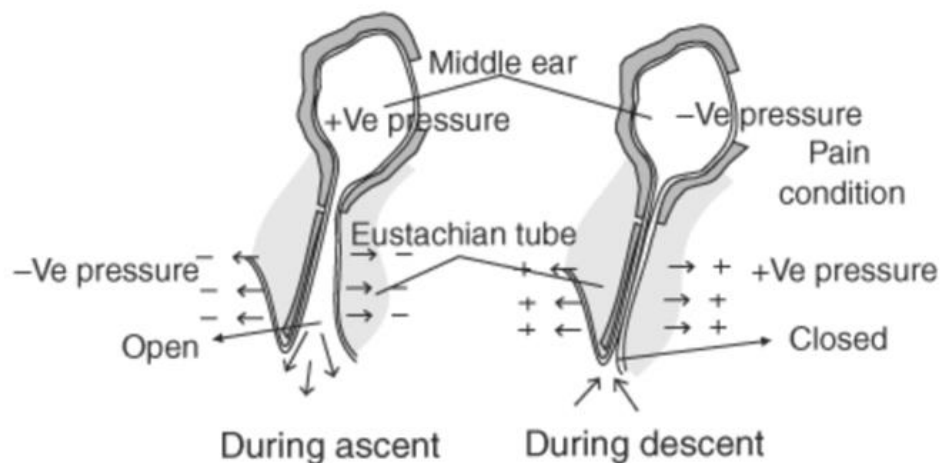


Рис. 8. Принцип работы слуховой трубы

Открытию СТ способствует также мышца, натягивающая барабанную перепонку – *m.tensor tympani*, поскольку часть ее волокон начинается от тубарного хряща, при сокращении ее барабанная перепонка смещается медиально и может слегка повышать давление в БП, способствуя открытию трубы в результате сокращения и общности иннервации с *m. tensor veli palatine* и *m.levator veli palatine*. Наряду с открытием СТ, вследствие сокращения мышц при глотании, зевании возможно и пассивное открытие трубы при увеличении давления в БП более чем на 100-150мм вод.ст. При исследовании вентиляционной функции было выявлено, что воздух, вдуваемый в СТ, легко и быстро проходит даже в периферические клетки сосцевидного отростка, но постепенно его количество уменьшается в результате абсорбции воздуха, главным образом кислорода, и в среднем ухе может развиваться некоторое отрицательное давление. В сутки в БП абсорбируется примерно 0,8см³ воздуха, но вследствие периодического открытия трубы давление выравнивается, в результате этого у взрослых в норме внутрибарабанное давление колеблется от +50мм до -50мм вод.ст., у здоровых детей – от 0 до 175мм вод.ст. При отрицательном давлении – 150 мм вод.ст. открытие трубы становится невозможным, преодолеть отрицательное давление в среднем ухе и разомкнуть стенки можно при пробах Тойнби и Вальсальвы [1]. К возникновению отрицательного давления предрасполагает также склеротический тип сосцевидного отростка, особенно если труба имеет анатомическое или механическое сужение. При хронически закрытой СТ (воспаления, опухоли) могут формироваться постоянный или рецидивирующий экссудат, ретракции и

перфорации барабанной перепонки. В то же время при изучении зависимости развития ячеек сосцевидного отростка от проходимости СТ было показано, что независимо от состояния СТ и даже при ее закупорке, при отсутствии воспалительных изменений, система воздухоносных ячеек осуществляет газообмен через капиллярную сеть СО, но при наличии воспаления и нарушении функции СТ объем ячеек сосцевидного отростка меньше, чем при нормальной проходимости СТ. Отрицательное давление у здоровых детей можно рассматривать как физиологическое явление, представляющее, однако, риск для патологии среднего уха. Сужение просвета СТ может быть внутренним и внешним, функциональным и механическим, временным и постоянным. Нарушение тубарной функции имеет место при разрастании аденоидов, гипертрофии задних концов носовых раковин, гипертрофии слюнных желез в перитубарной ткани глоточного отдела СТ с образованием камней и кист. Иногда причиной дисфункции трубы могут быть перерезка ветвей тройничного нерва, выходящих из Гассерова узла, мышечная атрофия, врожденная аномалия реснитчатого эпителия (рис. 8).

Таким образом, основным физиологическим механизмом, благодаря которому осуществляется вентиляционная функция трубы, является акт глотания. При бодрствовании труба открывается каждую минуту, при жевании и глотании – каждые 5сек, во время сна – каждые 5 мин. Центро-стремительными нервами рефлекса глотания являются языкоглоточный, тройничный и блуждающий, центробежными – тройничный, языкоглоточный, симпатический, блуждающий и подъязычный. Повышение или понижение давления в БП может рефлекторно приводить к раздражению этих нервов и повышенному выделению слюны, что, в свою очередь, вызывает акт глотания с последующим открытием СТ. Было показано также, что как отрицательное, так и положительное давление в полости среднего уха уменьшает подвижность барабанной перепонки и стремени на низких частотах и слегка увеличивает на высоких частотах, а также отрицательное давление производит больший эффект, чем положительное. Изменения давления в носоглотке влияют на скорость прохождения воздуха через периодически открывающуюся СТ, что в свою очередь влияет на газовый состав среднего уха. Известно, что газообмен может происходить в момент открытия СТ в двух направлениях, воздух может проходить из носоглотки в среднее ухо или наоборот, в зависимости от общего градиента давления воздуха. При этом состав газа, который проходит по СТ в момент ее открытия, похож на состав вдыхаемого воздуха, но в результате выработки углекислого газа при нормальном метаболизме СО среднего уха после глотания парциальное давление газов в среднем ухе меняется. В результате абсорбции газов из воздуха в кровь и диффузии кислорода в кровь происходит снижение внутрибарабанного давления (ВБД). Таким образом, сопротивление нормальной СТ для воздуха опре-

деляется соотношением ее диаметра и длины, формы перешейка и обоих устьев, характера наклонов и изгибов, т.е. от индивидуальных и возрастных анатомических особенностей строения СТ.

Дренажная функция, или функция клиренса, СТ осуществляется благодаря ее наклонному расположению – у взрослых СТ образует угол 30-40° с горизонтальной плоскостью, чем способствует механическому перемещению секрета в сторону носоглотки. У детей этот угол не превышает 10°, и это является одним из факторов, ухудшающих дренажную функцию. Имеются два основных механизма дренирования: мукоцилиарный – за счет прилипания инородных частиц к слизи и дальнейшего передвижения в сторону носоглотки, благодаря постоянному движению ресничек мерцательного эпителия, и отсасывающий – за счет сокращения перитубарных мышц. Наиболее важную роль в обеспечении активного мукоцилиарного механизма играют нижние отделы СТ, так как общее число реснитчатых и бокаловидных клеток здесь значительно больше, чем в верхней трети и своде трубы. Повреждения ресничек, нарушения их подвижности, изменения свойств и объема вырабатываемой слизи могут быть причиной нарушения мукоцилиарного механизма дренажной функции и привести к патологии среднего уха. Отсасывающий механизм осуществляется вследствие сокращения *m. tensor veli palatine*, при котором передненаружная стенка хрящевого отдела СТ смещается латерально, открывая просвет трубы и «выгоняя» накопившийся секрет. В начале глотания хрящевой отдел СТ закрыт, открывается в конце глотания, в то время как глоточное устье остается закрытым и открывается сразу же после глотка. Нарушения вентиляционной и дренажной функций СТ являются, как правило, первичным и ведущим фактором в патогенезе развития секреторного среднего отита (ССО).

Слуховая труба предохраняет среднее ухо от перепадов давления, проникновения инфекции, а также действия внешних шумов и собственных биоакустических эмиссий. Хрящевая часть СТ формирует клапан, который, закрываясь, защищает среднее ухо от флюктуаций давления в глотке, возникающих при дыхании, а также уменьшает прохождение голоса в среднее ухо. Благодаря клапанному механизму и складчатому строению СО осуществляется защита от попадания инородных тел, назофарингеальной слизи и микробов. Наиболее важным фактором защиты является физиологическое закрытие СТ в состоянии покоя. Небольшие перепады давления, которые возникают при сильном вдохе или выдохе, чихании, сморкании, обычно не влияют на среднее ухо благодаря трубно-глоточному клапанному механизму, но при значительном повышении давления в носоглотке барьерная роль СТ может быть нарушена. Так, например, при сильном сморкании через обе ноздри ВБД поднимается до 252мм вод.ст., но при этом некоторую вентиляционную функцию выпол-

няет барабанная перепонка, компенсируя небольшие перепады давления при дыхании и пульсовых движениях.

Мукоцилиарный клиренс, секреторные и фагоцитарные свойства СТ обеспечивают противомикробную защиту, а секреторный механизм защиты обеспечивается выработкой секрета железами СО трубы, содержащего иммуноглобулины, ферменты, поверхностно-активные вещества, образующие защитный биохимический и иммунологический барьеры.

Звукопроводящая, или акустическая, функция СТ длительное время обсуждалась, так как не все исследователи выделяют ее как самостоятельную. Влияние СТ на слух вторично и определяется в основном ее вентиляционной функцией, благодаря которой обеспечивается нормальная аэрация БП. Нарушение проходимости СТ ведет к изменению ВБД и внутрилабиринтного, что, в свою очередь, ухудшает подвижность структур среднего уха и жидкостей лабиринта. Еще в исследованиях, проведенных А.Политцером, было обнаружено, что в момент глотания здоровый человек слышит звук камертона значительно громче, чем в покое, так как при этом имеет место отграничение носоглотки от ротоглотки, повышение резонанса полостей носа и улучшение костно-тканевой проводимости звука [1]. Таким образом, акустическая функция СТ заключается в проведении звуков по воздушному пути из носоглотки при ее открытии, усилении костнопроведенных звуков при длительном закрытии трубы и повышении ВБД.

Основные проявления тубарной дисфункции и вследствие этого условий вентиляции БП имеют место в первой стадии ССО, когда на фоне отрицательного давления нарушается аэро- и гидродинамика среднего уха, в БП нарушается кровообращение и проницаемость сосудов с последующей транссудацией неформенных элементов крови и образованием воспалительного экссудата. Наличие экссудата длительное время в БП приводит к тугоподвижности слуховых косточек и нарушению слуха по типу звукопроведения. Отрицательное давление в БП, вследствие тубарной дисфункции, блокада лабиринтных окон, а также имеющиеся анастомозы между сосудами гаверсовых каналов костной капсулы лабиринта височной кости с сосудами СО медиальной стенки БП и венозной системой твердой мозговой оболочки могут вызвать нарушения внутрилабиринтного давления, провоцируя прогрессирование болезни Меньера в силу изменения ионного состава внутрилабиринтных жидкостей, а также оказать отрицательное воздействие на сенсорные или звуковоспринимающие элементы внутреннего уха с понижением слуха по костной проводимости [9].

Знания анатомо-топографических особенностей, физиологии и основных функций СТ, а также их клинических проявлений могут оказать неоспоримую помощь при лечении патологии среднего и внутреннего уха.

Поступила 06.05.24

Լսողական փողի տոպոգրաֆիան, անատոմաֆունկցիոնալ առանձնահատկությունները և նրա դերը միջին և ներքին ականջի ախտաբանության մեջ

**Մ.Ա. Շուքրյան, Պ. Կ. Պետրոսյան, Գ.Ի. Թադևոսյան,
Ն.Ա. Լուսինյան, Ա.Գ. Հարությունյան, Գ.Վ. Սարգսյան,
Գ.Լ. Խանդանյան, Գ.Ի. Պետրոսյան, Ա.Ռ. Ասլանյան,
Ա.Կ. Շուքրյան**

Ներկայումս հայտնի է, որ միջին ականջի պաթոլոգիայի առաջացման դրդող պատճառը լսողական փողի դիսֆունկցիան է՝ առաջացնելով թմբկախորշի աերացիայի և էքստրատի արտահոսքի խանգարում և նպաստելով միջին ականջում մի շարք պաթոլոգիկ փոփոխությունների զարգացմանը:

Հիմնական՝ օդափոխիչ ֆունկցիայի շնորհիվ կառավարվում է միջին ականջի ճնշումը, իսկ պաշտպանական ֆունկցիայի շնորհիվ այն թմբկախորշը պաշտպանում է քիթըմպանից անցնող մանրէներից:

Լսողական փողի բացումը կատարվում է կլման ակտի ժամանակ՝ հիմնականում փափուկ քիմքը լարող մկանի շնորհիվ, արթուն ժամանակ՝ յուրաքանչյուր բուպեն մեկ, քնած ժամանակ՝ 5 բուպեն մեկ, իսկ ծամելու ընթացքում՝ 5 վայրկյանը մեկ:

Լսողական փողի դիսֆունկցիային նպաստում են ադենոիդները, ստորին խեցիների հետին ծայրի հիպերտրոֆիան, ինչպես նաև փողի անատոմիական կամ մեխանիկական նեղացումները:

Topography of the Auditory Tube, Anatomic and Functional Features, and Its Role in the Pathology of the Middle and Inner Ear

**M.A. Shukuryan, P.K. Petrosyan, G.I. Tadevosyan, N.A. Lusinyan,
A.G. Harutyunyan, G.V. Sargsyan, G.L. Khandanyan, G.I. Petrosyanc,
A.R. Aslanyan, A.K. Shukuryan**

It is well established that middle ear pathologies are often caused by dysfunction of the auditory tube. This dysfunction disrupts the aeration of the tympanic cavity and

impedes the outflow of exudate, thereby contributing to the development of various pathological changes in the middle ear.

The ventilation function is crucial for regulating middle ear pressure, while the protective function safeguards the tympanic cavity from bacteria originating in the nasopharynx.

The opening of the auditory tube is primarily facilitated by the tensor veli palatini muscle during swallowing. This process occurs approximately every 1 minute when awake, every 5 minutes during sleep, and every 5 seconds while chewing.

Factors such as adenoid vegetation, hypertrophy of the posterior end of the inferior concha, and anatomical or mechanical narrowing of the auditory tube contribute to its dysfunction.

Литература

1. Бобошко М. Ю., Лопотко А.И. Слуховая труба. СПб., 2003.
2. Гайворонский И.В. с соавт. Функциональная анатомия ЛОР органов. СПб., 2022, с.122-123.
3. Калина В. О. Эмбриология и анатомия уха. Многотомное руководство по оториноларингологии, т.1: Общая оториноларингология, М., 1960, с.100-174.
4. Многотомное руководство по оториноларингологии, т. 1, М., 1960, с.146-149.
5. Тарасов Д.И., Федорова О.К., Быкова В.П. Заболевания среднего уха. М., 1988, с.23-29.
6. Якуткина Н. А. Слуховая труба человека в раннем возрасте. Журн. ушных, носовых и горловых болезней, 1961, 5, с.66-69.
7. Honjo I., Ushiro K., Nozoe T., Okazaki N. Cineroentgenographic and electromyographic studies of Eustachian tube function // Arch. Oto-Rhino-Laryngol. 1983, vol.238, N 1, pp. 63-67.
8. Lim D.J., Chum Y.M., Lee H.Y. et al. Cell biology of tubotympanum in relation to pathogenesis of otitis media - a review. Vaccine, 2000, vol. 19. Suppl. 1, pp. S17-S25.
9. Jonas J-H Park et al. Eur. Arch. Eustachian tube function in patients with inner ear disorders. Otorhinolaryngol., 2013 May.

ՀՏԴ 618.396:618.14-006.36

DOI:10.54503/0514-7484-2024-64.3-20

Արգանդի միոման՝ որպես վաղաժամ ծննդաբերության պատճառ

Ս.Հ. Աբրահամյան^{1,2}, Ա.Դ. Խուրադեղյան^{1,2}, Գ.Կ. Ղարոյան^{1,2},
Շ. Ս. Սարգսյան¹, Կ.Ս. Ջուլիակյան³, Լ.Ռ. Աբրահամյան^{1,2}

¹ ԵՊԲՀ, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի թիվ 2 ամբիոն
0025, Երևան, Կոթրյունի փ., 2

² Վերարտադրողական առողջության, պերինատոլոգիայի, մանկաբարձության
և գինեկոլոգիայի հանրապետական ինստիտուտ
0078, Երևան, Մարգարյան փ., 6/2

³ «Սուրբ Գրիգոր Լուսավորիչ» բժշկական կենտրոնի ծննդատուն
0056, Երևան, Գյուրջյան փ., 10

Բանալի բառեր. արգանդի միոմա, նեկրոբիոզ, բորբոքում, վաղաժամ
ծննդաբերություն, միոմէկտոմիա

Արգանդի միոման վերարտադրողական տարիքի կանանց կոնքի խոռոչի ամենատարածված նորագոյացությունն է, որի տարածվածությունը տատանվում է 5-69%-ի սահմաններում [63]: Դրանք արգանդի ամենատարածված մոնոկլոնալ, բարորակ սուլիդ ուռուցքներն են [64]: Այլ կերպ անվանվում են նաև լեյոմիոմա, ֆիբրոմիոմա, ֆիբրոմա: Այս տերմինները հուշում են նրա հյուսվածաբանության մասին, որը հիմնականում հարթ մկանային և շարակցական հյուսվածք է (էլաստին, կոլագեն, ֆիբրոնեկտին և պրոտեոգլիկաններ), հարուստ է նաև արտաբջջային մատրիքսով [55]:

Տարածվածությունն աֆրոամերիկացիների մոտ կազմում է 60% մինչև 35 և 80% մինչև 50 տարեկանների մոտ, սպիտակամաշկ կանանց մոտ հաճախականությունը 40% է մինչև 35 և 70% մինչև 50 տարեկանների մոտ [23]:

Հետաքրքրական է Cramer-ի և Patel-ի կողմից իրականացված ուսումնասիրությունը, ըստ որի՝ կլինիկական գնահատմամբ միոմայի տարածվածությունը եղել է 33%, ուլտրաձայնային հետազոտությամբ՝ 50%, իսկ հիստերեկտոմիայի նմուշների հյուսվածաբանական հետազոտությամբ՝ 77% [13]:

Ընդհանուր առմամբ միոմաներն անախտանիշ են, և միայն

30%-ն է հասնում այնպիսի չափերի, որ հնարավոր լինի հայտնաբերել գինեկոլոգիական զննման ժամանակ [9]: Չնայած դրան՝ միոմա ունեցող կանանց 1/3-ը ունենում է տարբեր արտահայտվածության կլինիկական նշաններ, որոնցից առավել հաճախ հանդիպում են արգանդային արյունահոսությունը, դիսմենորեան և որովայնի ստորին հատվածի ոչ ցիկլիկ, ճնշող բնույթի ցավերը [9, 64, 65]: Ախտանիշների արտահայտվածությունը կապված է միոմաների քանակի, չափի, տեղակայման հետ [63]:

Միոմայի էթիոլոգիան մինչև վերջ պարզաբանված չէ, զարգացմանը նպաստող գործոններից առանձնացվում են տարիքը, էթնիկ պատկանելությունը, ժառանգական նախատրամադրվածությունը, երկարատև միջննդաբերական դադարները, վաղ մենարխեն, վիտամին D դեֆիցիտը, ճարպակալումը, ֆիտոէստրոգեններ պարունակող սննդային հավելումները (օր.՝ սոյայի կաթը և դրա պրոդուկտները) և այլն: Դրան հակառակ բարձր ռեպրոդուկտիվ ֆունկցիան և հորմոնալ հակաբեղմնավորիչների օգտագործումը պաշտպանիչ գործոններ են [63,67]:

Հղի կանանց մոտ միոմայի տարածվածությունը մոտ 0,1–10,7% է, և դրա հաճախականությունը մեծանում է կանանց վերարտադրողական ֆունկցիան իրականացնելու տարիքի մեծացմանը զուգընթաց [74]:

Հղիության և միոմայի զուգակցման վերաբերյալ մասնագիտական գրականության մեջ առկա տվյալները շատ հաճախ հակասական են:

Ըստ որոշ հետազոտությունների՝ հղիության հորմոններն ազդում են արգանդի միոմայի չափերի, իսկ դրանք իրենց հերթին՝ հղիության ընթացքի վրա: Օրինակ, պրոգեստերոնն ազդում է միոմայի աճի վրա որոշ աճի գործոնների հետ ունեցած փոխազդեցության միջոցով. այն վերակարգավորում է միսոգեն էպիդերմալ աճի գործոնի՝ EGF և փոխակերպող աճի գործոնի (TGF-) 3 էքսպրեսիան, խթանում է միոմատոզ հանգույցի բջիջների աճը և գոյատևումը ավելացնելով B-բջջային լիմֆոմա Bcl-2 սպիտակուցի և նվազեցնելով ուռուցքի նեկրոզային գործոնի՝ TNF- α էքսպրեսիան [37]: Նորմալ միոմետրիումի համեմատ միոմայում կա էստրոգենային ընկալիչների ավելացված խտություն, ինչը հանգեցնում է էստրադիոլի կապի ավելացման, բայց այս բջիջներում էստրադիոլի փոխակերպումն ակտիվ էստրոնի ավելի քիչ է: Բացի դրանից, պարզվել է, որ այդ ուռուցքային բջիջներում ցիտոքրոմ P450 արոմատազի ավելի բարձր մակարդակ կա, քան նորմալ միոցիտներում, որն էլ կատալիզում է անդրոգենների վերափոխումը էստրոգենի [56]:

Հղիության հասկապես վաղ ժամկետներում միոմայի արագացած աճի տեմպերը կապում են խորիոնային գոնադոտրոպինի քանակի էքսպոնենցիալ աճի հետ: Լեյոմիոմաների վրա ցուցադրվել է ֆունկցիոնալ լյուտեինացնող հորմոն/մարդու խորիոնային գոնադոտրոպին (LH/hCG) ընկալիչների առկայությունը: Լեյոմիոմայի ուռուցքային բջիջների վրա *in vitro* hCG-ով ազդելուց երեք օր հետո նկատվել է բջիջների մինչև 500% քանակական աճ, ինչպես նաև բջջային ցիկլի հիմնական կարգավորիչների՝ ցիկլին E-ի և ցիկլին կախյալ կինազա 1-ի էքսպրեսիայի զգալի ավելացում: Ավելին, ընկալիչին միանալուց հետո hCG-ն խթանում է լեյոմիոմայի բջիջներում պրոլակտինի սեկրեցիան՝ բջիջների բազմացումը Յ-ԱՄՖ կախյալ պրոտեին կինազա ֆերմենտային կասկադի միջոցով [60]:

Ըստ կատարված տարբեր ուսումնասիրությունների արդյունքների՝ կան տարբեր ուժգնության կոռելյացիաներ արգանդի միոմաների և անբարենպաստ մանկաբարձական իրավիճակների միջև: Այդ բարդություններն առաջանում են միոմա ունեցող կանանց մոտ 10-30 % դեպքերում [16]:

Վիժումը, վաղաժամ ծննդաբերությունը, նախածննդյան արյունահոսությունները, պտղի ախտաբանական դրությունը, առաջադրությունը, ախտաբանական ծննդաբերությունը (դիստոցիա), պլացենտայի ախտաբանությունները (վաղաժամ շերտազատումը, սերտաճումը, առաջադրությունը), պտղի ներարգանդային աճի դանդաղումը, զարգացման անոմալիաները, հետծննդյան արյունահոսությունները և թարախասեպտիկ վիճակներն արգանդի միոմաների հետ կապված մանկաբարձական բարդություններ են [40]: Հայտնի է, որ բազմակի ներպատային կամ ենթալորձային միոմաները կապված են հղիության վաղ ժամկետների կորստի հետ, իսկ ավելի ուշ ժամկետում մի շարք հետազոտություններում նշվում է վաղաժամ ծննդաբերության մեծ ռիսկի մասին, որը, ինչպես հայտնի է, պերինատալ հիվանդացության և մահացության հիմնական պատճառն է [5,30,78]:

Համաշխարհային գրականության տվյալներով վաղաժամ ծննդաբերությունը տեղի է ունենում բոլոր հղիությունների 5-18 % դեպքերում, որոնցից 2/3-ը տեղի է ունենում ինքնաբեր, իսկ մնացածը յաթրոգեն ծննդալուծումներ են [58]: Կան բազմաթիվ ակնարկներ միոմա ունեցող հղիների մոտ վաղաժամ ծննդաբերության բարձր ռիսկի մասին, որի ախտաֆիզիոլոգիական մեխանիզմները, սակայն, մինչև վերջ պարզաբանված չեն:

Ծննդաբերության ընթացքում անկախ հղիության ժամկետից տեղի է ունենում թույլ բորբոքային ռեակցիայի ակտիվացում, որն ինքնազարգացող, ինքնաակտիվացող է: Պրոբորբոքային և հակա-

բորբոքային գործոնների յուրահատուկ հավասարակշռությունն առաջացնում է արգանդի պարանոցի հասունացման, պտղաթաղանթների պատման և արգանդի կծկումների համապատասխան հաջորդականությունը, որոնք առանցքային գործընթացներ են նորմալ ծննդաբերության ընթացքի համար [35]: Վաղաժամ ծննդաբերության ժամանակ վերը նշված գործընթացների վաղ ակտիվացումը պայմանավորված է ախտաբանական տրիգերով: Այնուամենայնիվ, բորբոքային կասկադի բնույթն ու մասշտաբները կարող են անոմալ բարձր լինել և խանգարել հյուսվածքների փոխազդեցությանը [35]: Մարդկանց մոտ և կենդանական մոդելների վրա ապացուցվել է, որ ինքնաբեր վաղաժամ ծննդաբերության պատճառ կարող է լինել ներարգանդային բորբոքումը, պայմանավորված ներարգանդային վարակի կամ արտաբերային այլ բորբոքումներով՝ ապենդիցիտ, թոքաբորբ, գինգիվիտ [26,58]: Բորբոքում ինդուկցված վաղաժամ ծննդաբերության մեջ ընդգրկված են բազմաթիվ ախտաֆիզիոլոգիական մեխանիզմներ: Ստորև ներկայացվում է այդ մեխանիզմներից մի քանիսը՝ շեշտելով ժամկետային ծննդաբերության հետ ունեցած դրանց տարբերությունները:

Օքսիտոցինային ընկալիչն առանցքային դեր է խաղում ժամկետային ծննդաբերության սկզբում, քանի որ միոմետրիումում այս ընկալիչի մեծ քանակներով էքսպրեսիա տեղի է ունենում հատկապես ծննդաբերական գործունեության սկզբնական շրջանում [36]: Հայտնի է, որ կլինիկական պրակտիկայում այս ընկալիչների վրա դեղաբանական ազդեցությունը լայնորեն կիրառվող է: Նրա դեղաբանական արգելակումը հետաձգում է ծննդաբերությունը, ընդհակառակը սինթետիկ օքսիտոցինի օգտագործումը հնարավորություն է տալիս դրդելու, խթանելու ծննդաբերական գործունեությունը, քանի որ օքսիտոցինի ընկալիչների բարձր վերակարգավորումն ավելի զգայուն է դարձնում արգանդը օքսիտոցինի խթանման նկատմամբ: Վաղաժամ ծննդաբերության դեպքում ևս արգանդամկանում բարձր են օքսիտոցինային ընկալիչների էքսպրեսիան և զգայունությունը [6,24]:

Պրոստոգլանդինները (PGs), հատկապես PG-E2 և PG-F_{2α}-ն, նույնպես ունեն կենտրոնական դեր ծննդաբերության առաջին շրջանի բոլոր փուլերում [48]: Դրանք ինդուկցում են արգանդի պարանոցի հասունացումը և պտղաթաղանթների պատռումը կոլագենի քայքայման և արտաբջջային մատրիքսի վերափոխման միջոցով [11,50,54]: Պրոստոգլանդինները նաև ուղղակիորեն խթանում են արգանդի մկանային բջիջների կծկումները [11, 68, 76]: Բորբոքում ինդուկցված վաղաժամ ծննդաբերության ժամանակ խորիոնալ պրոստագլանդին 15-հիդրօքսի դեհիդրոգենազը (PGDH)՝ PG-ն ապակտիվացնող առաջնային ֆերմենտը, նվազում է խորիոնում՝ թույլ տալով PG-ներին տարածվել և

հեշտացնել միոմետրիումի կծկումները [72]: Բացի այդ, օքսիտոցինը խթանում է PG-ի արտադատումը դեցիդուայում, ամնիոնում, խորիոնում և արգանդի էպիթելում ցիտոզոլային ֆոսֆոլիպազ A2 (cPLA2), ցիկլօքսիգենազա (COX)-1 և COX-2 ֆերմենտների ակտիվացման միջոցով [6,36]:

Պրոստագլանդինները ևս լայնորեն օգտագործվում են կլինիկայում, ինչպես առանձին, այնպես էլ օքսիտոցինի հետ համակցված [2, 71]:

Ենթադրվում է, որ բարձր շարժունակությամբ 1-ին խմբի սպիտակուցը (High mobility group-1 protein՝ HMGB1) վճռորոշ դեր է խաղում բորբոքումը ինդուկցված ինքնաբեր վաղաժամ ծննդաբերության մեջ [6]: ELISA և PCR հետազոտությունները, զուգակցված ստերիլ ամնիոտիկ հեղուկի սպեկտրոմետրիայի և պտղաթաղանթների իմունոհյուսվածաքիմիական հետազոտության հետ, ցույց են տվել, որ HMGB1 ավելի բարձր մակարդակները կապված են վաղաժամ ծննդաբերության հետ [4,59]:

Հետազայում հայտնաբերվեց, որ HMGB1 տրանսկրիպտները՝ ինտերլեյկին (IL)-1 β -ը և IL-6-ը նույնպես ավելացած են [8]: Ավելին, ամնիոտիկ հեղուկում HMGB1-ի և IL-6-ի միջև հայտնաբերվել է ուղղակի և նշանակալի կապ [4]:

Փորձարարական մկների ամնիոտիկ խոռոչ HMGB1-ի ներարկումը հանգեցրել է վաղաժամ ծննդաբերության և նորածնային մահացության բարձրացման առաջին շաբաթվա ընթացքում [28]:

Մայրական պլազմայում, ամնիոտիկ և արգանդի պարանոց-հեշտոցային հեղուկում IL-6-ի բարձր մակարդակը կապված է վաղաժամ ծննդաբերության հետ ինչպես սիմպտոմատիկ, այնպես էլ ասիմպտոմատիկ հիվանդների մոտ՝ ժամկետային ծննդաբերների համեմատ [25,52]: Կարևոր է նշել, որ IL-6-ը և IL-1 β -ը բարձրացնում են նաև օքսիտոցինի ընկալիչների վերակարգավորումը [10,21 53]:

HMGB1-ի հետ մեկտեղ կորիզային գործոն- κ B՝ NF- κ B ուղու ակտիվացումը կապված է ծննդաբերության սկզբի հետ և՛ ժամկետային, և՛ վաղաժամ ծննդաբերությունների ժամանակ [12]: Ծննդաբերության ընթացքում NF- κ B ուղու ակտիվացումը հանգեցնում է օքսիտոցինի ընկալիչների վերակարգավորման և բորբոքման հետ կապված մի քանի գեների տրանսկրիպցիայի, օրինակ՝ IL-1 β , IL-8, ուռուցքային նեկրոզային գործոն (TNF)- α և COX-2, որը հայտնաբերվել է բազմակի զանգվածային սպեկտրոմետրիայի մեթոդի միջոցով [51]: COX-2-ը ամնիոտիկ հյուսվածքում PG սինթեզի հիմնական նախաձեռնողն է: TNF- α -ն և IL-1 β -ն հանգեցնում են COX-2 էքսպրեսիայի և հետևաբար՝ PG-ի արտադրության ավելացման [51]:

Թթվածնի ազրեսիվ ձևերի (reactive oxygen species-ROS) և հակաօքսիդանտների հավասարակշռությունը կարևոր է հյուսվածքային հոմեոստազի համար, և անհավասարակշռությունը կարող է հանգեցնել օքսիդատիվ սթրեսի: Արգանդում ROS-ի ավելցուկը կարող է հանգեցնել հղիության այնպիսի բարդությունների, ինչպիսիք են պրեէկլամպսիան, պտղի ներարգանդային աճի դանդաղումը և վաղաժամ ծննդաբերությունը: Հայտնի է, որ ROS-ը բորբոքման անբաժանելի բաղադրիչն է և խթանում է հյուսվածքների վնասումն ու բորբոքային ցիտոկինների արտազատումը [43,46]: Moore et al. նկարագրել են, որ վաղաժամ ծննդաբերությունից հետո ստացված նմուշներում թթվածնի ազրեսիվ ձևերն ավելացած են, իսկ հակաօքսիդանտները՝ նվազած, ժամկետային ծննդաբերության համեմատ [46]:

Վերջերս հայտնաբերվել է, որ միկրոՌՆԹ-ները (MiRNAs) ևս ներգրավված են ծննդաբերության մեջ՝ ազդելով հորմոնալ պատասխանի վրա, կարգավորելով գենների էքսպրեսիայի հիմնական ուղիները և մեծացնելով միոմետրիումի զգայունությունն օքսիտոցինի նկատմամբ [36,75]: ՄիկրոՌՆԹ-ները (MiRNAs) ՌՆԹ-ի փոքր, չկոդավորող հատվածներ են, որոնք կարգավորում են մեծ թվով կենսաբանական պրոցեսներ՝ թիրախային ինֆորմացիոն ՌՆԹ-ներով (mRNA) կազմաքանդելով կամ ճնշելով նրա տրանսլյացիան [44]: Օրինակ, MiRNA200-ը խթանում է օքսիտոցինի ընկալիչի և կոնեքսին-43-ի (CX-43, միջբջջային հաղորդականությունն ապահովող տրանսմեմբրանային սպիտակուց) էքսպրեսիան: Կենդանական մոդելներում ցույց է տրվել, որ վաղաժամ ծննդաբերության ժամանակ MiRNA200-ի էքսպրեսիան ավելացած է [57]:

Այնուամենայնիվ, վաղաժամ և ժամկետային ծննդաբերած կանանց շիճուկային MiRNA-ների համեմատությունն արժեքների էական տարբերություններ չի ցուցադրել [19]: Չնայած դրան, արգանդի պարանոցի բջիջներում առկա են MiRNA-ների տեսակների էքսպրեսիայի տարբերություններ, օրինակ՝ MiRNA-99, MiRNA-143 և MiRNA-145-ը բարձր էին վաղաժամ ծննդաբերությունից հետո ստացված նմուշներում՝ ժամկետային ծննդաբերության հետ համեմատած [20]:

Ինչպես նշվեց, միոմայի հետ զուգակցված հղիության ուշ ժամկետներում առկա բարդություններից հիմնականը վաղաժամ ծննդաբերությունն է, որի մեխանիզմները հստակ պարզաբանված չեն: Սակայն միջազգային մասնագիտական գրականության մեջ առկա են տվյալներ դրա զարգացման մեխանիզմների մասին:

Հղիության ընթացքում արգանդի միոման կարող է ենթարկվել տարբեր կազմափոխությունների, ինչպիսիք են հիալինայինը, կրալինը, ճարպայինը, լորձայինը և կարմիր դեգեներացիան: Միոմայի

կարմիր դեգեներացիան կամ ասեպտիկ նեկրոբիոզը (carneous degeneration), ի համեմատ ոչ հղիների, ավելի հաճախ հանդիպում է հղիության ընթացքում դեպքերի մոտ 1,5-28%-ում [66]:

Տարբեր տեսություններ են առաջարկվել՝ հղի կանանց մոտ միոմայի կարմիր դեգեներացիայի առաջացումը բացատրելու համար:

Հղիության հորմոններով պայմանավորված ուռուցքի արագ աճի պատճառով հյուսվածքային աճը գերազանցում է անոթային աճին, ինչը հանգեցնում է հյուսվածքների անօքսիայի, նեկրոզի և ինֆարկտի [15,34]: Ըստ մյուս տեսության՝ հղի կնոջ մեծացող արգանդը փոփոխում է միոմայի անոթային ցանցի կառուցվածքը, որը հանգեցնում է իշեմիայի և նեկրոզի նույնիսկ ուռուցքային աճի բացակայության դեպքում [49]: Բացի այդ, ոտիկավոր ենթաշճային միոմաները (FIGO տիպ 7) կարող են ոլորել սեփական ոտիկը՝ բերելով արյան շրջանառության սուր խանգարման:

Գրականության մեջ նշվում է նաև, որ միոմայի կարմիր դեգեներացիա կարող է առաջանալ GnRh անալոգներով թերապիայից կամ արգանդային զարկերակի էմբոլիզացիայից հետո, որը, սակայն, տարածված է հղիությունից դուրս [14]:

Ախտորոշումը հաճախ կատարվում է կլինիկական հիմունքներով. տեղայնացված, ինտենսիվ և հանկարծակի որովայնային կամ կոնքային ցավ, որը կարող է ուղեկցվել սուրֆերրիլիտետով, սրտխառնոցով և փսխումով: Ընտրության հետազոտությունն է Դոպլեր հետազոտությունը, որը հստակ ցույց է տալիս միոմայի արյան մատակարարման նվազումը կամ բացակայությունը: Կիստոզ և էխոգեն գոտիների փոփոխությունը կարող է վկայել դեգեներացիայի և ինֆարկտի մասին:

Վերջնական ախտորոշման մեթոդը, իհարկե, արդեն հեռացված հանգույցի ախտահյուսվածաբանական հետազոտությունն է:

Մինչ օրս հղիության ընթացքում նեկրոբիոզի կանխարգելիչ միջոցառումներ հայտնաբերված չեն, իրականացվում է միայն սիմպտոմատիկ բուժում:

Թեև միոմաներով հղի կանանց մոտ հատուկ ուսումնասիրված չէ, բայց ընդհանուր առմամբ հայտնի է, որ նեկրոզը տարբեր բջջային և մոլեկուլային մեխանիզմներով առաջացնում է բորբոքում, որը փաստորեն նմանակում է ինդուկցված վաղաժամ ծննդաբերությանը [17]: Իմունոհյուսվածաքիմիական հետազոտությամբ ապացուցված է, որ HMGB1-ը պասիվորեն արտազատվում է նեկրոզի ժամանակ՝ խթանելով բորբոքումը և TNF- α -ի արտադրությունը: Ընդհակառակը, ապոպտոտիկ բջիջները չեն արտազատում HMGB1, նույնիսկ երկրորդային նեկրոզից կամ մասնակի աուտոլիզից հետո և, հետևաբար, չեն

կարողանում բորբոքում առաջացնել այս ճանապարհով [61]: Ավելին, HMGB1-ը կարևոր է վնասվածքից հետո ասեպտիկ բորբոքման համար, որն ակտիվացնում է նեյտրոֆիլների հավաքագրումը՝ էլ ավելի վնասելով հյուսվածքները [31]:

HMGB1-ի արտազատմանը զուգահեռ նեկրոտիկ բջիջներն ակտիվացնում են NF-kB ուղին ջերմային շոկի սպիտակուցների (HSPs) արտազատման միջոցով [3]: Ջերմային շոկի սպիտակուցներն արտադրվում են բջիջների վնասվածքից հետո, և կարևոր ենթատիպեր են՝ HSP70, HSP90 և GP96-ը [3,73]: HSP-ի արտադրությունը պայմանավորված է ջերմային շոկի գործոն 1-ով (HSF1) և հիպօքսիա ինդուկցող գործոն 1 α (HIF-1 α)-ով, որտեղ HIF-1 α -ն կարգավորում է HSF1-ը, իսկ HSF1-ը՝ HSP-ի արտազատումը [1,69]: Երբ HSP-ներն ազատվում են արտաբջջային միջավայրում, նրանք ակտիվացնում են NF-kB ուղին, որը նույնպես չի դիտվում ապոպտոտիկ բջիջների մահից հետո [3]: NF-kB ուղու ակտիվացումը հետագայում հանգեցնում է բորբոքման հետ կապված մի քանի գեների տրանսկրիպցիայի վերակարգավորման, օրինակ՝ IL-1 β , IL-8, TNF- α և COX-2 [10,12,41]:

Նեկրոզը կարող է լինել օքսիդատիվ սթրեսի հետևանք, և դրա աղբյուրը ոչ թե թթվածնի ազդեցիկ ձևերի (ROS) ավելացումն է, այլ դրանց արտադրության և դետոքսիկացիայի անհավասարակշռությունը [22]: ROS-ը կարող է արտադրվել միտոքոնդրիումներում, և ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ ROS-ի և TNF- α -ի միջև կա բարդ խաչաձև հարաբերակցություն՝ միտոքոնդրիալ ներքին թաղանթում՝ ազդելով նեկրոտիկ ցիտոտոքսիկության վրա [7,22]: Ավելին, ներբջջային ROS-ը ազդում է NF-kB ազդանշանային ուղու և TNF-ի արտադրության վրա [7]:

Պարզվել է, որ MiRNA-145-ը վերակարգավորվում է ազդրի գլխի ստերեոիդներով պայմանավորված նեկրոզի ժամանակ [79]: Ավելին, MiRNA-145-ը արագացնում է NF-kB ուղու ակտիվացումը, ինչպես նաև IL-1 β , TNF- α էքսպրեսիան մկների աթերոսկլերոտիկ բջիջներում [42]: Բացի այդ, լյարդի ֆիբրոզի նմուշներում MiRNA-145-ը եղել է նվազած [77]: Դեռևս ուսումնասիրված չէ MiRNA-143 կամ MiRNA-200-ը նեկրոտիկ բջիջներում: Այնուամենայնիվ, *H. pylori* ասոցիացված գաստրիտի պաթոգենեզի ուսումնասիրության մեջ ստամոքսի լորձաթաղանթում դրական կոռելյացիա է հայտնաբերվել MiRNA-200 ընտանիքի և IL-1 β , IL-6 կամ TNF- α էքսպրեսիայի միջև [32]:

Վերը նշված ուղիները, որոնք բոլորն ակտիվանում են նեկրոզի ժամանակ, կարող են ակտիվանալ նաև հղիության հետ զուգակցված միոմատոզ հանգույցների դեգեներատիվ փոփոխությունների ժամանակ, որոնք արդեն նկարագրված մեխանիզմներով կարող են հան-

գեցնել օքսիտոցինային ընկալիչների վերակարգավորման և միոմետրիումի բջիջներում PG-ի արտադրության ավելացման, որն էլ կարող է հանգեցնել վաղաժամ ծննդաբերության՝ խթանելով արգանդի վզիկի հասունացումը, պտղաթաղանթների պատռումը և արգանդի կծկողականությունը [17]: Միջազգային գրականության մեջ առկա տվյալներով, բորբոքային ռեակցիայի այս կամ այն կոմպոնենտի վրա ազդելով, հնարավոր է կանխել վաղաժամ ծննդաբերությունը: Ինչպես օրինակ՝ պրոգեստերոնը և ցածր չափաբաժիններով ասպիրինը (օրական 75-160 մգ) առաջարկված են որպես կանխարգելիչ դեղաբանական ռազմավարություններ վաղաժամ ծննդաբերության համար: Սրանք երկուսն էլ ունեն հակաբորբոքային ազդեցություն և կարող են կանխել բորբոքում ինդուկցված վաղաժամ ծննդաբերությունը, հատկապես արգանդի միոմա և դրա նեկրոզ ունեցող կանանց մոտ: Պրոգեստերոնով բուժումը կարող է օգնել խաթարելով NF-kB ուղին և նվազեցնելով TNF- α -ի արտադրությունն ի թիվս այլ պրոբորբոքային ցիտոկինների [29]: Ցածր դոզայով ասպիրինը ցիկլոօքսիգենազայի ինհիբիտոր է, որը կարող է կանխել բորբոքման հետևանքով առաջացած վաղաժամ ծննդաբերությունը՝ ընկճելով պրոստագլանդինի սինթեզը [18,39,62]:

Աղիների բորբոքային հիվանդություններ ունեցող և հակա-TNF- α - դեղորայք ընդունող կանանց մոտ վաղաժամ ծննդաբերության ռիսկի փոփոխություն չի գրանցվել [33]: Դեռևս ուսումնասիրված չէ, թե հակա-TNF- α -ն արդյոք կարող է կանխել վաղաժամ ծննդաբերությունը միոմաներով հիվանդների մոտ, քանի որ այս բորբոքային մեդիատորը, ինչպես նշվեց վերևում, ընդգրկված է բորբոքային ռեակցիայի մեջ: Ավելին, Moylan et al.-ը ցույց է տվել, որ միոմետրիումի ակտիվությունը կանխվել է կարճ շրջայով ճարպաթթուների միջոցով, որոնք ճնշում են NF-kB ուղին վաղաժամ ծննդաբերության *in vitro* մոդելում [47]: Gomez et al. ապացուցել են, որ ջերմային շոկի սպիտակուցի (NLRP3 ինֆլամասոմ) արգելակումը MCC950-ի միջոցով կանխել է վաղաժամ ծննդաբերությունը և նվազեցրել պերինատալ մահացությունը կենդանական մոդելներում [27]: Մի քանի ուսումնասիրություններով հայտնաբերվել են թերապևտիկ միջոցներ, որոնք կապում են HMGB1-ին՝ արգելակելու դրա ազդեցությունը, որոնք դեռևս փորձարարական փուլում են [38,45,70]:

Կլինիկական պրակտիկայում, հաշվի առնելով միոմատոզ հանգույցում դեգեներատիվ փոփոխությունների ռիսկը բարձրացնող բնութագրիչները, պետք է դիտարկել միոմեկտոմիան մինչև հղիությունը: Արդեն հղիության ժամանակ առաջացած մեռուկային գործընթացների ժամանակ իրականացվում է միայն սիմպտոմատիկ բուժում, որը նե-

րառում է անկողնային ռեժիմ, ցավազրկողներ (ոչ ստերեոիդային հակաբորբոքային դեղամիջոցների կարճատև թերապիան ընդհանուր առմամբ ընդունված է և ունի բարձր արդյունավետություն մինչև հղիության 24 շաբաթականը) և ինֆուզիոն թերապիա: Սրանք կարող են թեթևացնել հղիի վիճակը սուր իշեմիայի շրջանում [40]: Սակայն հաշվի առնելով դեղորայքի երկարատև կիրառման անբարենպաստ հետևանքները՝ դրանց կիրառումը սահմանափակ է:

Հղիության ընթացքում միոմէկտոմիայի ընդունված ցուցումը ենթաշճային կամ ոտիկավոր միոմատոզ հանգույցի նեկրոբիոզից առաջացած և դեղորայքային բուժման չենթարկվող ցավն է [40]:

Այսպիսով, միջազգային մասնագիտական գրականության ուսումնասիրության արդյունքում կարելի է ենթադրել, որ հղիության հետ զուգակցված արգանդի միոման բարձրացում է վաղաժամ ծննդաբերության ռիսկը: Դրա հիմքում ընկած բազմաթիվ ախտաֆիզիոլոգիական մեխանիզմները և դրանց արգելակման դեղաբանական եղանակները կարիք ունեն հետագա ավելի խոր ուսումնասիրությունների:

Ընդունված է 25.06.24

Миома матки, как причина преждевременных родов

**С. О. Абрамян, А.Д. Худавердян, Г.К. Гардян,
Ш. С. Саргсян, К. С. Джулакян, Л.Р. Абрамян**

Миома матки является наиболее распространенной доброкачественной моноклональной опухолью, происходящей из гладкомышечных клеток тела или шейки матки. Влияние миомы матки на беременность неоднозначно и, по данным обзора литературы, может оказывать воздействие на перинатальные исходы. В различных исследованиях сообщается о более высокой частоте преждевременных родов, родовом излитии околоплодных вод у беременных с миомой матки по сравнению с контрольной группой, перенесших миомэктомию до беременности. В статье обобщены патофизиологические механизмы воспаления, вызванные дегенеративными изменениями миоматозного узла и приводящие к преждевременным родам.

Uterine Fibroids as a Cause of Premature Birth

**S.H. Abrahamyan, A.D. Khudaverdyan, G.K. Ghardyan,
Sh. S. Sargsyan, K. S. Julhakyany, L.R. Abrahamyan**

Uterine fibroids are the most common benign monoclonal tumors arising from smooth muscle cells of the body or cervix. The effect of uterine fibroids on pregnancy is controversial and, according to a review of the literature, may have an impact on perinatal outcomes. Various studies have reported a higher incidence of preterm birth and antepartum rupture of membranes in pregnant women with uterine fibroids compared with controls who underwent myomectomy before pregnancy. The article summarizes the pathophysiological mechanisms of inflammation caused by degenerative changes in the myomatous node and leading to premature birth.

Գրականություն

1. Agarwal S.; Ganesh S. Perinuclear mitochondrial clustering, increased ROS levels, and HIF1 are required for the activation of HSF1 by heat stress. *J. Cell Sci.* 2020, 133, jcs245589.
2. Alfievic Z.; Kelly A.J.; Dowswell T. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009, CD003246.
3. Basu S. Binder R.J., Suto R., Anderson K.M., Srivastava P.K. Necrotic but not apoptotic cell death releases heat shock proteins, which deliver a partial maturation signal to dendritic cells and activate the NF-kappa B pathway. *Int. Immunol.*, 2000, 12, 1539–1546.
4. Baumbusch M.A., Buhimschi C.S., Oliver E.A., Zhao G., Thung S., Rood K., Buhimschi I.A. High Mobility Group-Box 1 (HMGB1) levels are increased in amniotic fluid of women with intra-amniotic inflammation-determined preterm birth, and the source may be the damaged fetal membranes. *Cytokine*, 2016, 81, 82–87.
5. Benson C.B., Chow J.S., Chang-Lee W., Hill J.A., Doubilet P.M. Outcome of Pregnancies in Women with Uterine Leiomyomas Identified by Sonography in the First Trimester. *J. Clin. Ultrasound*, 2001, 29, 261–264.
6. Blanks A.M., Thornton S. The role of oxytocin in parturition. *BJOG* 2003, 110 (Suppl. 20), 46–51.
7. Blaser H., Dostert C., Mak T.W., Brenner D. TNF and ROS Crosstalk in Inflammation. *Trends Cell Biol.* 2016, 26, 249–261.
8. Bredeson S., Papaconstantinou J., Deford J.H., Kechichian T., Syed T.A., Saade G.R., Menon R. HMGB1 promotes a p38MAPK associated non-infectious inflammatory response pathway in human fetal membranes. *PLoS ONE* 2014, 9, e113799.
9. Bulun S.E. Uterine fibroids. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 369, 1344–1355.
10. Challis J.R., Lockwood C.J., Myatt L., Norman J.E., Strauss J.F., III; Petraglia F. Inflammation and pregnancy. *Reprod. Sci.* 2009, 16, 206–215.
11. Chiossi G., Costantine M.M., Bytautiene E., Kechichian T. Hankins G.D., Sbrana E., Saade G.R., Longo M. The effects of prostaglandin E1 and prostaglandin E2 on in vitro myometrial contractility and uterine structure. *Am. J. Perinatol.*, 2012, 29, 615–622.
12. Cookson V.J., Chapman N.R. NF-kappaB function in the human myometrium during pregnancy and parturition. *Histol. Histopathol.*, 2010, 25, 945–956.
13. Cramer S. F. and Patel A. “The frequency of uterine leiomyomas,” *American J of Clin Path*, 1990, 94(4): 435–38.
14. Dasari P. A rare case of red degeneration of fibroid uterus. *J Gynecol Surg* 2010;26(1):63–66. DOI: 10.1089/gyn.2009.0018.:
15. De Carolis S., Fatigante G., Ferrazzani S. et al. Uterine myomectomy in pregnant women. *Fetal Diagn Ther* 2001;16(2):116–119. DOI: 10.1159/000053893);

16. *Domenici L., Di Donato V., Gasparri ML, Lecce F, Caccetta J, Panici PB.* Laparotomic myomectomy in the 16th week of pregnancy: a case report. *Case Rep Obstet Gynecol* 2014;2014:154347.):
17. *Don E.E., Landman A.J.E.M.C., Vissers G., Jordanova E.S., Post Uiterweer E.D., de Groot C.J.M., de Boer M.A., Huirne J.A.F.* Uterine Fibroids Causing Preterm Birth: A New Pathophysiological Hypothesis on the Role of Fibroid Necrosis and Inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 8064. <https://doi.org/10.3390/ijms23158064>.
18. *Duley L., Meher S., Hunter K.E., Seidler A.L., Askie L.M.* Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019, 2019.
19. *Elovitz M.A., Anton L., Bastek J., Brown A.G.* Can microRNA profiling in maternal blood identify women at risk for preterm birth? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015, 212, e781–e785.
20. *Elovitz M.A., Brown A.G., Anton L., Gilstrap M., Heiser L., Bastek J.* Distinct cervical microRNA profiles are present in women destined to have a preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014, 210, e1–e11.
21. *Fang X., Wong S., Mitchell B.F.* Effects of LPS and IL-6 on oxytocin receptor in non-pregnant and pregnant rat uterus. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2000, 44, 65–72.
22. *Festjens N., Vanden Berghe T., Vandenabeele P.* Necrosis, a well-orchestrated form of cell demise: Signalling cascades, important mediators and concomitant immune response. *BBA Bioenergetics* 2006, 1757, 1371–1387.
23. *Flake G. P., Anderson J., Dixon D.,* “Environ. Health perspect”. vol.111, no. 8, pp. 1037-1054,(2003):
24. *Fuchs A.R., Fuchs F., Husslein P., Soloff M.S.* Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1984, 150, 734–741.
25. *Gilman-Sachs A., Dambaeva S., Salazar Garcia M.D., Hussein Y., Kwak-Kim J., Beaman K.* Inflammation induced preterm labor and birth. *J. Reprod. Immunol.*, 2018, 129, 53–58.
26. *Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R.* Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*, 2008, 371, 75–84.
27. *Gomez-Lopez N., Romero R., Garcia-Flores V., Leng Y., Miller D., Hassan S.S., Hsu C.D., Panaitescu B.* Inhibition of the NLRP3 inflammasome can prevent sterile intra-amniotic inflammation, preterm labor/birth, and adverse neonatal outcomes. *Biol. Reprod.*, 2019, 100, 1306–1318.
28. *Gomez-Lopez N., Romero R., Plazyo O., Panaitescu B., Furcron A.E., Miller D., Roumayah T., Flom E. Hassan S.S.* IntraAmniotic Administration of HMGB1 Induces Spontaneous Preterm Labor and Birth. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2016, 75, 3–7.
29. *Hall O.J., Klein S.L.* Progesterone-based compounds affect immune responses and susceptibility to infections at diverse mucosal sites. *Mucosal. Immunol.*, 2017, 10, 1097–1107.
30. *Hartmann K.E., Velez Edwards D.R., Savitz D.A., Jonsson-Funk M.L., Wu P., Sundermann A.C., Baird D.D.* Prospective Cohort Study of Uterine Fibroids and Miscarriage Risk. *Am. J. Epidemiol.*, 2017, 186, 1140–1148.
31. *Huebener P., Pradere J.P., Hernandez C., Gwak G.Y., Caviglia J.M., Mu X., Loike J.D., Schwabe R.F.* The HMGB1/RAGE axis triggers neutrophil-mediated injury amplification following necrosis. *J. Clin. Investig.*, 2015, 125, 539–550.
32. *Isomoto H., Matsushima K., Inoue N., Hayashi T., Nakayama T., Kunizaki M., Hidaka S., Nakayama M., Hisatsune J., Nakashima M. et al.* Interweaving microRNAs and proinflammatory cytokines in gastric mucosa with reference to *H. pylori* infection. *J. Clin. Immunol.* 2012, 32, 290–299
33. *Kammerlander H., Nielsen J., Knudsen T., Kjeldsen J., Friedman S. Nørgård B.M.* Anti-TNF- α Use During the Third Trimester of Pregnancy in Women with Moderate-severe Inflammatory Bowel Disease and the Risk of Preterm Birth and Low Birth Weight. *Inflamm. Bowel Dis.* 2017, 23, 1916–1923.
34. *Katz VL., Dotters DJ., Droegemueller W.* Complications of uterine leiomyomas in pregnancy. *Obstet Gynecol.*, 1989, 73(4): 593–596.

35. Keelan J.A. Intrauterine inflammatory activation, functional progesterone withdrawal, and the timing of term and preterm birth. *J. Reprod. Immunol.*, 2018, 125, 89–99.
36. Kim S.H., Bennett P.R., Terzidou V. Advances in the role of oxytocin receptors in human parturition. *Mol. Cell Endocrinol.*, 2017, 449, 56–63.
37. Kurachi O., Matsuo H., Samoto T., and Maruo T., “Tumor necrosis factor- α expression in human uterine leiomyoma and its down-regulation by progesterone,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol.86, no.5, pp.2275–2280, 2001.
38. Kuroiwa Y. Takakusagi Y., Kusayanagi T., Kuramochi K., Imai T., Hirayama T., Ito I., Yoshida M., Sakaguchi K., Sugawara F. Identification and characterization of the direct interaction between methotrexate (MTX) and high-mobility group box 1 (HMGB1) protein. *PLoS ONE* 2013, 8, e63073.
39. Landman A., de Boer M.A., Visser L., Nijman T.A.J., Hemels M.A.C., Naaktgeboren C.N., van der Weide M.C., Mol B.W., van Laar J., Papatsonis D.N.M. et al. Evaluation of low-dose aspirin in the prevention of recurrent spontaneous preterm labour (the APRIL study): A multicentre, randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *PLoS Med.*, 2022, 19, e1003892.
40. Lee H.J., Norwitz E.R., Shaw J. Contemporary Management of Fibroids in Pregnancy. *Rev. Obstet. Gynecol.*, 2010, 3, 20–27.:
41. Lim S., MacIntyre D.A., Lee Y.S., Khanjani S., Terzidou V., Teoh T.G., Bennett, P.R. Nuclear factor kappa B activation occurs in the amnion prior to labour onset and modulates the expression of numerous labour associated genes. *PLoS ONE* 2012, 7, e34707.
42. Lim S., Sun W., Zheng H., Tian F. Microna-145 accelerates the inflammatory reaction through activation of NF- κ B signaling in atherosclerosis cells and mice. *Biomed. Pharmacother.*, 2018, 103, 851–857.
43. Menon R. Oxidative stress damage as a detrimental factor in preterm birth pathology. *Front. Immunol.*, 2014, 5, 567.
44. Miska E. A. “How microRNAs control cell division, differentiation, & death,” *Current Opinion in Genetics & Development*, vol.15, no.5, pp. 563-568, (2005).
45. Mollica L., de Marchis F., Spitaleri A., Dallacosta C., Pennacchini D., Zamai M., Agresti A., Trisciuglio L., Musco G., Bianchi M.E. Glycyrrhizin binds to high-mobility group box 1 protein and inhibits its cytokine activities. *Chem. Biol.*, 2007, 14, 431–441.
46. Moore T.A., Ahmad I.M., Zimmerman M.C. Oxidative Stress and Preterm Birth: An Integrative Review. *Biol. Res. Nurs.*, 2018, 20, 497–512.
47. Moylan H.E.C., Nguyen-Ngo C., Lim R., Lappas M. The short chain fatty acids butyrate and propionate protect against inflammation induced activation of mediators involved in active labor: Implications for preterm birth. *Mol. Hum. Reprod.*, 2020, 26, 452–468.
48. Olson D.M. The role of prostaglandins in the initiation of parturition. *Best Pract Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2003, 17, 717–730.
49. Parker W.H. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril* 2007;87(4):725–736. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.01.093.
50. Parr, S., Strauss J.F., III. Premature rupture of the fetal membranes. *N. Engl. J. Med.* 1998, 338, 663–670.
51. Peiris H.N., Vaswani K., Holland O., Koh Y.Q., Almughlliq F.B., Reed S., Mitchell M.D. Altered productions of prostaglandins and prostamides by human amnion in response to infectious and inflammatory stimuli identified by mutliplex mass spectrometry. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2020, 154, 102059.
52. Prairie E., Côté F., Tsakpinoglou M., Mina M., Quiniou C., Leimert K., Olson D., Chemtob S. The determinant role of IL-6 in the establishment of inflammation leading to spontaneous preterm birth. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2021, 59, 118–130.
53. Rauk P.N., Friebe-Hoffmann U., Winebrenner L.D., Chiao J.P. Interleukin-6 up-regulates the oxytocin receptor in cultured uterine smooth muscle cells. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2001, 45, 148–153.
54. Ravanos K., Dagklis T., Petousis S., Margioulas-Siarkou C., Prapas Y., Prapas N. Factors implicated in the initiation of human parturition in term and preterm labor: A review. *Gynecol. Endocrinol.*, 2015, 31, 679–683.

55. Rein M.S. et al. *Obstet. Gynaecol.*, 77, 923(1991):
56. Rein M. S., "Advances in ut. Leiomyoma research:the progesterone hypothesis," *Environ. Health perspect*, vol.108, no.5, pp. 791-793, (2000).
57. Renthall N.E., Chen C.-C., Williams K.r.C., Gerard R.D., Prange-Kiel J., Mendelson C.R. miR-200 family and targets, ZEB1 and ZEB2, modulate uterine quiescence and contractility during pregnancy and labor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, 107, 20828–20833.
58. Romero R., Dey S.K., Fisher S.J. Preterm labor: One syndrome, many causes. *Science*, 2014, 345, 760–765.
59. Romero R., Miranda J., Chaiworapongsa T. Korzeniewski S.J., Chaemsaitong P., Gotsch F., Dong Z., Ahmed A.I., Yoon B.H., Hassan S.S. et al. Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am. J. Reprod Immunol.*, 2014, 72, 458–474.
60. Sarais V., Cermisoni G.C., Schimberni M., Alteri A., Papaleo E., Somigliana E., Viganò P. Human Chorionic Gonadotrophin as a Possible Mediator of Leiomyoma Growth during Pregnancy: Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci.*, 2017 Sep 20;18(9):2014. doi: 10.3390/ijms18092014. PMID: 28930160; PMCID: PMC5618662.
61. Scaffidi P., Misteli T., Bianchi M.E. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature*, 2002, 418, 191–195.
62. Smith W.L., Urade Y., Jakobsson P.J. Enzymes of the cyclooxygenase pathways of prostanoid biosynthesis. *Chem. Rev.*, 2011, 111, 5821–5865.
63. Stewart E.A., Cookson C.L., Gandolfo R.A., Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: A systematic review. *BJOG* 2017, 124, 1501–1512.
64. Stewart E.A. Uterine fibroids. *Lancet*, 2001, 357, 293–298.
65. Stewart E.A., Laughlin-Tommaso S.K., Catherino W.H., Lalitkumar S., Gupta D. Vollenhoven B. Uterine fibroids. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2016, 2, 16043.
66. Strobelt N., Ghidini A., Cavallone M., Pensabene I., Ceruti P., Vergani P. Natural history of uterine leiomyomas in pregnancy. *J Ultrasound Med.* 1994;13(5): 399–401. 2. Dilucca D. Fibrome et grossesse. À propos de 476 cas. Thèse, Paris. 1981.
67. Styer A.K., Rueda B.R. The Epidemiology and Genetics of Uterine Leiomyoma. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2016, 34, 3–12.
68. Sugimoto Y., Narumiya S. Prostaglandin E receptors. *J. Biol. Chem.*, 2007, 282, 11613–11617.
69. Taha E.A., Ono K., Eguchi T. Roles of Extracellular HSPs as Biomarkers in Immune Surveillance and Immune Evasion. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, 20, 4588.
70. Tang D., Kang R., Xiao W., Zhang H., Lotze M.T., Wang H., Xiao X. Quercetin prevents LPS-induced high-mobility group box 1 release and proinflammatory function. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2009, 41, 651–660.
71. Thomas J., Fairclough A., Kavanagh J., Kelly A.J. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2014, 2014, CD003101.
72. Van Meir C.A., Sangha R.K., Walton J.C., Matthews S.G., Keirse M.J., Challis J.R. Immunoreactive 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (PGDH) is reduced in fetal membranes from patients at preterm delivery in the presence of infection. *Placenta*, 1996, 17, 291–297.
73. Vandenabeele P., Galluzzi L., Vanden Berghe T., Kroemer G. Molecular mechanisms of necroptosis: An ordered cellular explosion. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2010, 11, 700–714.
74. Wang H.-M., Tian Y.-C., Xue Z.-F., Zhang Y., Dai Y.-M. Associations between Uterine Fibroids and Obstetric Outcomes in Twin Pregnancies. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2016, 135, 22–27
75. Williams K.r.C., Renthall N.E., Gerard R.D., Mendelson C.R. The microRNA (miR)-199a/214 Cluster Mediates Opposing Effects of Progesterone and Estrogen on Uterine Contractility during Pregnancy and Labor. *Mol. Endocrinol.*, 2012, 26, 1857–1867.
76. Xi M., Gerriets V. Prostaglandin E2 (Dinoprostone); StatPearls: Treasure Island, FL, USA, 2020.

77. Yang J., Liu Q., Cao S., Xu T., Li X., Zhou D., Pan L., Li C., Huang C., Meng X. *et al.* MicroRNA-145 Increases the Apoptosis of Activated Hepatic Stellate Cells Induced by TRAIL through NF- κ B Signaling Pathway. *Front. Pharmacol.*, 2017, 8, 980.
78. Yousra K., Erraghay S., Guennoun A., Mamouni N., Bouchikhi C., Banani A. Myoma Praevia and Pregnancy. *Pan. Afr. Med. J.*, 2019, 33, 216.
79. Zhao J.J., Wu Z.F., Wang L., Feng D.H., Cheng L. MicroRNA-145 Mediates Steroid-Induced Necrosis of the Femoral Head by Targeting the OPG/RANK/RANKL Signaling Pathway. *PLoS ONE* 2016, 11, e0159805.

УДК 618.3_06:615.35

DOI:10.54503/0514-7484-2024-64.3-35

Дефицит магния – проблемы диагностики, определения нормативных уровней

А.А. Бадалян^{1,2}

¹Научно-исследовательский центр охраны здоровья
матери и ребёнка

0002, Ереван, пр. Маштоца, 22,

²ЗАО Медицинское объединение №2
0002, Ереван, ул. Арами, 54

Ключевые слова: дефицит магния, гипомagneмия, клиника, диагностика

Магний, являясь необходимым макроэлементом для клеток и тканей, участвует во многих физиологических процессах, обеспечивающих нормальную жизнедеятельность организма [20]. Магний выполняет в организме многообразные биологические функции: участие в синтезе белка и нуклеиновых кислот; участие в обмене веществ, в энергетических и митохондриальных процессах, является кофактором многих ферментативных реакций [18].

Основным депо магния являются кости (60%), мышцы (20%) и мягкие ткани (19%) [22]. То есть только 1% магния содержится во внеклеточной жидкости. Костный магний служит резервуаром для обеспечения нормальной концентрации магния в крови [8, 53].

В большинстве биологических систем магний находится в 3 физико-химических состояниях: 1) магний, связанный с белком (20–30%); 2) магний, образовавший комплексные соединения с анионами и АТФ (5–15%): фосфаты, сульфаты или бикарбонаты и цитраты; 3) свободный магний (55–70%). Магний, вступивший в соединение с белком, и комплексные соли магния недоступны для участия в биохимических процессах [5].

Примерно 24–76 % магния, поступающего с пищей, всасывается в кишечнике, а неабсорбированный магний выводится с калом. При низкой концентрации магния в кишечнике активный транспорт преобладает преимущественно в дистальных отделах тонкой и толстой кишки [36].

Почки являются основным местом гомеостаза магния и играют ключевую роль в регулировании и поддержании баланса магния. Приблизительно 2400 мг магния в плазме ежедневно фильтруется клубочками в физиологических условиях, 95% реабсорбируется обратно, а выводится только 100 мг [41]. Канальцевая реабсорбция магния в основном осу-

ществляется по толстой восходящей петле Генле. Проксимальные каналы реабсорбируют 10–25 % отфильтрованной нагрузки. Хотя дистальные каналы реабсорбируют только 10 % отфильтрованного магния через клубочек, это количество является значительным, поскольку оно представляет 60–70 % магния, доставленного в этот сегмент из петли Генле [42, 45].

Основным транспортером, участвующим в поглощении магния, является семейство временных рецепторов меластатина (TRPM), в частности TRPM6 и TRPM7. Эти транспортеры экспрессируются в различных тканях, включая плаценту и гладкомышечные клетки матки [38].

Отток магния опосредуется обменником $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ (NME) и транспортером магния 1 (MagT1). Эти транспортеры регулируют выведение магния из клеток, поддерживая внутриклеточный уровень магния [31].

Таким образом, биологическая значимость магния очевидна и известна с древних времен [21]. Исходя из отмеченных позиций ВОЗ в 1994 г. классифицировала недостаточность магния как заболевание, имеющее свой код в МКБ-10: E 61.3. [9].

Необходимо разделение терминов «дефицит магния» и «гипомагниемия». «Дефицит магния» – синдром, обусловленный снижением внутриклеточного содержания магния. «Гипомагниемия» – снижение концентрации магния в сыворотке крови [3]. Другие авторы считают, что «магниевый дефицит» – это снижение общего содержания магния в организме [13].

Что касается распространенности дефицита магния, то в популяции она соответствует 15%, среди женщин – 30%, а субоптимальные уровни магния в крови выявляются у 34% населения [11].

Частота гипомагниемии была выше у больных сахарным диабетом (24%), чем у больных гипертонией (8%) и у пожилых людей (12%). В последней группе уровень выявления был выше, когда субъекты находились в специальных учреждениях (15%), чем когда они жили дома (11%) [50].

Причины гипомагниемии могут быть разделены на четыре категории: поражение желудочно-кишечного тракта, поражение почек, прием лекарственных препаратов, повышающих выведение магния, эндокринные расстройства (компенсированный сахарный диабет, гиперпаратиреоз и т.д.) [29, 33]. Дефицит магния может быть первичным (генетически обусловленным) и вторичным (приобретенным) [13]. Гипомагниемия может быть вызвана семейным заболеванием, характеризующимся избирательным нарушением всасывания магния (первичная кишечная гипомагниемия) [37].

Клинические проявления гипомагниемии неспецифичны, анализ сыворотки крови зачастую не показывает внутриклеточного дефицита или

истощения депо магния в костной ткани, то есть постановка диагноза на ранних этапах практически невозможна [19].

Легкий дефицит может оставаться незамеченным, поскольку он часто проявляется такими неспецифическими симптомами, как раздражительность, нервозность, легкая тревога, мышечные сокращения, слабость, усталость и проблемы с пищеварением. Более выраженный дефицит магния может вызвать более тяжелые симптомы нервно-мышечных, сердечных или нервных расстройств [47].

Трудности в диагностике рассматриваемого состояния можно объяснить тем, что концентрация магния в сыворотке может постепенно снижаться в течение периода до 4 месяцев, прежде чем симптомы дефицита станут очевидными. Последнее обусловлено временной компенсацией за счет утилизации магния из депо. К тому времени, когда латентный дефицит магния распознается на основе лабораторного определения его концентрации в сыворотке крови, дефицит может быть уже умеренным или тяжелым [7]. Кроме того, концентрация ионизированного магния в клетке поддерживается на постоянном уровне, несмотря на резкие колебания его внеклеточного содержания. Это происходит вследствие относительно ограниченной проницаемости плазматической мембраны для катиона и наличия системы транспорта магния в клетку для поддержания высокого трансмембранного градиента [10, 17].

Естественно, что пристального внимания заслуживают методы определения магния в организме. На сегодняшний день предложен ряд методов определения количества магния: 1. В сыворотке крови; эритроцитах (не коррелирует с общим содержанием магния в организме); лейкоцитах; мышечной ткани (методика инвазивная, с высокой стоимостью). 2. Оценка процессов обмена путем исследования баланса; анализа изотопов; выведения/экскреции магния почками; задержки магния в организме после его быстрого введения (длительный период обследования, высокая стоимость). 3. Определение концентраций свободного магния: использование флуоресцентных зондов (флуоресцентный краситель для магния обладает большим сродством к кальцию, но не к магнию); ионоселективные электроды (методика сопровождается деструкцией тканей); ядерная магнитно-резонансная спектроскопия (количественная оценка концентрации свободного внутриклеточного магния); металлохромные красители (высокая стоимость) [5].

Наиболее часто используемым и легкодоступным методом оценки статуса магния является измерение концентрации магния в сыворотке крови. Но при этом следует помнить, что концентрации магния в сыворотке крови не коррелируют с содержанием магния в организме или его концентрациями в разных тканях. В мягких тканях концентрации магния в десятки раз выше, чем в крови и биологических жидкостях. При этом информация о диапазоне нормальных значений для содержания

магния в сыворотке крови имеет значительный диапазон: от 0,66–0,7 ммоль/л для нижней границы и 1,07–1,2 ммоль/л для верхней границы [5, 49].

В более ранних работах предложено классифицировать гипомagneмию как легкую (0,57–0,70 ммоль/л), умеренную (0,40–0,56 ммоль/л) и тяжелую (<0,40 ммоль/л) [27].

Приведенный интервал для легкой гипомagneмии (0,57–0,70 ммоль/л) практически соответствует диапазону, который, по мнению некоторых авторов, является референсным (от 0,54 до 0,67 ммоль/л со средним интервалом всего 130 ммоль/л) [23].

Согласно мнению других исследователей референсные значения следующие: 0,8–0,85 ммоль/л (выше 17 мг/л) – норма; 0,5–0,84 ммоль/л (12–17 мг/л) – умеренная недостаточность магния; 0,5 ммоль/л (ниже 12 мг/л) – тяжелый дефицит магния [6]. В результате эпидемиологических исследований подтверждена целесообразность использования в качестве оптимального порогового значения гипомagneмии 0,8 ммоль/л [55].

Необходимо помнить, что общий уровень магния в сыворотке коррелирует с содержанием магния в костях и интерстициальной жидкости, но не с общим уровнем магния в организме [54]. В данной ситуации высокие значения теста на магний в сыворотке можно наблюдать при дефиците и низкие – при избытке магния в организме [28].

При использовании разных пороговых значений гипомagneмии могут быть получены существенно разные результаты. Например, когда использовалось нижнее пороговое значение 0,65 ммоль/л, 7% из 20 483 пациентов были признаны гипомagneмичными. При нижнем пороговом референсном значении 0,75 ммоль/л у 25% этой же группы пациентов наблюдалась гипомagneмия. Наконец, при референсном значении 0,85 ммоль/л у 60% пациентов была диагностирована гипомagneмия [40].

Таким образом, проблема определения единого и научно обоснованного референсного диапазона сывороточного магния остается нерешенной. Международные экспертные группы предлагают считать в качестве нижней границы нормы уровень сывороточного магния 0,85 ммоль/л [43].

Экскрецию магния с мочой следует интерпретировать в сочетании с уровнем магния в сыворотке крови. Хотя не установлен стандарт для экскреции магния с мочой, указывающий на дефицит, сообщается, что 40–80 мг (1,65–3,29 ммоль/л) – это диапазон суточной экскреции магния при его потреблении 250 мг/день, независимо от пола [25].

Представлены рекомендации для дальнейшего исследования и улучшенного тестирования дефицита магния с использованием измерения его уровня в эритроцитах [26]. Данный метод считается надежным (дефицит магния может быть установлен при его содержании менее 1,65 ммоль/л). Информативен и магниевый тест Торена, при котором с мочой выделяется

не менее 70% магния (280 мг) в течение 16 ч после внутривенного введения в течение часа сульфата магния в дозе 360–480 мг [54].

Внутриклеточные и сывороточные концентрации магния варьируют от 5 до 20 и от 0,76 до 1,15 ммоль/л соответственно [41]. Концентрация магния в эритроцитах относительно высока – около 1,65–2,65 ммоль/л. При дефиците магния нормальный уровень в сыворотке поддерживается путем его выведения из эритроцитов. Именно поэтому содержание магния в эритроцитах считается хорошим маркером дефицита этого элемента [46]. Концентрация магния в эритроцитах оптимально отражает запасы этого катиона в организме человека, однако в клинической практике это исследование не нашло широкого применения [14,39].

Предложено использовать отношение уровней магния/кальция в сыворотке крови в качестве более точного и чувствительного показателя обеспеченности организма магнием. Оптимальным считается отношение уровней магния/кальция в сыворотке крови, равное 0,4, снижение показателя до 0,36–0,28 отражает недостаточную обеспеченность магнием [48].

Другие методы (определение магния в мононуклеарных клетках, мышцах, костях, соотношение ионизированного магния к общему) мало-доступны, недостаточно информативны и не нашли клинического применения [6].

Лабораторная диагностика дефицита магния у беременных представляет особую сложность. Средние концентрации кальция и магния были достоверно ниже у женщин во II и III триместрах по сравнению с I триместром ($p < 0,001$). На фоне снижения концентрации магния ниже 0,7 ммоль/л у 15,9% беременных в III триместре не обнаруживалось ярких клинических симптомов дефицита магния. Следует отметить, что незначительное снижение концентрации магния на разных этапах гестации большинство исследователей оценивают как физиологическое изменение, обусловленное гемодилюцией во время беременности [15].

Используемые нормы содержания магния в сыворотке крови, равные 0,75–0,95 ммоль/л, были получены при обследовании практически здоровых американцев еще в 1974 г. [34]. Позднее было предложено использовать более широкие пределы (0,7–1,1 ммоль/л) для определения адекватной обеспеченности организма магнием [32]. При этом суточная норма магния составляет 300 мг для небеременных женщин [12].

Для оценки обеспеченности магнием беременных на разных сроках гестации были использованы два пограничных уровня – 0,7 и 0,8 ммоль/л. Концентрация магния в сыворотке менее 0,7 ммоль/л, соответствующая лабораторному диагнозу гипомagneмии и отражающая глубокий дефицит магния, была выявлена в I триместре у 3,6% женщин, во II триместре – у 11,3%, в III триместре – у 15,9%. При использовании порогового значения 0,8 ммоль/л снижение концентрации магния ниже 0,8 ммоль/л было выявлено у 37,5% беременных в I триместре, а во II и III у 77,3 и 84,1%

соответственно. Не представляется возможным оценить, в какой период времени происходило снижение показателей ниже оптимальных значений, установленных для беременных [15].

Отмеченное свидетельствует об отсутствии стандартизированных лабораторных тестов, достоверно отражающих содержание магния в организме, что приводит к относительной «анонимности» дефицита магния и его высокой распространенности. В связи с этим актуальными становятся клинические инструменты скрининга, способные установить недостаточность этого элемента [7].

По мнению некоторых исследователей, в распознавании магниевых дефицита приоритетное значение имеет клиническая манифестация, а не лабораторное определение уровня магния в сыворотке крови. При этом целесообразно ориентироваться в большей степени на неврологические проявления: головная боль, раздражительность, диссомния, головокружение, снижение либидо, трофические расстройства (выпадение волос) [16].

Отмеченную точку зрения разделяют и другие авторы. Клинические признаки дефицита магния в организме достоверно чаще встречались у пациентов с легким и умеренным дефицитом магния ($p < 0,05$) в сравнении с лабораторными показателями, подтверждающими гипомagneмию. У пациентов с тяжелым дефицитом магния с одинаковой частотой диагностировались клинические и лабораторные признаки магниевых дефицита [20].

Таким образом, ввиду ограниченной информативности сывороточного магния (дефицит магния может наблюдаться и при значениях сывороточного магния в пределах нормы), в диагностике следует ориентироваться не только на сывороточный магний, но и на симптомы дефицита магния и анамнестические данные (факторы риска дефицита магния) [43].

Для объективизации дефицита магния предлагается использовать опросник, разработанный РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО (Франция) [16].

Используются анкеты для оценки потребления витаминов и микроэлементов в пищевых продуктах. «Национальный опросник по вопросам здоровья и питания» (NHANES – FQ) представляет собой полуквантитативный тест, который содержит 139 вопросов, предназначенных для измерения потребления макро- и микроэлементов. Хотя этот опросник является всеобъемлющим, он не оценивает потребления магния и требует большого количества времени [52].

Предложен вариант оценки на основании выявления факторов риска [51]. Среди них основными считаются употребление в пищу обработанных продуктов, прием диуретиков или антацидов, наличие судорог ног и ряд заболеваний (сахарный диабет, болезни сердца и метаболический синдром). К дополнительным – употребление большого количества кофе, алко-

голя, белка, длительное использование гормональных контрацептивов, антибиотиков, расстройство сна, фибромиалгии, хроническая усталость, индекс массы тела более 30 и остеопороз. Присутствие двух из основных факторов риска или одного основного и двух дополнительных указывает на высокий риск гипомagneмии и является основанием для ее подтверждения другими методами [4].

Дефицит магния можно заподозрить и диагностировать с помощью «Опросника дефицита магния» (MDQ-62), состоящего из 62 вопросов, которые можно сгруппировать в 5 общих категорий: самочувствие, образ жизни, беременность, заболевания и прием лекарств. Хотя MDQ-62 может помочь выявить неспецифические симптомы, часто сопровождающие дефицит магния, анкета громоздка и требует много времени, а некоторые вопросы очень похожи. В настоящее время неясно, в какой степени показатели MDQ-62 коррелируют с общей концентрацией магния в сыворотке и могут ли они быть надежным заменителем лабораторных значений [44].

Таким образом, обобщая данные литературы о диагностике дефицита магния, можно заключить, что нормальная магнемия не исключает дефицита магния. В отмеченной ситуации симптомы и суммарный балл по опроснику служат основой для диагностики дефицита магния. При латентной гипомagneмии только анализ крови может показать низкий уровень магния. Чтобы получить реальные данные необходимо основываться на результатах комплексной оценки двух тестов (крови и опросника). Суммарная балльная оценка по опроснику MDQ-62 ≥ 30 баллов и/или уровень магния в плазме крови ниже референсных значений (0,70 ммоль/л, $\leq 0,80$ ммоль/л) свидетельствует о дефиците магния [1, 2].

Обобщая приведенные данные, можно заключить, что несмотря на свое значение в клинической практике, диагностика дефицита магния по-прежнему представляет собой проблему. Не существует золотого стандарта определения уровня магния. Оптимальная пороговая концентрация в сыворотке, указывающая на дефицит магния, также является предметом постоянных дискуссий. В России и других странах наиболее часто используемая нижняя референсная граница составляет 0,66 ммоль/л. В США в качестве референсного предела одними авторами рекомендовано использование уровня 0,75 ммоль/л, а в других публикациях предлагается в рассматриваемом качестве концентрация 0,8 ммоль/л [24, 30].

В этом контексте важно еще раз подчеркнуть, что острая гипомagneмия имеет четкие клинические признаки и симптомы и что ее легко диагностировать. Однако субклинический или хронический дефицит магния часто остается нераспознанным [35]. Гипомagneмию часто упускают из виду, а определение концентраций магния по-прежнему остается одним из забытых тестов в современной лабораторной медицине [21].

Поступила 06.03.24

Մագնեզիումի անբավարարություն , ախտորոշիչ խնդիրներ, ստանդարտ մակարդակների որոշում

Հ.Ա. Բադալյան

Մագնեզիումը, լինելով բջիջների և հյուսվածքների համար անհրաժեշտ մակրոէլեմենտ, մասնակցում է բազմաթիվ ֆիզիոլոգիական գործընթացների, որոնք ապահովում են օրգանիզմի բնականոն գործունեությունը: Չնայած կլինիկական պրակտիկայում դրա կարևորությանը՝ մագնեզիումի անբավարարության ախտորոշումը մնում է մարտահրավեր: Մագնեզիումի մակարդակը որոշելու համար ոսկե ստանդարտ գոյություն չունի: Արյան շիճուկում օպտիմալ շեմային կոնցենտրացիան, որը ցույց է տալիս մագնեզիումի անբավարարությունը, չարունակում է մնալ քննարկման առարկա:

Որոշ հետազոտողների կարծիքով մագնեզիումի անբավարարությունը դիտարկելիս առաջնային են կլինիկական դրսևորումները, ոչ թե արյան շիճուկում մագնեզիումի մակարդակի լաբորատոր որոշումը: Առաջարկվել է օգտագործել մասնագիտացված հարցաթերթիկներ: Այս դեպքում նպատակահարմար է ավելի շատ ուշադրություն դարձնել նյարդաբանական դրսևորումներին՝ գլխացավ, դյուրագրգռություն, անքնություն, գլխապտույտ: Այնուամենայնիվ, հստակ չէ, թե որքանով են հարցաթերթիկների միավորները փոխկապակցված շիճուկում մագնեզիումի ընդհանուր կոնցենտրացիաների հետ, և արդյոք դրանք կարող են լինել լաբորատոր արժեքների հուսալի փոխարինող:

Արյան շիճուկում մագնեզիումի պարունակության սահմանափակ տեղեկատվության պատճառով վերջինիս անբավարարությունն ախտորոշելիս պետք է հիմնվել ոչ միայն մագնեզիումի լաբորատոր արդյունքների, այլև դրա անբավարարությամբ պայմանավորված ախտանիշների և անամնեստիկ տվյալների վրա (մագնեզիումի անբավարարության ռիսկի գործոններ):

Magnesium Deficiency – Diagnostic Problems, Determining Standard Levels

A. A. Badalyan

Magnesium, being an essential macronutrient for cells and tissues, is involved in many physiological processes that ensure the normal functioning of the body. Despite its importance in clinical practice, the diagnosis of magnesium deficiency is still a problem. There is no gold standard for determining magnesium levels. The optimal threshold serum concentration to indicate magnesium deficiency remains a subject of ongoing debate.

According to some researchers, clinical manifestation, rather than laboratory determination of magnesium levels in the blood serum, is the priority in recognizing magnesium deficiency. The usage of the specialized questionnaires has been proposed. In this case, it is advisable to focus more on neurological manifestations: headache,

irritability, dyssomnia, dizziness. However, it is unclear to what extent questionnaire scores correlate with total serum magnesium concentrations and whether they can be a reliable surrogate for laboratory values.

Due to the limited information content of serum magnesium, in the diagnosis of magnesium deficiency one should focus not only on serum magnesium, but also on symptoms of magnesium deficiency and anamnestic data (risk factors for magnesium deficiency).

Литература

1. Блинов Д.В., Солопова А.Г., Ачкасов Е.Е. и соавт. Медицинская реабилитация пациенток с климактерическим синдромом и хирургической менопаузой: вклад коррекции дефицита магния. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология, 2022, т.15, 4, с. 478-490.
2. Блинов Д.В., Солопова А.Г., Ачкасов Е.Е. и соавт. Роль коррекции дефицита магния в реабилитации женщин с климактерическим синдромом и хирургической менопаузой: результаты исследования MAGYN. Акушерство, гинекология и репродукция, 2022, т.16, 6, с. 676-691.
3. Гизингер О.А., Дадали В.А. Роль магния в процессах жизнеобеспечения организма: диагностика дефицита магния и его дотация с использованием минеральных комплексов. Терапевт, 2021, 8, с. 32-36.
4. Громова О.А., Лиманова О.А. Дефицит магния и судороги мышц у беременных: возможности терапии (клинико-фармакологическая лекция). Гинекология, 2014, т.16, 2, с. 70-77.
5. Дегтярева М.В., Карпова А.Л., Сенькевич О.А., Жакота Д.А. Обмен химических элементов у новорожденных. Часть 1. Распределение магния в организме. Неонатология: Новости. Мнения. Обучение, 2019, т.7, 3 (25), с.59-65.
6. Дикке Г.Б. Роль магния при физиологической беременности: контраверсии и доказательства. Медицинский совет, 2016, 19, с. 96-102.
7. Дикке Г.Б. Элементарная метаболика и доступные инструменты скрининга, диагностики и лечения гипомagneмии в период беременности. Медицинский совет, 2020, 3, с.10-16.
8. Елисеева Т., Мироненко А. Магний (Mg, Magnesium) – описание, влияние на организм, лучшие источники. Журнал здорового питания и диетологии, 2020, т.4, 14, с. 60-72.
9. Ильина И.Ю., Чикишева А.А. Особенности течения беременности у пациенток с дисплазией соединительной ткани. РМЖ. Мать и дитя, 2020, т.3, 3, с.182-188.
10. Кочнева Е.В. Дефицит магния в клинической практике. Вопросы диетологии, 2018, т. 8, 1, с.37-51.
11. Макацария А.Д., Дадак К., Бицадзе В.О. и соавт. Клинические особенности у пациенток с гормонально-зависимыми состояниями и дефицитом магния. Акушерство и гинекология, 2017, 5, с.124-131.
12. Малеев Ю.В., Ульянова О.В. Алиментарная профилактика недостатка магния и витамина Д в организме как предупреждение возникновения серьезных соматических заболеваний. In Reports of 7th Interdisciplinary Scientific Conference Makhachkala, 2022, с. 66.

13. *Мозговая Е.В.* Обоснование применения современных препаратов магния с целью профилактики акушерских осложнений. Медицинский совет. 2020, 13, с.40-49.
14. *Небышинец Л.М., Грудницкая Е.Н., Воскресенский С.Л., Волковец Э.Н.* Сывороточный магний у женщин с неблагоприятными исходами беременности в анамнезе. Фундаментальная и клиническая медицина, 2023, т.8, 4, с.8-15.
15. *Орлова С.В., Никитина Е.А., Балашова Н.В. и соавт.* Оценка скрытого дефицита магния у беременных. Медицинский совет, 2022, т.16, 5, с.104-110.
16. *Сандакова Е.А., Жуковская И.Г.* Микронутриентные дефициты при нарушениях менструальной функции у женщин репродуктивного возраста. Пермский медицинский журнал, 2021, т.38, 6, с. 59-68.
17. *Селихова М.С., Смольянинов А.А.* Показатели уровня магния в крови при воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин репродуктивного возраста. Медицинский альманах, 2021, 1 (66), с. 29-33.
18. *Ткаченко А.В., Слинькова Т.А., Дробышева О.М., Ильченко Г.В.* Профилактика дефицита магния в организме. Медико-фармацевтический журнал «Пульс», 2020, т.22, 6, с. 106-110.
19. *Турун Д.П.* Биологическая роль ионов магния в организме человека . Гипоманезиемия: возможные причины, симптомы, частота встречаемости. Forcipe, 2020, т.3, S, с.445-446.
20. *Шанова О.В., Метелкина Т.А., Фролова Т.В.* Оценка дефицита магния у детей и подростков. Амурский медицинский журнал, 2020, 2 (30), с. 27-30.
21. *Ahmed F., Mohammed A.* Magnesium: The Forgotten Electrolyte-A Review on Hypomagnesemia. Medical Sciences (Basel), 2019, vol. 7, № 4. p. 56.
22. *Al Alawi A.M., Majoni S.W., Falhammar H.* Magnesium and human health: perspectives and research directions. Int. J. Endocrinol., 2018, vol. 2018. pp. 1-17.
23. *Altura B.M., Shah N.C., Jiang X.C. et al.* Short-term magnesium deficiency results in decreased levels of serum sphingomyelin, lipid peroxidation, and apoptosis in cardiovascular tissues. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol., 2009, vol. 297, № 1. H.86-92.
24. *Costello R.B., Elin R.J., Rosanoff A. et al.* Perspective: the case for an evidence-based reference interval for serum magnesium: the time has come. Advances in Nutrition., 2016, vol. 7, № 6. pp. 977-993.
25. *Costello R.B., Nielsen F.* Interpreting magnesium status to enhance clinical care: key indicators. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care., 2017, vol. 20, № 6. pp.504-511.
26. *Dalton L.M., Ni Fhloinn D.M., Gaydadzhieva G.T. et al.* Magnesium in pregnancy. Nutr. Rev., 2016, vol. 74, № 9. pp. 549-557.
27. *De las Peñas R., Escobar Y., Henao F. et al.* Spanish Society for Medical Oncology. SEOM guidelines on hydroelectrolytic disorders. Clin. Transl. Oncol., 2014, vol. 16, №12. pp.1051-1059.
28. *DiNicolantonio J.J., O'Keefe J.H., Wilson W.* Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. Open Heart., 2018, vol. 5, № 1. e.000668.
29. *Ehrenpreis E.D., Jarrouj G., Meader R. et al.* A comprehensive review of hypomagnesemia. Dis Mon., 2022, vol. 68, № 2. p.101285.

30. Elin R.J. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnesium research.*, 2010, vol.23, № 4. pp. 194-198.
31. Franken G.A.C., Huynen M.A., Martinez-Cruz L.A. et al. Structural and functional comparison of magnesium transporters throughout evolution. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2022, vol. 79, № 8, p. 418.
32. Gommers L.M., Hoenderop J.G., Bindels R.J., de Baaij J.H. Hypomagnesemia in type 2 diabetes: a vicious circle? *Diabetes*. 2016. Vol. 65, № 1. pp. 3-13.
33. Gragossian A., Bashir K., Bhutta B.S., Friede R. Hypomagnesemia. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024, PMID: 29763179.
34. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. Washington (DC): National Academies Press (US), 1997, 1, Dietary Reference Intakes. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK109829/>.
35. Ismail A.A.A, Ismail Y., Ismail A.A. Chronic magnesium deficiency and human disease; time for reappraisal? *QJM: An International Journal of Medicine*, 2018, vol.111, Issue 11. pp. 759–763.
36. Jahn-Dechent W., Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J.*, 2012, Vol. 5, Suppl. 1. :i3-i14.
37. Lomelino-Pinheiro S., Margarida B., Lages A.S. A novel TRPM6 variant (c.3179T>A) causing familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep.*, 2020, 2020:20-0005.
38. Luongo F., Pietropaolo G., Gautier M. et al. TRPM6 is essential for magnesium uptake and epithelial cell function in the colon. *Nutrients*, 2018, vol. 10, № 6. p. 784.
39. Maguire D., Catchpole A., Sheerins O. et al. The relation between acute changes in the systemic inflammatory response and circulating thiamine and magnesium concentrations after elective knee arthroplasty. *Sci Rep.*, 2021, vol. 11, № 1, p.11271.
40. Malinowska J., Malecka M., Ciepiela O. Variations in magnesium concentration are associated with increased mortality: study in an unselected population of hospitalized patients. *Nutrients*, 2020, vol. 12, № 6, p. 1836.
41. Mathew A.A., Panonnummal R. «Magnesium» – the master cation – as a drug-possibilities and evidences. *Biometals*, 2021, vol. 34, № 5, pp. 955–986.
42. Mayan H., Farfel Z., Karlish S.J.D. Renal Mg handling, FXD2 and the central role of the Na,K-ATPase. *Physiol Rep.*, 2018, vol. 6, № 17, e.13843.
43. Micke O., Vormann J., Kraus A., Kisters K. Serum magnesium: Time for a standardized and evidence-based reference range. *Magnesium Research*, 2021, vol. 34, № 2, pp. 84-89.
44. Orlova S., Dikhe G., Pickering G. Magnesium Deficiency Questionnaire: A New Non-Invasive Magnesium Deficiency Screening Tool Developed Using Real-World Data from Four Observational Studies. *Nutrients.*, 2020, vol. 12, № 7, p. 2062.
45. Ray E., Mohan K., Ahmad S., Wolf M.T.F. Physiology of a Forgotten Electrolyte-Magnesium Disorders. *Adv Kidney Dis Health.*, 2023, vol. 30, № 2, pp. 148-163.
46. Razzaque M.S. Magnesium: are we consuming enough? *Nutrients*, 2018, vol. 10, №12. p. 1863.
47. Reddy S.T., Soman S.S., Yee J. Magnesium balance and measurement. *Advances in chronic kidney disease*, 2018, vol. 25, № 3. pp. 224-229.

48. *Rosanoff A., Wolf F.I.* A guided tour of presentations at the xiv international magnesium symposium. *Magnesium Research*, 2016, vol. 29, №3, pp.55-59.
49. *Rosanoff A., West C., Elin R J. et al.* MaGNet Global Magnesium Project (MaGNet). Recommendation on an updated standardization of serum magnesium reference ranges. *European Journal of Nutrition*, 2022, vol. 61, № 7, pp. 3697-3706.
50. *Salinas M., Flores E., López-Garrigós M. et al.* Potential serum magnesium under request in primary care. Laboratory interventions to identify patients with hypomagnesemia. *Clin Chem Lab Med.*, 2020, vol. 58, № 10. e.221-e.223.
51. *Spätling L., Classen H.G., Kisters K.* Supplementation of magnesium in pregnancy. *J Preg. Child. Health.*, 2017, vol., 4(302). p.2.
52. *Sukumar D., DeLuccia R., Cheung M. et al.* Validation of a newly developed food frequency questionnaire to assess dietary intakes of magnesium. *Nutrients*, 2019, vol. 11, № 11, p. 2789.
53. *Uwitonze A. M., Razzaque M.S.* Role of magnesium in vitamin D activation and function. *Journal of Osteopathic Medicine*, 2018, vol. 118, № 3. c. 181-189.
54. *Workinger J.L., Doyle R.P., Bortz J.* Challenges in the diagnosis of magnesium status. *Nutrients*, 2018, vol. 10, № 9, p. 1202.
55. *Yu L., Zhang J., Wang L. et al.* Association between serum magnesium and blood lipids: influence of type 2 diabetes and central obesity. *British Journal of Nutrition*, 2018, vol. 120, № 3, pp. 250-258.

ՀՏԴ 616-006

DOI:10.54503/0514-7484-2024-64.3-47

**Մենինգիտա . էթիոլոգիան, դասակարգումը, պրոգնոստիկ
գործոնները, կլինիկական պատկերը, ախտորոշումը,
բուժումը**

**Ն. Ս. Քարամյան^{1,2}, Մ. Կ. Առուստամյան³, Ա. Մ. Բադեյան⁴,
Պ. Ս. Անտոնյան³, Հ. Կ. Գյուլյան-Կոչարյան^{2,3}**

¹ՀՀ ԱՆ Բ. Ա. Ֆանարջյանի անվան ուռուցքաբանության ազգային կենտրոն,
0052, Երևան, Ֆանարջյան փողոց, 76

²ՀՀ առողջապահության նախարարության Ս. Ավդալբեկյանի անվան
առողջապահության ազգային ինստիտուտ (ԱԱԻ),
ուռուցքաբանության ամբիոն,
0051, Երևան, Կոմիտասի պողոտա, 49/4

³Էրեբունի բժշկական կենտրոն,
0087, Երևան, Տիտոգրադյան փողոց, 14

⁴Ռադիոլոգոստոպների արտադրության կենտրոն,
0036, Հալաբյան փողոց, 38/7

Բանալի բառեր. կենտրոնական նյարդային համակարգ, մենինգիտա, ճա-
ռագայթային բուժում, վիրահատական բուժում, գրակա-
նության ակնարկ

Ընդհանուր բնութագիր, էթիոլոգիան

Մենինգիտոմաները կենտրոնական նյարդային համակարգում (ԿՆՀ) ամենահաճախ հանդիպող ուռուցքներն են: Չնայած նրան, որ մենինգիտոմաների մեծ մասը բարորակ են, նրանք կարող են բերել մահացության և հիվանդացության՝ կախված ԿՆՀ-ում նրանց տեղա-
կայումից: Տարիքի հետ մենինգիտոմաների հաճախականությունն աս-
տիճանաբար աճում է: Ախտորոշման պահին հիվանդների մեղիան տարիքը 65 տարեկանն է: Մենինգիտոմաները հազվադեպ են հանդի-
պում երեխաների մոտ, բացառություն է կազմում ժառանգական հա-
մախտանիշների առկայությունը, ինչպիսին է նեյրոֆիբրոմատոզ տիպ 2-ը (NF-2) կամ նախկինում ստացած ճառագայթային թերապիան (ՃԹ), [2]:

Մենինգիտոմաներն ավելի հաճախ հանդիպում են կանանց մոտ՝
կլին-տոլամարդ հարաբերակցությամբ մոտ 2 կամ 3:1 [10]: Ողնաշարի

մենինգիոմաների պարագայում, որոնք կազմում են բոլոր մենինգիոմաների մոտ 10%-ը, կին-տղամարդ հարաբերակցությունը նույնիսկ ավելի բարձր է՝ մոտ 9:1: Բնակչության վրա հիմնված ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ մենինգիոմաների 80-85%-ը կազմում են առաջին աստիճանի չարորակության ԱՀԿ Grade 1 (Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության դասակարգում), մոտ 15-18%-ը՝ երկրորդ աստիճանի չարորակության ԱՀԿ Grade 2 և 1-3%-ը՝ երրորդ աստիճանի չարորակության ԱՀԿ Grade 3 մենինգիոմաները [34]: Կան ուսումնասիրություններ, որոնք հայտնում են Grade 2 և 3 ուռուցքների ավելի բարձր հարաբերակցության մասին:

Մենինգիոմաների առաջացման ռիսկի գործոններն են իոնիզացնող ճառագայթումը, գենետիկ նախատրամադրվածությունը, հորմոնալ ազդեցությունը:

Իոնիզացնող ճառագայթումը մենինգիոմաների ամենակարևոր ձեռքբերովի ռիսկի գործոնն է [5]: Ճառագայթման հետևանքով առաջացած մենինգիոմաները սպորադիկ մենինգիոմաների հետ համեմատած ունեն ատիպիայի ավելի բարձր հաճախականություն: Թերապևտիկ նպատակով իոնիզացնող ճառագայթման կիրառումը տարբեր պաթոլոգիաների ժամանակ բերում է ԿՆՀ ճառագայթման: Կլինիկական իրավիճակները, որոնց ժամանակ սա հատկապես կարևոր է, հետևյալն են՝

- ՃԹ կիրառումը ԿՆՀ առաջնային ուռուցքների դեպքում,
- ՃԹ կիրառումը գլուխ-պարանոցի ուռուցքների դեպքում,
- գլխուղեղի և ողնուղեղի պրոֆիլակտիկ ճառագայթումը ԿՆՀ ռեցիդիվը կանխելու համար՝ որպես սուր լեյկեմիայի կամ այլ չարորակ ուռուցքների բուժման բաղադրիչ:

Գաղտնի շրջանը դեպքերի մեծամասնության պարագայում կարող է լինել 20 տարի և ավելի: Հիվանդների երկարատև հսկումը համաճարակաբանական հետազոտություններում ցույց է տվել, որ հիվանդացությունը շարունակում է աճել նույնիսկ մի քանի տասնամյակ անց, և այդ ռիսկը կարող է ավելի բարձր լինել երիտասարդ տարիքում բուժված հիվանդների շրջանում [2]:

Կապը իոնիզացնող ճառագայթման և հետագայում մենինգիոմաների առաջացման մեջ ցույց է տրվել նաև մի շարք այլ կլինիկական իրավիճակներում՝ պատահական ճառագայթումից հետո: Դրանք են՝

- գլխի որքին. մինչև 1950-ականները իոնիզացնող ճառագայթման ցածր դոզաներն օգտագործվել են գլխի որքինի բուժման համար: Իոնիզացնող ճառագայթումը գլխի որքինի բուժում ստացած ավելի քան 11000 երեխաների մոտ ուսումնասի-

րությամբ հայտնաբերվել է մենինգիոմաների հիվանդացության յոթնապատիկ աճ 36 տարի միջին գաղտնի շրջանով [12]:

- Դենտալ ռադիոգրաֆիաներ. մի քանի ուսումնասիրություններով արձանագրվել է մենինգիոմայի ռիսկի ավելացում՝ կապված հաճախակի դենտալ ռադիոգրաֆիաների հետ [28]: Այս տվյալները հիմնականում ստացվել են այն ժամանակաշրջանում, երբ ճառագայթման դոզան դենտալ ռադիոգրաֆիաների ժամանակ շատ ավելի բարձր էր, քան ներկայումս կիրառվող սարքավորումներով:
- Գլխի ախտորոշիչ համակարգչային շերտագրություն (ՀՇ). մանկության տարիներին գլխի ախտորոշիչ ՀՇ-ն նույնպես կարող է ասոցացված լինել գլխի ուռուցքների, ներառյալ մենինգիոմաների առաջացման ռիսկի բարձրացման հետ [36]:
- Ատոմային ռումբի պայթյուն. Ճապոնիայում ատոմային ռումբի պայթյունից փրկվածների մոտ նկատվել է մենինգիոմայով հիվանդացության աճ:

Գենետիկ նախատրամադրվածություն. մենինգիոմաների նկատմամբ գենետիկ նախատրամադրվածությունը լավագույնս բնութագրվում է նեյրոֆիբրոմատոզ տիպ 2-ով (Neurofibromatosis type 2 - NF2) և շվանոմատոզով հիվանդների մոտ: Բազմակի էնդոկրին նեոպլազիա տիպ 1-ով (Multiple Endocrine Neoplasia, type 1 - MEN1) հիվանդները նույնպես ունեն մենինգիոմայի առաջացման բարձր ռիսկ, սակայն այն ավելի ցածր է, քան նեյրոֆիբրոմատոզով հիվանդների մոտ:

Հորմոնալ գործոնները նույնպես կարող են դեր խաղալ մենինգիոմաների առաջացման գործում:

- Պոստպուբերտանո տարիքի կանանց մոտ մենինգիոմայով հիվանդացությունն ավելի բարձր է, քան տղամարդկանց մոտ:
- Կին-տղամարդ հարաբերակցությունն ամենաբարձրն է ռեպրոդուկտիվ տարիքի պիկին և նվազում է տարեցների մոտ:
- Անդրոգենների և պրոգեստերոնի ընկալիչներն առկա են հիվանդների մոտ 2/3-ի մոտ, մինչդեռ էստրոգենի ընկալիչներ հայտնաբերվել են մոտ 10% դեպքերում [39]:

Այլ ռիսկի գործոններից են կրծքագեղձի քաղցկեղը, ճարպակալումը, գլխի վնասվածքները:

Դասակարգումը

Ախտահյուսվածաբանությունը. մենինգիոմաները դասակարգվում են ըստ Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության (ԱՀԿ) սխեմայի, որը հիմնված է հյուսվածաբանական չափա-

նիշների վրա [29]: ԱՀԿ դասակարգումն ընդունում է 3 աստիճանի (Grade) տարբերակում, որոնց կարելի է վերագրել 15 հյուսվածաբանական ենթատիպեր:

ԱՀԿ Grade 1 մենինգիոմաներն ընդգրկում են 13 ենթատեսակ: ԱՀԿ Grade 1 մենինգիոմաների բնութագրերը չեն համապատասխանում ավելի բարձր աստիճանի ախտահարման հյուսվածաբանական և մոլեկուլային չափանիշներին: Բարորակ մենինգիոմաների բոլոր ենթատեսակների դեպքում բուժական մոտեցումները նույնն են:

ԱՀԿ Grade 2 մենինգիոմաները ներառում են հատուկ հյուսվածաբանական ենթատեսակներ (լուսավոր բջջային և խորդոիդ մենինգիոմաներ), բարձր միտոտիկ ակտիվությամբ (4-19 միտոզ 10 տեսադաշտում) կամ գլխուղեղի ինվազիայով ուռուցքներ, և հետևյալ 3 կամ ավելի հատկանիշներով ուռուցքներ՝ ավելացած բջջայնություն, փոքր բջիջներ՝ կորիզ-ցիտոպլազմատիկ բարձր հարաբերակցությամբ, արտահայտված կորիզակներ, անդադար անձև կամ թերթանման աճ և սպոնտան կամ գեոգրաֆիկ նեկրոզի օջախներ:

ԱՀԿ Grade 3 (չարորակ) մենինգիոմաներն ունեն 20 և ավելի միտոզ 10 տեսադաշտում՝ չարորակ բնութագրեր, որոնք նման են կարցինոմային, սարկոմային, մելանոմային: Ունենում են նաև բարձր ռիսկի մոլեկուլային հատկանիշներ (տելոմերազային հակադարձ տրանսկրիպտազի (Telomerase Reverse Transcriptase - TERT) պրոմոտորի մուտացիա կամ հոմոզիգոտ ցիկլինից կախված կինազ 2A/B (CDKN2A/B) դելեցիա:

ԱՀԿ դասակարգումը փոխկապակցված է հիվանդության ելքի հետ, հետևաբար՝ մեծ ազդեցություն ունի բուժման պլանավորման վրա: ԱՀԿ Grade 2 և 3 մենինգիոմաներով հիվանդներն ավելի հաճախ են ունենում ինվազիվ ուռուցք, առաջնային բուժումից հետո տեղային կրկնություն և հետևաբար՝ ԱՀԿ Grade 1 մենինգիոմաներով հիվանդների հետ համեմատած ավելի կարճ ընդհանուր ապրելիություն: ԱՀԿ Grade 1, 2, 3 մենինգիոմաներ ունեցող հիվանդների մոտ հիվանդության կրկնության դեպքերը տարբեր հետազոտություններում կազմում են 7-25%, 30-50% և 50-94% համապատասխանաբար [35]: Չնայած ԱՀԿ Grade 3 մենինգիոմաները համարվում են չարորակ, հեռավոր մետաստազները հանդիպում են հազվադեպ, և հիմնական խնդիրը տեղային կրկնությունն է, որը պահանջում է լրացուցիչ բուժում, բացի վիրահատականից և ի վերջո կարող է հանգեցնել մահվան:

Մոլեկուլային ռիսկի գնահատում. հայտնաբերվել են բազմաթիվ մոլեկուլազենետիկական անհատական փոփոխություններ, որոնք ասոցացվում են ավելի ագրեսիվ և վատ ելքի հետ, ներառյալ TERT պրոմոտորի շրջանում մուտացիան, CDKN2A/B (cyclin-dependent

kinase inhibitor 2A - ցիկլինից կախված կինազայի ինհիբիտոր 2A) դելե-
ցիան և հիստոն 3-ի լիզին 27-ի տրիմեթիլացման կորուստը
(H3K27me3), [22]:

TERT ալտերացիաներ. TERT գենի ալտերացիաները հատկապես
կապված են ագրեսիվ կլինիկական ընթացքի հետ: Մենինգիոմաներով
677 հիվանդների հետահայաց հետազոտության մեջ TERT գենի
ալտերացիայի տարածվածությունը եղել է 5, 8 և 15% ԱՀԿ Grade 1, 2, 3
ուռուցքների մոտ՝ համապատասխանաբար [30]: Առանց ռեցիդիվի և
ընդհանուր ապրելիության մեղիանան կազմել է 14 ամիս և 4, 8 տարի
TERT մուտացիայով ուռուցքներով հիվանդների համար, իսկ TERT
wild type ուռուցքների պարագայում կազմել է 8, 4 տարի և 13, 3 տարի՝
համապատասխանաբար: Սա մասամբ կարող է բացատրվել նրանով,
որ TERT մուտացիաներն ավելի հաճախ են հանդիպում ԱՀԿ Grade III
ուռուցքներում, սակայն այս ոչ բարենպաստ ազդեցությունն ապրե-
լիության վրա բազմափոփոխական վերլուծության մեջ անկախ է ԱՀԿ
Grade-ից:

CDKN2A/B դելեցիան. 528 մենինգիոմաների ուսումնասիրության
ժամանակ CDKN2A/B-ի հոմոզիգոտ դելեցիան հայտնաբերվել է բացա-
ռապես Grade 2 (27%) և Grade 3 (73%) ուռուցքների դեպքում [42]:
Վիրահատությունից հետո պրոգրեսիայի մեղիանը զգալիորեն կարճ
էր CDKN2A/B դելեցիա կրող ուռուցքների պարագայում (8 vs 101
ամիս): CDKN2A/B դելեցիայով ուռուցքների 6-ից 3-ի մոտ հայտնա-
բերվել են TERT պրոմոտորի մուտացիաներ:

H3K27me3 կորուստը. H3K27me3-ի իմունոհիստոքիմիական
ներկման կորուստը կապված է հիվանդության կրկնության ռիսկի
բարձրացման հետ, հատկապես ԱՀԿ Grade 2 մենինգիոմաների ժա-
մանակ [3]: Ավելի քան 1100 մենինգիոմաների հետահայաց ուսումնա-
սիրությամբ H3K27me3 կորուստը հայտնաբերվել է 3, 1% Grade 1, 10,4%
Grade 2, 17,7% Grade 3 ուռուցքների մոտ [3]: Բազմափոփոխական
վերլուծությամբ H3K27me3 կորուստը առանց ռեցիդիվի ապրելիության
նվազման կանխատեսիչ գործոն է՝ անկախ սեռից, մասնահատման
աստիճանից, ուռուցքի Grade-ից և պրոլիֆերացիայի ինդեքսից:

Կլինիկական պատկերը և ախտորոշումը

Մենինգիոմաները կարող են առաջանալ կարծրենու ցանկացած
հատվածում, առավել հաճախ գանգի ներսում և կարծրենու անդրա-
դարձման վայրերում (մանգաղ, ուղեղիկի վրան, երակային ծոցեր): Այլ
ավելի քիչ հանդիպող վայրերն են տեսողական նյարդի թաղանթը և
խորիոիդ հյուսակը: Մոտ 10% դեպքերում այն կարող է լինել ողնա-

շարում: Շատ հազվադեպ մենինգիտոմաներ կարող են առաջանալ էքստրադուրալ տեղամասերում: Բազմաթիվ մենինգիտոմաներ ասիմպտոմ են կամ ունենում են նվազագույն ախտանիշներ և հայտնաբերվում են պատահականորեն հետազոտությունների կամ աուտոպսիայի ժամանակ: Այսպիսի մենինգիտոմաների հսկողությունը ցույց է տալիս, որ նման ուռուցքների մեծ մասը մնում է նույն չափի կամ աճում է շատ դանդաղ, երկար ժամանակահատվածում:

Ախտանիշները կախված են ուռուցքի տեղակայումից: Դրանք են հիմնականում՝

1. ցնցումները,
2. տեսողության խանգարումները՝ տեսողական փոփոխությունները, որոնց պատճառները հաճախ անհայտ են, տարածված են տեսողական ուղիներն ընդգրկող մենինգիտոմաներում:
 - ա. Տեսադաշտի թերությունները կարող են առաջանալ պարասելյար մենինգիտոմաների պատճառով,
 - բ. օպտիկական ատրոֆիան մի աչքում, իսկ մյուսում՝ պապիլեդեմա, այսպես կոչված Ֆոսթեր-Քենեդիի համախտանիշը, կարող են առաջանալ պարասելյար կամ ենթաճակատային մենինգիտոմաների պարագայում,
 - գ. տեսողության աստիճանական միակողմանի կորուստը, որը կարող է սխալմամբ ընկալվել օպտիկական ներիտի հետ, կարող է առաջանալ օպտիկական նյարդի թաղանթի մենինգիտոմայի հետևանքով,
 - դ. էքստրաօկուլյար շարժումների մեղմ թուլությունը կապված է կավերնոզ սինուսի մենինգիտոմայի հետ,
 - ե. լսողության կամ հոտի կորուստ. ուղեղիկ-կամրջային անկյան մենինգիտոմաները կարող են առաջացնել նյարդագգայական լսողության կորուստ: Հոտառական փոսիկի կամ սեպուկրի կատարի մենինգիտոման կարող է առաջացնել անոսմիա (հոտերի զգայունության կորուստ)՝ հոտառական ուղու սեղմման պատճառով:
3. Վարքի, հոգեկան ստատուսի փոփոխություններ սուբֆրոնտալ տեղակայման մենինգիտոմաների պարագայում:
4. Վերջույթների թուլություն, որոշ տեղակայման մենինգիտոմաներ, որոնք ճնշում են շարժողական ուղիները, կարող են բերել վերջույթների թուլության (ծոծրակային մեծ անցքի շրջան, սպինալ մենինգիտոմաներ):
5. Օբստրուկտիվ հիդրոցեֆալիա. հետին գանգափոսում մեծ ուռուցքները կարող են առաջացնել օբստրուկտիվ հիդրոցե-

ֆալիա և դրսևորվել պապիլեդեմայով (տեսողական նյարդի դիսկի այտուց), դասական վաղ առավոտյան գլխացավով:

Մենինգիտոմաների ախտորոշիչ հետազոտություններն են ՀՇ և մագնիսառեզոնանսային շերտագրություն (ՄՌՇ) քննությունները, որոնց պատկերների վրա նրանք ունեն բնորոշ տեսք: ՄՌՇ պատկերներում մենինգիտոման էքստրաաքսիալ, հիմով կարծրենուն հպված զանգված է, որը իզոինտենսիվ կամ հիպոինտենսիվ է գորշ նյութի համեմատ T1 կշռված պատկերների վրա և իզոինտենսիվ կամ հիպերինտենսիվ պրոտոնային խտության և T2 կշռված պատկերների վրա: Ոչ կոնտրաստային ՀՇ-ի դեպքում տիպիկ մենինգիտոման լավ սահմանված էքստրաաքսիալ զանգված է, որը տեղաշարժում է նորմալ ուղեղահյուսվածքը: Նրանք ուրվագծով հարթ են, հարում են կարծրենու կառուցվածքներին և երբեմն կալցիֆիկացված կամ բազմահանգույց են:

Բուժումը

Մենինգիտոմաների բուժման ժամանակ պետք է պահել հավասարակշռությունը ուռուցքի բուժման և բուժման հետևանքով առաջացած նյարդաբանական վնասումից խուսափելու միջև: Հիվանդ սպեցիֆիկ գործոնները (ախտանշանների առկայությունը կամ բացակայությունը, տարիքը, ուղեկցող հիվանդությունները), ուռուցքի տեղակայումը, նրա հարաբերությունը հարակից գլխուղեղի կառույցների և շրջանների հետ հիմնական գործոններն են՝ բուժման օպտիմալ տարբերակն ընտրելու համար: Կախված այս գործոններից՝ առաջնային բուժումը կարող է լինել հսկողություն, վիրահատական միջամտություն, վիրահատական միջամտությանը հաջորդող ճառագայթային բուժումով կամ միայն ճառագայթային բուժում:

Փոքր, ասիմպտոմ մենինգիտոմաներով հիվանդների մեծ մասին առաջարկվում է հսկողություն պարբերաբար ՄՌՇ հետազոտություններով: Բուժումն իրականացվում է, երբ ուռուցքը զգալի մեծանում է կամ դառնում է սիմպտոմատիկ [15]: «Փոքր» սահմանումը հարաբերական է և պետք է դիտարկվի յուրաքանչյուր դեպքի համար առանձին: Հեղինակների մեծամասնությունն ընդունում է մինչև 3սմ ասիմպտոմ ուռուցքները «փոքր», թեև սա խիստ սահմանափակում չէ և անհրաժեշտ է նաև հաշվի առնել տեղակայումը:

«Հսկի՛ր և սպասի՛ր» մոտեցումը հատկապես հարմար է շատ փոքր ուռուցքների և տարեց հիվանդների համար, ինչպես նաև ուղեկցող ծանր հիվանդությունների և ակնկալվող կյանքի սահմանափակ տևողության պարագայում: Հսկողության համար ընտրված

հիվանդների զգալի մասին երբեք չի պահանջվի կատարել վիրահատական միջամտություն կամ ճառագայթային բուժում, քանի որ նրանց մոտ երբեք չեն զարգանա ախտանիշներ կամ հիվանդության պրոգրեսիա: Հետահայաց հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ հսկողության համար ընտրված հիվանդների 65-70%-ը չի ենթարկվում որևէ միջամտության 4 տարի հետո [41]: Արագ աճի (օր. ≥ 2 սմ³ 1 տարվա ընթացքում) պրոգնոստիկ գործոններն են՝ ուռուցքի չափը՝ ≥ 4 սմ, կալցիֆիկացիայի բացակայությունը, պերիտումորալ այտուցի առկայությունը, ՄՌՇ T2 կշռված պատկերների վրա հիպերինտենսիվ կամ իզոինտենսիվ ազդանշանը: Ռիսկի գնահատման համակարգը՝ հիմնված այս գործոնների վրա, կարող է օգտակար լինել [27]:

Կատարվել է մետա-անալիզ, որում ընդգրկվել է 20 հետահայաց հետազոտությունների, ռադիոլոգիորեն հաստատված ասիմպտոմ մենինգիոմաներով 2130 հիվանդ, որոնցից 51%-ին կատարվել է ակտիվ հսկողություն [20]: Միջինում 4 տարի հսկողությամբ ախտանիշների առաջացման համընդհանուր ռիսկը կազմել է 8%, իսկ միջամտության ենթարկված հիվանդների համընդհանուր գործակիցը՝ 25% (95% CI 7,5-48): Մինչև միջամտություն միջին ժամանակը կազմել է 25 ամիս: Ախտանիշների առաջացման ռիսկի գործոններն են եղել ուռուցքի չափը՝ ≥ 2 սմ, պերիտումորալ այտուցը: Մասնահատված 316 ուռուցքներից 94%-ը կազմել են ԱՀԿ Grade 1 մենինգիոմաները:

Սիմպտոմատիկ մենինգիոմաները կամ մեծ ասիմպտոմ ուռուցքները, որոնք մեծանում են, ինֆիլտրացնում են կամ առաջացնում են պերիտումորալ այտուց, հնարավորության դեպքում պետք է վիրահատությամբ հեռացնել [15]: Վիրահատական միջամտությունը հնարավորություն է տալիս հաստատելու հյուսվածաբանական ախտորոշումը, հանելու մասս էֆեկտը և հասնելու տեղային հսկողության: Եթե մենինգիոման գտնվում է հասանելի տեղում, ապա վիրահատության նպատակը ուռուցքի ամբողջական մասնահատումն է, քանի որ ուռուցքի և կարծրենուն նրա կաշելու հատվածի ամբողջական հեռացումը կարող է լինել կուրատիվ: Աղյուսակն առկա է հետևյալում՝ մասնահատման աստիճանից, ուռուցքի հյուսվածաբանական բնութագրերից և այլ գործոններից:

Վիրահատական մասնահատման աստիճանը որոշելու համար օգտագործվում է Սիմպսոնի գնահատման սանդղակը [43]:

- Grade I. ամբողջական մասնահատում, ներառյալ կարծրենու հպվելու հատվածը և ախտահարված ոսկրը:
- Grade II. ամբողջական մասնահատում, կարծրենու հպվելու հատվածի կոագուլյացիայով:

- Grade III. ամբողջական մասնահատում առանց կարծրենու մասնահատման կամ կոագուլյացիայի:
- Grade IV. ոչ ամբողջական մասնահատում:
- Grade V. ուռուցքի բիոպսիա:

Հետվիրահատական հիմնական բարդությունը նյարդաբանական դեֆիցիտն է: Նյարդաբանական դեֆիցիտի հաճախականությունը տատանվում է 2-30%-ի սահմաններում՝ կախված ուռուցքի տեղակայումից և մասնահատման աստիճանից: Գլխուղեղի կեղևի վնասում կարող է տեղի ունենալ, եթե ոստայնենին և նրբենին սերտաձաձ են ուռուցքի հետ, և առկա է նրբենու անոթային ցանցի խանգարում՝ հաջորդող կեղևի միկրոինֆարկտով: Գանգի հիմի շրջանի մենինգիոմաների վիրաբուժական բուժման ժամանակ կա զանգուղեղային նյարդերի դեֆիցիտի առաջացման ռիսկ: Այդ իսկ պատճառով զանգուղեղային նյարդերին մոտ ուռուցքների պարագայում խորհուրդ է տրվում կատարել զանգուղեղային նյարդերի ներվիրահատական մոնիթորինգ:

Ընդհանուր վիրաբուժական մահացությունը տարբերվում է կապված հիվանդների ընտրության և վիրաբուժական ծառայության փոփոխության հետ: Նախավիրահատական վատ կլինիկական վիճակը, գլխուղեղի ճնշումն ուռուցքի կողմից, տարիքը, ուռուցքի ոչ ամբողջական մասնահատումը, ինտրակրանիալ հեմատոման բարձր մահացության ռիսկի գործոններ են:

ԱՀԿ Grade 1 մենինգիոմաներով հիվանդները, որոնց կատարվել է ուռուցքի ամբողջական հեռացում, աղյուվանտ բուժման կարիք չունեն, սակայն պետք է հսկվեն ռեցիդիվի համար: Ռեցիդիվի ռիսկը կախված է տեղակայումից և մասնահատման աստիճանից: Ամբողջովին հեռացված մենինգիոմաների պարագայում ռեցիդիվի հավանականությունը մոտավոր 3-10% է:

Ոչ ամբողջական մասնահատված Grade 1 մենինգիոմաներն ունեն պրոգրեսիայի ավելի բարձր ռիսկ, քան ամբողջական մասնահատվածները: Հետվիրահատական ՃԹ-ի որոշումը կայացվում է անհատական՝ կախված մնացորդային ուռուցքի տեղակայումից, հիվանդի տարիքից և պրոգրեսիայի հետևանքով պոտենցիալ հիվանդացությունից: Աղյուվանտ ՃԹ-ն բարելավում է տեղային հսկողությունը ոչ ամբողջական մասնահատված ԱՀԿ Grade 1 մենինգիոմաների պարագայում, սակայն բազմաթիվ հիվանդներ կարող են խուսափել ՃԹ-ից, քանի որ նրանց մոտ չի առաջանում ռեցիդիվ, կամ պրոգրեսիան վիրահատությունից հետո ընթանում է շատ դանդաղ: Երկարատև հսկողությամբ հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ բարորակ մենինգիոմաների պրոգրեսիայի հաճախականությունը ոչ ամբողջա-

կան մասնահատումից հետո՝ 5 տարվա ընթացքում, կազմում է 40-50% և մոտ 60% 10 տարվա ընթացքում: Ռետրոսպեկտիվ հետազոտությունները ցույց են տալիս ՃԹ-ի զգալի դերը դժվարամատչելի տեղակայում ունեցող (հետին սագիտալ սինուս, գանգի հիմ) մենինգիոմաներով հիվանդների մոտ, որոնք ենթարկվել են ուռուցքի ոչ ամբողջական մասնահատման [24]:

ՃԹ-ն միայնակ կարող է լինել շատ արդյունավետ այն մենինգիոմաների պարագայում, որոնք ենթակա չեն նույնիսկ ոչ ամբողջական մասնահատման, ապահովելով գերազանց տեղային հսկողություն: Այս մոտեցումը հիմնականում կիրառվում է գանգի հիմի և տեսողական նյարդի թաղանթների մենինգիոմաների պարագայում [26]:

Պատկերային հսկողությամբ ճառագայթային թերապիայով (IGRT- Image Guided Radiation Therapy) նորագույն տեխնոլոգիայի կիրառումը, ինչպիսիք են ստերեոտակտիկ ռադիոլիրաբուժությունը (SRS - stereotactic radiosurgery), բաժնևորված ստերեոտակտիկ ռադիոթերապիան (SRT- fractionated stereotactic radiation therapy), կարգավորվող հաճախականությամբ ճառագայթային թերապիան (IMRT- intensity modulated radiation therapy), ծավալային կարգավորվող աղեղնային ճառագայթային թերապիան (VMAT- volumetric modulated arc radiation therapy) և պրոտոնային թերապիան հնարավորություն են տալիս նվազեցնելու նորմալ ուղեղային հյուսվածքի վրա ճառագայթման դոզան՝ համեմատած ստանդարտ ճառագայթային թերապիայի տեխնիկայի հետ, ինչպիսիք են եռաչափ կոնֆորմալ ճառագայթային թերապիան (3DCRT) և երկչափ ճառագայթային թերապիան (2D RT): Սա հատկապես կարևոր է, երբ ուռուցքը գտնվում է կրիտիկական ստրուկտուրաներին մոտ, ինչպիսիք են՝ ուղեղաբունը, տեսողական նյարդերը, տեսողական նյարդերի խաչվածքը և այլն:

ՃԹ-ի դոզան կուրատիվ բուժման ժամանակ կախված է բուժական տեխնիկայից և ուռուցքի տեղակայումից: Բաժնևորված ճառագայթային թերապիայի ժամանակ, ներառյալ SRT, IMRT, VMAT, բարորակ մենինգիոմաներին հասցվող ճառագայթման դոզան տատանվում է 45-54Գր-ի սահմաններում (50-54Գր ամենահաճախ կիրառվող դոզան է): Ստերեոտակտիկ ռադիոլիրաբուժության համար (SRS) 12-15 Գր դոզան ամենահաճախակի կիրառվողն է:

Հետվիրահատական ՃԹ-ով օպտիմալ արդյունքի հասնելու համար անհրաժեշտ է ժամանակակից պատկերավորման օգտագործմամբ հասնել մնացորդային ուռուցքի կամ հիվանդության ռեցիդիվ հստակ հայտնաբերման: Երբ ՃԹ-ն կիրառվում է հետվիրահատական շրջանում՝ մնացորդային ուռուցքը ճառագայթելու նպատակով, բարորակ մենինգիոմաների համար առաջարկվող դոզան է՝ 50-

54Գր/1, 8-2, 0Գր բաժնետրամաբ, նույնը, ինչ առաջնային բուժման ժամանակ: ՃԹ-ի ավելի բարձր դոզաները սովորաբար խորհուրդ են տրվում ԱՀԿ Grade 2 և 3 մենինգիոմաների ժամանակ, սակայն ԱՀԿ Grade 1 մենինգիոմաների ժամանակ ցույց չեն տվել տեղային հսկողության բարելավում [40]:

Հեռահար ճառագայթային բուժման պոտենցիալ կողմնակի ազդեցությունները հարակից առողջ գլխուղեղի հյուսվածքի վրա հազվադեպ են հանդիպում, երբ կիրառվում է 1, 8-2, 0Գր օրական դոզավորում մինչև 54-59, 4Գր ընդհանուր դոզայի պարագայում այն դեպքում, երբ չկա գլխուղեղի հյուսվածքի վրա մասս էֆեկտ բուժումից առաջ:

Ատիպիկ մենինգիոմաները (ԱՀԿ Grade 2) գրավում են միջանկյալ տեղ բարորակ և չարորակ մենինգիոմաների միջև: Ոչ ամբողջական մասնահատված կամ միայն բիոպսիա կատարված ատիպիկ մենինգիոմաների ռեցիդիվի և պրոգրեսիայի հաճախականությունը 60-100% է [19]: Աղյուվանտ ՃԹ-ն բարելավում է տեղային հսկողությունը և կանխում պրոգրեսիայի հետևանքով հնարավոր նյարդաբանական դեֆիցիտը, ինչը բերում է ապրելիության ցուցանիշների բարելավման [45]: Ատիպիկ մենինգիոմաների բուժման համար հիմնականում կիրառվում է 54-60Գր: Սակայն նույնիսկ 60Գր-ի պարագայում սովորաբար լինում է հիվանդության պրոգրեսիա [38]:

Հիվանդների համար, որոնք ենթարկվել են ատիպիկ մենինգիոմայի ամբողջական մասնահատման, աղյուվանտ ճառագայթային բուժման դերը քննարկելի է: Ներկայումս չկան ռանդոմիզացված հետազոտությունների վրա հիմնված ուղեցույցներ նման հիվանդների վարման վերաբերյալ, և այն տարբեր է ՃԹ տարբեր կլինիկաներում: Հիմնվելով առկա հետազոտությունների և կլինիկական փորձի վրա՝ հեղինակների մեծամասնությունը խորհուրդ է տալիս կատարել ճառագայթային բուժում այս հիվանդներին, եթե ՃԹ բարդությունների ռիսկը գնահատվում է ցածր: ՃԹ-ի նպատակն է լավացնել ուռուցքի տեղային հսկողությունը և կանխել նյարդաբանական խնդիրները՝ կապված ուռուցքի պրոգրեսիայի հետ: Այն հիվանդներին, որոնց մոտ ՃԹ-ի հետ կապված բարդությունների ռիսկը բարձր է, խորհուրդ է տրվում հսկողություն:

Պատկերավորմամբ ապացուցված ամբողջական մասնահատումից հետո հիվանդների մոտ, ովքեր չեն անցել աղյուվանտ ՃԹ կուրս, ռեցիդիվի հաճախականությունը կազմում է 30-50% 5 տարվա կամ ավելի քիչ ժամանակահատվածում: Ավելի երկարատև հսկողության պարագայում այդ տոկոսը բարձրանում է [25],[1]:

Վիրաբուժական ամբողջական մասնահատման դժվար է հասնել ատիպիկ (ԱՀԿ Grade 2) և չարորակ (ԱՀԿ Grade 3) մենինգիոմաների ժամանակ, իսկ մասնակի հեռացված ուռուցքներն ունեն տեղային կրկնության բարձր հավանականություն և հիվանդությունից կախված բարձր մահացություն [18]: Աղյուվանտ ՃԹ-ն չարորակ մենինգիոմաներով (ԱՀԿ Grade 3) և ոչ ամբողջական հեռացված ատիպիկ մենինգիոմաներով (ԱՀԿ Grade 2) հիվանդների առաջնային բուժման հիմնական բաղադրիչն է՝ տեղային հսկողությունը բարելավելու համար [15]: Ատիպիկ մենինգիոմաներով (ԱՀԿ Grade 2) հիվանդների համար, որոնք ենթարկվել են ուռուցքի ամբողջական մասնահատման, աղյուվանտ ճառագայթային բուժման դերն ամբողջովին պարզ չէ: Հետահայաց հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ չարորակ մենինգիոմաների ռեցիդիվի հավանականությունը վիրահատությունից հետո՝ 5 տարվա ընթացքում, կազմում է 60-90%, իսկ 5 տարվա ընդհանուր ապրելիությունը՝ 20-50%: Աղյուվանտ ՃԹ-ն նվազեցնում է ռեցիդիվի հավանականությունը կիսով չափ և բարձրացնում է 5 տարվա ապրելիությունը 50%-ից ավելի [38]:

ՃԹ օպտիմալ դոզան չարորակ մենինգիոմաների համար հստակ չէ: Կան հետազոտություններ, որոնք ցույց են տալիս, որ 60Գր-ից ավելի դոզա կարող է անհրաժեշտ լինել՝ կայուն տեղային հսկողության հասնելու համար [4]: Ներկայումս հեղինակների մեծամասնությունը խորհուրդ է տալիս 60Գր դոզան, ինչն առավելագույն անվտանգ դոզան է շրջակա առողջ ուղեղահյուսվածքի համար: Մակայն նույնիսկ այս դոզայի պարագայում տեղային կրկնությունը հանդիպում է հաճախ, ինչը ենթադրում է, որ անհրաժեշտ են հետագա հետազոտություններ դոզայի էսկալացիայի անվտանգ տեխնիկայի ուսումնասիրության համար, ինչը հնարավորություն կտա բարելավելու բուժման արդյունքները:

Մենինգիոմաների մեծ մասի ռեցիդիվը լինում է տեղային կամ հարում է ճառագայթման դաշտին: Գլխուղեղի մենինգիոմաների մետաստազավորումը ողնուղեղում ուղեղ - ողնուղեղային հեղուկի միջոցով հանդիպում է հազվադեպ և ավելի հաճախ կապված է ատիպիկ և չարորակ մենինգիոմաների հետ [8]: Էքստրակրանիալ մետաստազները թոքերում, լյարդում, ոսկրերում հանդիպում են հազվադեպ և նույնպես կապված են չարորակ ուռուցքների հետ [13]:

Վիրահատությունից և ճառագայթային բուժումից հետո հիվանդության կրկնության ռիսկի գործոններն են Grade 3 հյուսվածաբանությունը, գլխուղեղի կամ ոսկրի ընդգրկումը և բարձր պրոլիֆերատիվ ինդեքսը [23]: Հիվանդները, որոնց մոտ առաջնային բուժումից հետո գրանցվել է տեղային ռեցիդիվ, կրկնակի վիրահատությունը կամ

Ճառագայթային թերապիան երբեմն կարող են ապահովել էֆեկտիվ բուժում, իսկ որոշ դեպքերում ապահովել երկարատև ընդհանուր և առանց ռեցիդիվի ապրելիություն: Ճառագայթային թերապիայի ուռուցքաբանական խմբի կողմից կատարված (Radiation Therapy Oncology Group) RTOG 0539 փուլ II կլինիկական հետազոտությունում, բարձր ռիսկի խմբում ռեցիդիվող աստիպիկ մենինգիոմաների ճառագայթային բուժման պարագայում հնգամյա պրոգրեսիայից զուրկ ապրելիությունը և ընդհանուր ապրելիությունը կազմել են 30% և 48% համապատասխանաբար [38]:

Չնայած վիրահատական և ճառագայթային բուժման կիրառմանը՝ մենինգիոմաների առաջնային և ռեցիդիվների բուժման մեջ կա հիվանդների ենթախումբ, ում մոտ հիվանդությունը հնարավոր չի լինում հսկել այս մեթոդների օգնությամբ: Համակարգային բուժման փորձը սահմանափակ է, և տվյալների մեծամասնությունը ստացվել է հսկողական հետազոտություններից: Չնայած նրան, որ ուսումնասիրվել են մի շարք գործոններ, նրանցից ոչ մեկը չունի առանց պրոգրեսիայի կամ ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշների բարելավման հաստատված դեր [32]: Դրանցից հիմնականներն են՝ հորմոնալ թերապիա, քիմիաթերապիա, սոմատոստատինի անալոգներ, մոլեկուլյար թիրախ գործոններ, գենոտիպ-ուղղված թերապիա և իմունոթերապիա:

Հորմոնալ թերապիա. Էպիդեմիոլոգիական տվյալները ցույց են տալիս հորմոնալ գործոնների և մենինգիոմաների առաջացման կամ պրոգրեսիվման միջև կապը: Պրոգեստերոնի և անդրոգենների ռեցեպտորների էքսպրեսիան առկա է մենինգիոմաների 2/3-ի մոտ, իսկ էստրոգեն ռեցեպտորները՝ մոտ 10%-ի [46]: Այս ռեցեպտորների ինհիբիցիան ցույց չի տվել մենինգիոմաների բնական ընթացքի փոփոխություն:

Պրոգեստերոն ռեցեպտորի ինհիբիցիա-պրոգեստերոնային ռեցեպտորների ինհիբիտոր՝ միֆեպրիստոնի կիրառմամբ փոքր հետազոտությունները ցույց են տվել, որ այս պրեպարատի կիրառումը բերում է ոչ ռեզեկտաբել մենինգիոմաներով 25-30% հիվանդների օբյեկտիվ բարելավման [17]: Սակայն բազմակենտրոն փուլ III հետազոտությունները ցույց չեն տվել միֆեպրիստոնով բուժման որևէ արդյունավետություն [21]:

Էստրոգեն ռեցեպտորի ինհիբիցիա- տամոքսիֆենի արդյունավետության վերաբերյալ ոչ ռեզեկտաբել մենինգիոմաներով հիվանդների մոտ առկա են երկու հետազոտություն, որոնք ցույց չեն տվել կլինիկական բարելավում [16]:

Անդրոգեն ռեցեպտորի ինհիբիցիա-հակաանդրոգենային թերապիայի կիրառմամբ պաշտոնական կլինիկական հետազոտություններ չեն անցկացվել: Սահմանափակ թվով հիվանդների հետ ունեցած փորձը ցույց չի տվել կլինիկական բարելավում [46]:

Քիմիաթերապիա. քիմիաթերապևտիկ մի շարք պրեպարատներ, ներառյալ հիդրոքսիմիդաթթուն [44], թեմոզոլամիդը [6] և ցիկլոֆոսֆամիդի, դոքսոռոբիցինի, վինկրիստինի [7] համակցումներն ուսումնասիրվել են փոքր հետազոտություններում: Այս մոտեցումների արդյունքները ցույց չեն տվել արդյունավետության զգալի ապացույցներ:

Սոմատոստատինի անալոգներ. մենինգիոմաների 90%-ի մոտ առկա է սոմատոստատինի ռեցեպտորների էքսպրեսիա: Չնայած նրան, որ կլինիկական դեպքերի զեկույցներից ելնելով՝ ենթադրվում էր, որ այս թերապիան կարող էր օգնել կրկնվող, ոչ ռեզեկտաբել մենինգիոմաներով հիվանդներին, հետագա հետազոտությունները ցույց չեն տվել հստակ արդյունավետություն [14]:

Մոլեկուլյար թիրախ գործոններ. բջջային ազդանշանային համակարգի ուսումնասիրությունը բերել է պոտենցիալ թիրախների վրա թերապևտիկ ազդեցության տարբեր ուղիների իդենտիֆիկացման: Այդ մոտեցումներից մի քանիսը գնահատվում են մենինգիոմաներով հիվանդների մոտ, որոնց ցուցված է համակարգային բուժում: Դրանք ընդգրկում են.

- Թրոմբոցիտար աճի գործոն (Platelet-derived growth factor - PDGF), որը ստիմուլացնում է ուռուցքային բջիջների աճը մի շարք ուռուցքներում: PDGF ռեցեպտորները սովորաբար առկա են մենինգիոմաների բջիջների մակերեսին: PDGF ռեցեպտորների ինհիբիտոր իմատինիբի ազդեցությունը գնահատվել է փուլ II հետազոտությունում ինչպես առանձին [47], այնպես էլ հիդրոքսիմիդաթթվի հետ համակցված [37]: Տվյալ հետազոտություններում վիզուալիզացիայի միջոցներով օբյեկտիվ պատասխան կամ պրոգրեսիայից զուրկ ապրելիության երկարացում չի հայտնաբերվել:

- Էպիդերմալ աճի գործոն (Epidermal growth factor receptor - EGFR). EGFR ռեցեպտորների էքսպրեսիան առկա է մենինգիոմաների 60%-ի մոտ: EGFR թիրոգին կինազ ինհիբիտորներ՝ գեֆիտինիբի և էրլոտինիբի ազդեցությունը գնահատվել է երկու բազմակենտրոն հետազոտություններում [33]: Կլինիկական օբյեկտիվ պատասխան չի հայտնաբերվել:

- Անգիոգենեզի ճնշում. մենինգիոմաներն անոթավորված ուռուցքներ են, ինչը ենթադրում է, որ անգիոգենեզի ճնշումը կարող է կլինիկորեն օգտակար մոտեցում լինել: Հետահայաց հետազոտությունները ցույց են տվել, որ բնագիզումաբի կիրառումը ռեցիդիվող և

ատիպիկ մենինգիոմաների պարագայում բերում է հիվանդության ստաբիլիզացիայի և 6-ամսյա պրոգրեսիայից զուրկ ապրելիության [31]:

Գենոտիպ-ուղղված թերապիա. հետազոտությունները ցույց են տվել, որ Grade 1 մենինգիոմաների մոտ 8%-ը ունի AKT1 մուտացիա, 5%-ը՝ SMO (smoothened) մուտացիա, և ավելի քան 50%-ը ունի նեյրոֆիբրոմատոզ տիպ-2 (NF2) մուտացիա [9]: AKT1 և SMO մուտացիաներն առաջին հերթին հայտնաբերվում են գանգի հիմի մենինգիոմաների պարագայում: Այս մուտացիաները թիրախավորող ագենտները հետազոտման փուլում են:

Իմունոթերապիա. ինչպես և քաղցկեղի բազմաթիվ տարբերակների ժամանակ մենինգիոմաների դեպքում նույնպես առաջանում է հետաքրքրություն տեղային իմուն պատասխանի մոդուլյացիայի նկատմամբ: Կատարված հետազոտության մեջ անապլաստիկ մենինգիոմաներում հայտնաբերվել է PD-L1 (Programmed death-ligand 1) բարձրացած էքսպրեսիա, որից հետո կատարվել է PD-1 թերապիա ռեֆրակտոր Grade 2 և 3 մենինգիոմաներով պացիենտներին [11]:

Իմունոթերապիայի տարբեր միջոցների կիրառումը նույնպես հետազոտությունների փուլում է:

Ամփոփում

1. Մենինգիոմաները կազմում են ԿՆՀ առաջնային ուռուցքների 1/3-ը, որոնք հիմնականում առաջանում են տարեց անհատների մոտ, իգական սեռի գերակշռմամբ:
2. Մենինգիոմաների էթիոլոգիան մեծամասամբ հայտնի չէ: Այնուամենայնիվ, կա հստակ կապ նախկինում ստացած ռադիացիոն ճառագայթման հետ, որի գաղտնի շրջանը կարող է տևել մինչև 30 տարի և ավելի:
3. Մենինգիոմաները դասակարգվում են համաձայն Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության դասակարգման աղյուսակի: ԱՀԿ Grade 1 մենինգիոմաները համարվում են բարորակ և ունեն բարենպաստ ընթացք, իսկ ատիպիկ (ԱՀԿ Grade 2) և չարորակ (ԱՀԿ Grade 3) մենինգիոմաները ռեցիդիվում են ավելի հաճախ և ունեն հետագա հիվանդացության և մահացության ավելի բարձր թվեր:
4. Ախտորոշման հիմնական մեթոդներն են ՄՌԾ և ՀՇ հետազոտությունները:
5. Մենինգիոմաների վերջնական ախտորոշումը և դասակարգումը պահանջում են հյուսվածաբանական հաստատում վի-

քահատական միջամտությունից կամ բիոպսիայից հետո: Չափերով փոքր և չնչին սիմպտոմատիկ, ինչպես նաև բիոպսիայի համար անհասանելի տեղերում գտնվող ուռուցքների պարագայում ախտորոշումը հիմնվում է պատկերավորման բնութագրական չափանիշների վրա:

6. Մենինգիոմաների բուժման ժամանակ պետք է պահել հավասարակշռությունը ուռուցքի բուժման և բուժման հետևանքով առաջացած նյարդաբանական վնասումներից խուսափելու միջև: Հիվանդի տարիքը, ուղեկցող հիվանդությունները, ուռուցքի հետևանքով առաջացած ախտանիշները, ուռուցքի չափը, տեղակայումը, հարաբերությունը ուղեղի կրիտիկական ստրուկտուրաների և շրջանների հետ կարևոր գործոններ են բուժման օպտիմալ տարբերակը ընտրելիս:
7. Փոքր, ասիմպտոմ, առանց այտուցի և ինվազիայի նշանների ենթադրյալ մենինգիոմաներով հիվանդներին խորհուրդ է տրվում հսկողություն առանց անհապաղ վիրահատության կամ ճառագայթային բուժման:
8. Սիմպտոմատիկ, մեծ, արտահայտված այտուցով հավանական մենինգիոմաներով հիվանդների մեծամասնությանը խորհուրդ է տրվում ուռուցքի առավելագույն անվտանգ մասնահատում, եթե այն գտնվում է հասանելի տեղում: Էմպիրիկ ճՋ-ն կարող է լինել խելամիտ այլընտրանք ընտրված պացիենտների համար, որոնք ունեն փոքր, բայց մեծացող ուռուցք, ովքեր ցանկանում են խուսափել վիրահատական միջամտությունից, տարեց հիվանդների և ուղեկցող ծանր հիվանդություններ ունեցող հիվանդների համար:
9. Ոչ ռեզեկտաբել մենինգիոմաների մեծամասնությունը, որոնք պահանջում են միջամտություն, հնարավոր է արդյունավետ բուժել ճՋ-ի միջոցով:
10. Ատիպիկ և չարորակ մենինգիոմաներն ունեն ռեցիդիվի ավելի բարձր հավանականություն նույնիսկ ամբողջական մասնահատումից հետո, և ադյուվանտ ճՋ-ն կարող է բարելավել տեղային հսկողությունը:
11. Մենինգիոմաների մեծամասնության ռեցիդիվը լինում է տեղային կամ ճՋ դաշտի հարևանությամբ և մեծամասամբ առաջանում են ռեզեկցիայից հետո առաջին 2-3 տարվա ընթացքում: Ռեցիդիվի բուժման համար սովորաբար կիրառվում են վիրահատություն և/կամ ճՋ: Համակարգային թերապիան սովորաբար արդյունավետ չէ:

12. Չկան հստակ ապացուցված տվյալներ, որ հորմոնալ թերապիան, քիմիաթերապիան, սոմատոստատինի անալոգները, մոլեկուլյար թիրախ գործոնները, գենոտիպ-ուղղված թերապիան և իմունոթերապիան ազդում են ռեցիդիվող մենինգիոմների բնական ընթացքի վրա:

Հնդունված է 7.06.24

Менингиома: этиология, классификация, прогностические факторы, клиническая картина, диагностика, лечение

**Н.С. Карамян, М.К. Арустамян, А.М. Бадеян, П.М. Антонян,
А.К.Геокчян-Кждрян**

Менингиомы являются наиболее распространенными опухолями центральной нервной системы (ЦНС). Хотя большинство менингиом доброкачественные, однако, в зависимости от их расположения и степени давления на структуры ЦНС, они могут привести к летальному исходу.

Целью данного литературного обзора является обобщение имеющихся данных об этиологии, классификации, прогностических факторах, методах диагностики и лечения менингиом. Ионизирующее излучение является наиболее важным приобретенным фактором риска развития менингиом. Менингиомы классифицируются по схеме Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на основе гистологических критериев. Классификация ВОЗ допускает 3 степени, которые можно отнести к 15 гистологическим подтипам. При лечении менингиом необходимо поддерживать баланс между лечением опухоли и предотвращением неврологических повреждений, вызванных лечением. Возраст пациента, сопутствующие заболевания, симптомы, вызванные опухолью, размер опухоли, ее расположение и связь с критическими структурами и областями мозга являются важными факторами при выборе оптимального варианта лечения.

В настоящем обзоре приведены данные о современных подходах хирургического удаления менингиом. Также приведены данные о роли и эффективности лучевой терапии в зависимости от дозы, техники и режимов фракционирования. Современные возможности нейрохирургии и лучевой терапии позволяют достичь длительного контроля над опухолью.

Meningioma: Etiology, Classification, Prognostic Factors, Clinical Findings, Diagnostics and Treatment

**N.S. Karamyan, M.K. Arustamyan, A.M. Badeyan, P.M. Antonyan,
H.K. Geokchyan-Kzhdryan**

Meningiomas are the most common tumors of the central nervous system (CNS). Although most meningiomas are benign, they can cause mortality depending on their location in the central nervous system. The purpose of this literature review is to

summarize the available data on the etiology, classification, prognostic factors, methods of diagnosis and treatment of meningiomas. Ionizing radiation is the most important acquired risk factor for the development of meningiomas. Meningiomas are classified according to the World Health Organization (WHO) scheme based on histological criteria. The WHO classification allows for 3 grades, which can be classified into 15 histological subtypes. The management of patients with meningioma requires a balance between definitive treatment of the tumor and avoidance of neurologic damage from the treatment. The patient's age, comorbidities, symptoms caused by the tumor, tumor size, location, and relationship to critical structures and areas of the brain are important factors in determining the optimal treatment option. This review provides data on modern approaches to surgical removal of meningiomas. Data are also provided on the role and effectiveness of radiation therapy depending on the dose, technique and fractionation regimens. Modern capabilities of neurosurgery and radiation therapy make it possible to achieve long-term tumor control.

Գրականություն

1. Aizer AA., Arvold ND., Catalano P. et al. Adjuvant radiation therapy, local recurrence, and the need for salvage therapy in atypical meningioma. *Neuro Oncol.*, 2014;16(11):1547-1553. doi:10.1093/neuonc/nou098.
2. Banerjee J., Pääkkö E., Harila M. et al. Radiation-induced meningiomas: A shadow in the success story of childhood leukemia. *Neuro-Oncology.*, 2009;11(5):543-549. doi:10.1215/15228517-2008-122.
3. Behling F., Fodi C., Gefner-Tuma I. et al. H3K27me3 loss indicates an increased risk of recurrence in the Tübingen meningioma cohort. *Neuro Oncol.*, 2021;23(8):1273-1281. doi:10.1093/neuonc/noaa303.
4. Boskos C., Feuvret L., Noel G. et al. Combined proton and photon conformal radiotherapy for intracranial atypical and malignant meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 2009;75(2):399-406. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.10.053.
5. Braganza MZ., Kitahara CM., Berrington De González A., Inskip PD., Johnson KJ., Rajaraman P. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: A systematic review. *Neuro-Oncology.*, 2012;14(11):1316-1324. doi:10.1093/neuonc/nos208.
6. Chamberlain MC., Tsao-Wei DD., Groshen S. Temozolomide for treatment-resistant recurrent meningioma. *Neurology*, 2004;62(7):1210-1212. doi:10.1212/01.wnl.0000118300.82017.f4.
7. Chamberlain MC. Adjuvant combined modality therapy for malignant meningiomas. *J Neurosurg*, 1996;84(5):733-736. doi:10.3171/jns.1996.84.5.0733.
8. Chuang HC., Lee HC., Cho DY. Intracranial malignant meningioma with multiple spinal metastases--a case report and literature review: case report. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(26):E1006-E1010. doi:10.1097/01.brs.0000245952.71265.9b.
9. Clark VE., Erson-Omay EZ., Serin A. et al. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science*, 2013;339(6123):1077-1080. doi:10.1126/science.1233009.
10. Claus EB., Bondy ML., Schildkraut JM., Wiemels JL., Wrensch M., Black PM. Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery*, 2005;57(6):1088-1094. doi:10.1227/01.NEU.0000188281.91351.B9.
11. Du Z., Abedalthagafi M., Aizer AA. et al. Increased expression of the immune modulatory molecule PD-L1 (CD274) in anaplastic meningioma. *Oncotarget*, 2015;6(7):4704-4716. doi:10.18632/oncotarget.3082.
12. Elaine Ron PhD, Baruch Modan MD., John D. Boice, Esther Alfandary. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *The New England Journal of Medicine*, 1988;391(16):1032-1039.

13. Figueroa BE., Quint DJ., McKeever PE., Chandler WF. Extracranial metastatic meningioma. *Br J Radiol.*, 1999;72(857):513-516. doi:10.1259/bjr.72.857.10505022.
14. García-Luna PP., Relimpio F., Pumar A. et al. Clinical use of octreotide in unresectable meningiomas. A report of three cases. *J Neurosurg Sci.*, 1993;37(4):237-241.
15. Goldbrunner R., Stavrinou P., Jenkinson MD. et al. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. *Neuro Oncol.*, 2021;23(11):1821-1834. doi:10.1093/neuonc/noab150.
16. Goodwin JW., Crowley J., Eyre HJ., Stafford B., Jaeckle KA., Townsend JJ. A phase II evaluation of tamoxifen in unresectable or refractory meningiomas: a Southwest Oncology Group study. *J Neurooncol.*, 1993;15(1):75-77. doi:10.1007/BF01050266.
17. Grunberg SM., Weiss MH., Russell CA. et al. Long-term administration of mifepristone (RU486): clinical tolerance during extended treatment of meningioma. *Cancer Invest.*, 2006;24(8):727-733. doi:10.1080/07357900601062339.
18. Hanft S., Canoll P., Bruce JN. A review of malignant meningiomas: diagnosis, characteristics, and treatment. *J Neurooncol.*, 2010;99(3):433-443. doi:10.1007/s11060-010-0348-9.
19. Hardesty DA., Wolf AB., Brachman DG. et al. The impact of adjuvant stereotactic radiosurgery on atypical meningioma recurrence following aggressive microsurgical resection. *J Neurosurg.*, 2013;119(2):475-481. doi:10.3171/2012.12.JNS12414.
20. Islim AI., Mohan M., Moon RDC. et al. Incidental intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis of prognostic factors and outcomes [published correction appears in *J Neurooncol.*, 2019 Sep;144(2):427-429]. *J Neurooncol.*, 2019;142(2):211-221. doi:10.1007/s11060-019-03104-3.
21. Ji Y., Rankin C., Grunberg S., Sherrod A. E., Ahmadi J., Townsend J. J., Feun L. G., Fredericks R. K., Russell C. A., Kabbinnar F. F., Stelzer K. J., Schott A., & Verschraegen C. (2015). Double-Blind Phase III Randomized Trial of the Antiprogesterin Agent Mifepristone in the Treatment of Unresectable Meningioma: SWOG S9005. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(34), 4093–4098. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6490>.
22. Juratli TA., McCabe D., Nayyar N. et al. DMD genomic deletions characterize a subset of progressive/higher-grade meningiomas with poor outcome. *Acta Neuropathol.*, 2018;136(5):779-792. doi:10.1007/s00401-018-1899-7.
23. Kim D., Niemierko A., Hwang WL. et al. Histopathological prognostic factors of recurrence following definitive therapy for atypical and malignant meningiomas. *J Neurosurg.*, 2018;128(4):1123-1132. doi:10.3171/2016.11.JNS16913.
24. Kim JW., Jung HW., Kim YH. et al. Petroclival meningiomas: long-term outcomes of multimodal treatments and management strategies based on 30 years of experience at a single institution. *J Neurosurg.*, 2019;132(6):1675-1682. Published 2019 May 10. doi:10.3171/2019.2.JNS182604.
25. Komotar RJ., Iorgulescu JB., Raper DM. et al. The role of radiotherapy following gross-total resection of atypical meningiomas. *J Neurosurg.*, 2012;117(4):679-686. doi:10.3171/2012.7.JNS112113.
26. Korah MP., Nowlan AW., Johnstone PA., Crocker IR. Radiation therapy alone for imaging-defined meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 2010;76(1):181-186. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.01.066.
27. Lee EJ., Kim JH., Park ES. et al. A novel weighted scoring system for estimating the risk of rapid growth in untreated intracranial meningiomas. *J Neurosurg.*, 2017;127(5):971-980. doi:10.3171/2016.9.JNS161669.
28. Longstreth WT., Phillips LE., Drangsholt M. et al. Dental X-Rays and the Risk of Intracranial Meningioma: A Population-Based Case-Control Study. *Cancer*, 2004;100(5):1026-1034. doi:10.1002/cncr.20036.
29. Louis DN., Perry A., Wesseling P. et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.*, 2021;23(8):1231-1251. doi:10.1093/neuonc/noab106.
30. Mirian C., Duun-Henriksen AK., Juratli T. et al. Poor prognosis associated with TERT gene alterations in meningioma is independent of the WHO classification: an individual

- patient data meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020;91(4):378-387. doi:10.1136/jnnp-2019-322257.
31. Nayak L., Iwamoto FM., Rudnick JD. et al. Atypical and anaplastic meningiomas treated with bevacizumab. *J Neurooncol.* 2012;109(1):187-193. doi:10.1007/s11060-012-0886-4.
 32. Norden AD., Drappatz J., Wen PY. Advances in meningioma therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep.*, 2009;9(3):231-240. doi:10.1007/s11910-009-0034-5.
 33. Norden AD., Raizer JJ., Abrey LE. et al. Phase II trials of erlotinib or gefitinib in patients with recurrent meningioma. *J Neurooncol.*, 2010;96(2):211-217. doi:10.1007/s11060-009-9948-7.
 34. Ostrom QT., Patil N., Cioffi G., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro-Oncology*, 2020;22(Supplement_1):IV1-IV96. doi:10.1093/neuonc/noaa200..
 35. Pasquier D., Bijmolt S., Veninga T. et al. Atypical and malignant meningioma: outcome and prognostic factors in 119 irradiated patients. A multicenter, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 2008;71(5):1388-1393. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.12.020.
 36. Pearce MS., Salotti JA., Little MP. et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: A retrospective cohort study. *The Lancet Oncology*, 2012;380(9840):499-505. doi:10.1016/S0140-6736(12)60815-0.
 37. Reardon DA., Norden AD., Desjardins A. et al. Phase II study of Gleevec® plus hydroxyurea (HU) in adults with progressive or recurrent meningioma. *J Neurooncol*, 2012;106(2):409-415. doi:10.1007/s11060-011-0687-1.
 38. Rogers CL., Won M., Vogelbaum MA. et al. High-risk Meningioma: Initial Outcomes From NRG Oncology/RTOG 0539. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 2020;106(4):790-799. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.11.028.
 39. Rona S. Carrol PhD, Jiaping Zhang MS., Kathleen Dashner, Madhabananda Sar PhD, Elizabeth M. Wilson PhD. Androgen receptor expression in meningiomas. *J Neurosurg.*, 1995;82:453-460.
 40. Sanford NN., Yeap BY., Larvie M. et al. Prospective, Randomized Study of Radiation Dose Escalation With Combined Proton-Photon Therapy for Benign Meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 2017;99(4):787-796. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.07.008.
 41. Sheehan J., Pikis S., Islim AI. et al. An international multicenter matched cohort analysis of incidental meningioma progression during active surveillance or after stereotactic radiosurgery: the IMPASSE study. *Neuro Oncol.*, 2022;24(1):116-124. doi:10.1093/neuonc/noab132.
 42. Sievers P., Hielscher T., Schrimpf D. et al. CDKN2A/B homozygous deletion is associated with early recurrence in meningiomas. *Acta Neuropathol.*, 2020;140(3):409-413. doi:10.1007/s00401-020-02188-w.
 43. SIMPSON D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1957;20(1):22-39. doi:10.1136/jnnp.20.1.22.
 44. Swinnen LJ., Rankin C., Rushing EJ. A phase II study of hydroxyurea for unresectable meningioma: Southwest Oncology Group S9811. *J Clin Oncol.*, 2009;27:15s., 2063.
 45. Unterberger A., Nguyen T., Duong C., Kondajji A., Kulinich D., Yang I. Meta-analysis of adjuvant radiotherapy for intracranial atypical and malignant meningiomas. *J Neurooncol.*, 2021;152(2):205-216. doi:10.1007/s11060-020-03674-7.
 46. Wen PY., Quant E., Drappatz J., Berouk R., Norden AD. Medical therapies for meningiomas. *J Neurooncol.*, 2010;99(3):365-378. doi:10.1007/s11060-010-0349-8.
 47. Wen PY., Yung WK., Lamborn KR. et al. Phase II study of imatinib mesylate for recurrent meningiomas (North American Brain Tumor Consortium study 01-08). *Neuro Oncol.*, 2009;11(6):853-860. doi:10.1215/15228517-2009-010.

ՀՏԴ 616.33-006-089

DOI:10.54503/0514-7484-2024-64.3-67

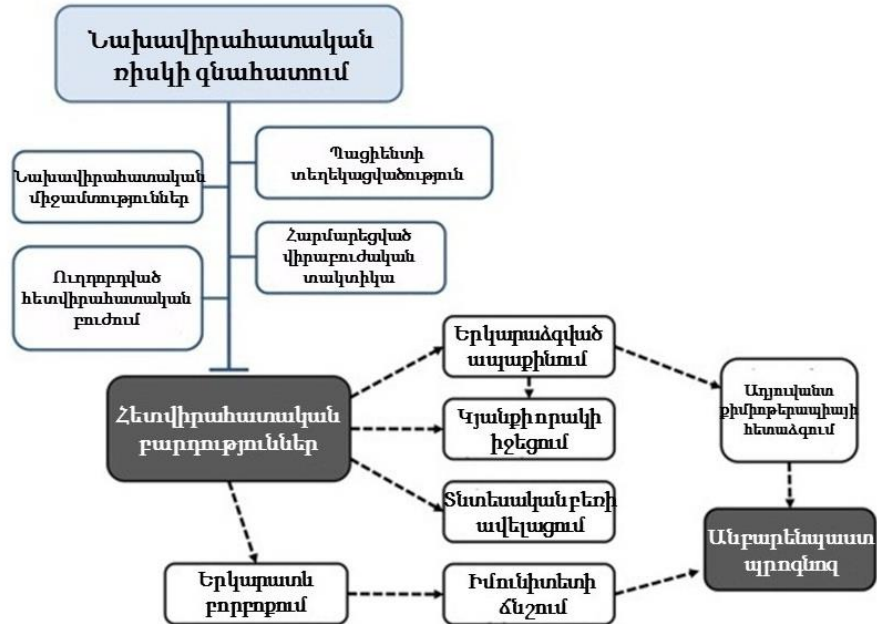
Ստամոքսի քաղցկեղի հետվիրահատական բարդությունների նախավիրահատական կանխորոշման արդի վիճակը

Գ. Վ. Հարությունյան

*Միքայելյան վիրաբուժության ինստիտուտ
0093, Երևան, Է. Հասարկության փ., 9*

Բանալի բառեր. ստամոքսի քաղցկեղ, նախավիրահատական կանխա-
տեսում, հետվիրահատական բարդություններ, գաստրէկ-
տոմիա

Ստամոքսի քաղցկեղը, ըստ տարածվածության, չարորակ նորագոյացությունների մեջ 5-րդն է, իսկ քաղցկեղով պայմանավորված մահացությունների մեջ՝ 3-րդը: Միայն 2018 թվականին աշխարհում այս ախտաբանությունից մահացել է 783,000 մարդ [1]: Չնայած քնեաբանության հնարավորությունների, ինտերվենցիոն ռադիոլոգիայի և հետվիրահատական խնամքի կատարելագործման ու վիրաբուժական տեխնիկայի զգալի առաջընթացին՝ ստամոքսի քաղցկեղի վիրահատական բուժումից հետո բարդությունների ռիսկը մնում է բարձր: Հետվիրահատական բարդությունները բացասաբար են ազդում բուժման կարճաժամկետ և երկարաժամկետ արդյունքների վրա, ինչը վաղ հետվիրահատական շրջանում երկարաձգում է հիվանդների ապաքինումը՝ վատացնելով նրանց կյանքի որակը և ուշացնելով աղյուսակային քիմիաթերապիայի կիրառումը, իսկ ուշ շրջանում՝ կրճատում հիվանդների ընդհանուր և առանց ռեցիդիվի ապրելիության տևողությունը [16]: Այդ իսկ պատճառով բարդությունների ռիսկի նախավիրահատական գնահատմանը վերագրվում է կարևոր դեր, քանզի պացիենտների բաժանումը բարձր և ցածր ռիսկի խմբերի թույլ է տալիս ապահովել նրանց հնարավոր բարդությունների վերաբերյալ տեղեկատվությամբ, ճշգրտել վիրահատության ծավալը, բարդությունների կանխարգելման նպատակով նախա-, ներ- և հետվիրահատական շրջանում իրականացնել անհրաժեշտ գործողություններ [18], (նկար 1):



Նկար 1. Հետվիրահատական բարդությունների կանխատեսման կարևորությունը

Բուժման արդյունքների և հիվանդների կյանքի որակի բարելավման համար անհրաժեշտ են հուսալի և պարզ գործիքներ, և մասնագիտական գրականության մեջ նախապատվությունը տրվում է արագ, էժան, բոլոր կլինիկաներում որոշվող և պացիենտներին հասանելի մեթոդներին:

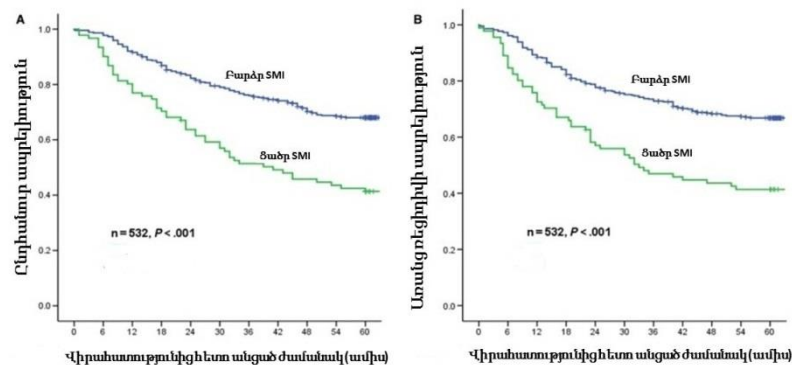
Մարմնակազմվածք

Մի շարք ուսումնասիրություններում նշվում է, որ չափից ավելի վիսցերալ ճարպի առկայությունը դժվարացնում է վիրահատության ընթացքը, հատկապես ավշահատման իրականացումը [42]: Այդ պատճառով ճարպակալումը համարվում է կոնվերսիաների և հետվիրահատական բարդությունների անկախ պրոգնոստիկ գործոն լապարասկոպիկ վիրահատությունների դեպքում [20]: Հատկապես ընդգծվում է ներքին օրգաններում կուտակված ճարպային հյուսվածքի միջով ընթացող անոթների վնասման և արյունահոսության վտանգը, ինչը տեխնիկապես դժվարացնում է ավշային հանգույցների հատումը և երկարացնում վիրահատության տևողությունը [45]: Գիրությունը

ռիսկի գործոն է նաև այնպիսի հետվիրահատական սրտային բարդությունների համար, ինչպիսիք են սրտամկանի ինֆարկտը, սրտային անբավարարությունը և առիթմիան: Գեր հիվանդների մոտ սրտի կողմից արտամղվող արյան ծավալները մեծանում են՝ բերելով սրտի կառուցվածքային փոփոխությունների:

Մարմնակազմվածքի մասին պատկերացում տվող ամենապարզ եղանակը մարմնի զանգվածի ինդեքսն է (body mass index - BMI): Ըստ Chen et al. գաստրեկտոմիա տարած պացիենտների մոտ հետվիրահատական բարդությունները հաճախ են հանդիպում բարձր BMI (≥ 25) և ցածր BMI ($<18,5$) խմբերում (24,7% և 20,9% համապատասխանաբար), մինչդեռ բնականոն BMI-ով (18,5–24,99) պացիենտների մոտ նրանք կազմում են 15,5%: Եթե ինֆեկցիաները, ներքին արյունահոսություններն ու սրտային բարդությունները բնորոշ էին բարձր BMI-ով պացիենտներին, ապա աղիքային անանցանելիությունը, թոքաբորբը, սեպսիսը, պլևրալ էքսուդատը հաճախ են հանդիպում ցածր BMI-ով հիվանդների մոտ [4]:

Մարմնակազմվածքին առնչվող մեկ այլ փոփոխական գործոն է կմախքային մկանների ինդեքսը (skeletal muscle index - SMI), որը հաշվարկվում է համակարգչային շերտագրմամբ, L3 ողի մակարդակի կմախքային մկանների զբաղեցրած մակերեսով (սմ^2): Zheng et al. նշում է, որ արմատական գաստրեկտոմիաներից հետո 5 տարի ու ավել ընդհանուր և առանց ռեցիդիվի ապրելիություն հավաստի ցածր ցուցանիշներ գրանցվել են ցածր SMI-ով պացիենտների մոտ [49], (նկար 2):



Նկար 2 . Կմախքային մկանների ինդեքսի կապը ընդհանուր և առանց ռեցիդիվի ապրելիության հետ

Մնուցում

Ստամոքսի քաղցկեղով պացիենտները հաճախ թերսնված են [43]՝ պայմանավորված սննդի օգտագործման սահմանափակումներով և ուռուցքային բջիջների կողմից ցիտոկինների արտադրությամբ, օրինակ՝ կատաբոլիկ գործընթացներն ակտիվացնող TNF- α -ով [2]: Թերսնուցման պատճառով պացիենտներն առավել զգայուն են վարակների նկատմամբ, ինչը ձգձգում է վերքերի լավացումը և բարձրացնում հետվիրահատական բարդությունների ռիսկը [37]: Հասկանալով պացիենտների սնուցման վիճակի նախավիրահատական պատշաճ գնահատման կարևորությունը՝ բազմաթիվ ուսումնասիրողներ ձգտում են ստեղծել նրանց կանխատեսման հուսալի համակարգ: Նմանօրինակ ցուցանիշ է սնուցման պրոգնոստիկ ինդեքսը (prognostic nutrition index - PNI), որը կիրառվում է տարբեր օրգանների քաղցկեղով պացիենտների վիրահատական արդյունքների կանխատեսման համար: Այստեղ կիրառվող ալբումինի մակարդակն արտացոլում է օրգանիզմի սնուցման աստիճանը, իսկ ծայրամասային արյան լիմֆոցիտների քանակը՝ իմունային համակարգի վիճակը: PNI-ը որոշվում է պարզ բանաձևի միջոցով $[(10 \times \text{շճային ալբումին (g/dL)} + (0,005 \times \text{լիմֆոցիտների ընդհանուր քանակ}))]$: Ալբումինի և լիմֆոցիտների ցածր մակարդակը բարձրացնում է ոչ միայն վաղ, այլ նաև ուշ հետվիրահատական բարդությունների հավանականությունը: Lee et al. կողմից իրականացված ռետրոսպեկտիվ վերլուծությունից պարզվել է, որ PNI արժեքը $< 46,7$ վատ կանխատեսման անկախ գործոն է բարդությունների ռիսկի համար [24]: Այդ պացիենտներն ավելի ծանր են տանում հետվիրահատական քիմիաթերապիան, հաճախ բարդությունների պատճառով այն վաղաժամ ընդհատվում է՝ բացասաբար ազդելով հիվանդների ընդհանուր և առանց ռեցիդիվի ապրելիության տևողության վրա:

Գրականության մեջ առաջարկվում է նաև կիրառել սնուցման վիճակի վերահսկման սանդղակ (The Controlling Nutritional Status (CONUT) score) և պարզ հաշվարկների միջոցով ստանալ ընդհանուր պատկերացում օրգանիզմում սպիտակուցային և ճարպային փոխանակությունների, ինչպես նաև իմուն համակարգի վերաբերյալ [21]: Այն հաշվարկվում է շիճուկում ալբումինի, ընդհանուր խոլեստերինի մակարդակներով և լիմֆոցիտների ընդհանուր քանակով (աղյուսակ 1): Ալբումինն օրգանիզմի սնվածության վիճակի հայտնի ցուցիչ է, և նրա պակասը (հիպոալբումինեմիա) խաթարում է վերքերի լավացումը, բարձրացնում ինֆեկցիայի ռիսկը, կրճատում հիվանդների ապրելիությունը [33]: Այն կարող է կարևոր դեր խաղալ պրոբոբիոտային ցիտոկինների արտադրությունն արգելակելու և միջնորդավորված

բջջային իմունիտետը բարձրացնելու գործում [9]: Իր հերթին խոլեստերինը՝ որպես բջջային մեմբրանի կարևոր բաղադրիչ, էական դեր ունի բջջային ֆունկցիայի պահպանման գործում: Նրա ցածր մակարդակը կապված է ուռուցքի աճի ու պացիենտների ապրելիության հետ, քանի որ ուռուցքի աճը պահանջում է խոլեստերինի սպառում [50]: Ըստ կատարված գիտափորձի (2020թ.)՝ շիճուկում խոլեստերինի բարձր մակարդակը մկների մոտ ուժեղացնում է բնական քիլլեր բջիջների հակաուռուցքային ազդեցությունը [31]: Իրենց հերթին լիմֆոցիտների քանակը բջջային իմունիտետում օրգանիզմի իմունային և սնուցման վիճակի կարևոր ցուցիչ է, այն արգելակում է ուռուցքի պրոգրեսիան՝ բերելով բջիջների լիզիսի և ապոպտոզի [28]: Ըստ մի շարք ուսումնասիրությունների՝ լիմֆոպենիան նպաստում է քաղցկեղով հիվանդների մոտ ռեցիդիվների վաղ զարգացմանն ու ցածր ապրելիությունը [36]: Ըստ ազդման ուժի՝ ցուցանիշներն ունեն համապատասխան բալեր, և նրանց հանրագումարով կանխորոշվում է բարդությունների առաջացման հավանականությունը: CONUT-ի բարձր միավորն ուղղակիորեն կապված է ուռուցքի մեծ չափերի, միկրոանոթային ինվազիայի բարձր տոկոսի և հիվանդության բարձր TNM փուլի հետ, առանց կապի ուռուցքային բջիջների տարբերակման աստիճանի և նրա միավորի միջև: Ստամոքսի քաղցկեղի II/III փուլով պացիենտների մոտ, ըստ CONUT սանդղակի արդյունավետության, գնահատել են Ryo et al. և պարզվել է, որ ≥ 2 արժեքը կապակցված է հետվիրահատական բարդությունների, մասնավորապես թոքաբորբի բարձր հաճախականության հետ [35]: 2023թ. իրականացված մետա-անալիզի (19 հետազոտություն) արդյունքները ցույց են տվել, որ բարձր CONUT միավոր ունեցողների մոտ ավելանում է բարդությունների ռիսկը (OR = 1,96; 95%CI: 1,50-2,57; P <0,0001; I2 = 69%), և իջնում ընդհանուր (HR = 1,70 95%CI: 1,54-1,87; P <0,0001; I2 = 33%) և առանց ռեցիդիվի ապրելիությունը (HR = 1,57; 95% CI): 1,36-1,82; P <0.0001; I2 = 30%), [26]:

Աղյուսակ 1

Սնուցման վիճակի վերահսկման սանդղակի (CONUT) հաշվարկը

Ցուցանիշներ	CONUT			
	Նորմա	Զախավոր	Միջին	Ծանր
Serum albumin (g/dL)	3.5-4.5	3.0-3.49	2.5-2.9	<2.5
Alb միավոր	1	2	4	6
Total lymphocyte (count/mm ³)	≥ 1600	1200-1599	800-1199	<800
TLC միավոր	0	1	2	3
Total cholesterol (mg/dL)	>180	140-180	100-139	<100
T-cho միավոր	0	1	2	3
CONUT (total)	0-1	2-4	5-8	9-12
Գնահատական	Նորմա	Զախավոր	Միջին	Ծանր

Alb ալբումին , TLC ընդհ. լիմֆոցիտներ , T-cho ընդհ. խոլեստերոլ

Մեկ այլ հետազոտության մեջ գաստրէկտոմիա տարած հիվանդների մոտ հայտնաբերվել է ուղղակի կապ նախավիրահատական անեմիայի և կարճ ապրելիության միջև [46]: Հեղինակներն այն կապում են թթվածնով ուռուցքի անբավարար մատակարարման հետ: Ստեղծված հիպօքսիկ միկրոմիջավայրը զգալի դեր ունի ուռուցքի չարորակ ֆենոտիպի զարգացման, տեղային տարածման և հեռակա մետաստազների առաջացման համար: Ներուռուցքային հիպօքսիան իր հերթին ակտիվացնում է hypoxia-inducible factor-1-ը՝ արագացնելով հեռակա մետաստազավորումը [25]: Մյուս կողմից հիպօքսիկ ուռուցքային բջիջներն ավելի կայուն են քիմիաթերապիայի և ռադիոթերապիայի հանդեպ [11]:

Բորբոքում

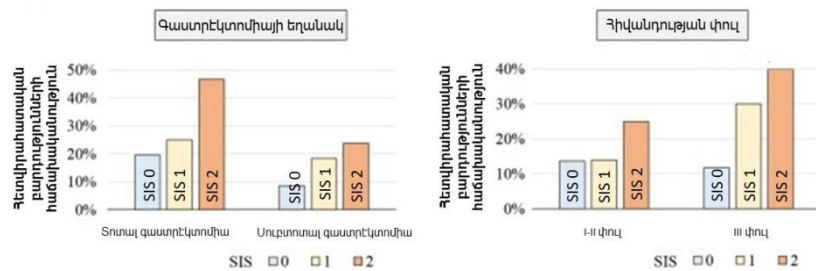
Ուռուցքը մշտապես գտնվում է շրջակա միկրոմիջավայրի հետ շփման և փոխգործակցության մեջ: Այդ ուռուցքային միկրոմիջավայրն ունի շատ բարդ կառուցվածք, ինչը դեռ ամբողջովին բացահայտված չէ: Նրա մի մասը կազմում են բորբոքային բջիջները: Առաջինը դեռևս 1876թ. Վիրխովն է նկարագրել լեյկոցիտների առկայությունը նորագոյացությունների հյուսվածքում: Բազմաթիվ հետազոտություններում ցույց է տրվել, որ համակարգային բորբոքումը նշանակալի դեր ունի կանցերոգենեզում և նրա պրոգրեսիայում: Ըստ Ma et al. վերջին հրապարակման (2022թ.)՝ քաղցկեղային բջիջներն իրենց պաշտպանելու նպատակով ներգործում են իմուն համակարգի վրա՝ բերելով իմունոսուպրեսիայի [27]: Feng et al. հետազոտելով 3243 պացիենտների (2008-2015թթ.)՝ եզրակացրել են, որ արյան որոշ ձևավոր տարրերի նախավիրահատական բացարձակ ցուցանիշները կարող են հանդիսանալ պրոգնոստիկ մարկերներ արմատական գաստրէկտոմիա տարած հիվանդների մոտ: Այսպես, նեյտրոֆիլների, մոնոցիտների և թրոմբոցիտների բարձր ու լիմֆոցիտների ցածր բացարձակ քանակների դեպքում հիվանդների մոտ գրանցվում է վատ կանխատեսում [8]: Նեյտրոֆիլները՝ որպես բորբոքային մարկերներ, արտադրում են մի շարք ցիտոկիններ՝ ներառյալ matrix metalloproteinase-9, քեմոկիններ և vascular endothelial growth factor (VEGF)՝ նպաստելով ուռուցքի աճին և մետաստազավորմանը [34]: Spicer et al. գտնում են, որ նեյտրոֆիլները կարող են հանդիսանալ միջնորդ՝ բերելով շրջանառվող ուռուցքային բջիջների և թիրախ-օրգանների միջև կապի և մետաստազների զարգացման [39]: Ավելին, նեյտրոֆիլները կարող են ճնշել բնական քիլերների և ցիտոտոքսիկ T բջիջների հակաուռուցքային իմուն ֆունկցիան:

Լիմֆոցիտների դերն օրգանիզմի իմուն պատասխանի գործընթացում զգալի է, քանի որ նրանք օժտված են հզոր իմուն ֆունկցիայով [44]: Մի շարք ուռուցքների դեպքում նկարագրված է հստակ կապ օրգանիզմում լիմֆոցիտների բարձր մակարդակի և հիվանդի դրական կանխատեսման միջև [32]: Ուռուցքը ինֆիլտրացնող լիմֆոցիտների մի շարք ենթատեսակներ ևս լավ կանխատեսման ցուցիչ են [7], այդ թվում՝ CD8+T լիմֆոցիտներն ու հիշողության T բջիջները: Սակայն T լիմֆոցիտների որոշ ենթատեսակներ, օրինակ՝ ռեգուլյատոր T լիմֆոցիտները և Th17 բջիջները [13], նպաստում են ուռուցքի աճին և կապված են վատ կանխատեսման հետ: Չնայած սրան, ըստ Feng et al. , լիմֆոցիտների բացարձակ բարձր քանակը հիվանդների մոտ դրական կանխատեսման անկախ գործոն է [8]:

Ըստ գրականության տվյալների՝ մոնոցիտների բարձր մակարդակը պերիֆերիկ արյան մեջ շագանակագեղձի քաղցկեղի, արգանդի վզիկի քաղցկեղի և հեպատոցելուլյար կարցինոմայի դեպքերում նպաստում է վատ կանխատեսմանը: Գտնում են, որ նրանք *in vivo* ճնշում են հակաուռուցքային իմուն պատասխանը և խթանում անգիոգենեզը [10]: Ավելին, մոնոցիտներն ուռուցքային միկրոմիջավայրում կարող են վերափոխվել tumor associated macrophage (TAM)-երի [30], որոնք նպաստում են ուռուցքի անգիոգենեզին և աճին՝ արտադրելով tumor necrosis factor alfa [48] և VEGF [38]: TAM-երը խթանում են նաև ուռուցքային բջիջների ինվազիան և միգրացիան՝ արտադրելով մի շարք պրոտեազներ և պրոտեազների ակտիվացնողներ, որոնք քայքայում են էքստրացելուլյար մատրիքսը [38]:

Որոշ աշխատանքներում նշվում է արյան ձևավոր տարրերի միջոցով հետվիրահատական բարդությունների ռիսկի կանխատեսման հնարավորությունը: Հաճախ կիրառվում են թրոմբոցիտ-լիմֆոցիտ (platelet-lymphocyte ratio - PLR) [14], նեյտրոֆիլ-լիմֆոցիտ (neutrophil-to-lymphocyte ratio - NLR), [29] հարաբերակցությունները և համակարգային բորբոքման սանդղակը (systemic inflammation score - SIS), [3]: Վերջինս որոշվում է շճային ալբումինի և լիմֆոցիտ-մոնոցիտ հարաբերության (lymphocyte-monocyte ratio - LMR) հիման վրա: Արժեքները կարող են լինել 0, 1 կամ 2: SIS 0 խմբում դասվում է, եթե ալբումին $\geq 4,0$ g/dL և LMR $\geq 4,44$: SIS 1՝ ալբումին $< 4,0$ g/dL կամ LMR $< 4,44$: SIS 3՝ ալբումին $< 4,0$ g/dL և LMR $< 4,44$:

Ալբումինի սինթեզը լյարդում համակարգային բորբոքման պայմաններում նվազում է՝ առաջացնելով հիպոալբումինեմիա, և քանի որ շարունակական համակարգային բորբոքումը նպաստում է քաղցկեղի հարաճմանը, ապա հիպոալբումինեմիան նպաստում է վաղ ռեցիդիվներին և հիվանդների կարճ ապրելիությանը: Լիմֆոցիտ-մոնոցիտ



Նկար 3. Համակարգային բորբոքման սանդղակի կապը հետվիրահատական բարդությունների հաճախականության հետ

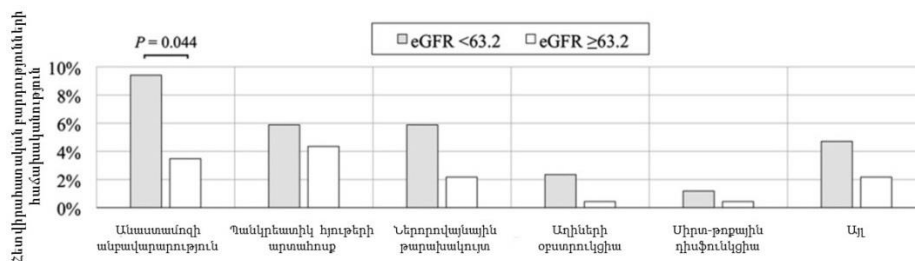
հարաբերությունը (LMR) արտացոլում է օրգանիզմի իմունային համակարգի վիճակն ու ուռուցքային ինտոքսիկացիայի աստիճանը: Լիմֆոցիտներն առանցքային դեր են խաղում հակաքաղցկեղային վարակամերժության ապահովման մեջ, և նրանց քանակի նվազումը բերում է վատ կանխատեսման: Մոնոցիտներն իրենց հերթին նպաստում են քաղցկեղի պրոգրեսիային, իսկ LMR-ի ցածր ցուցանիշը վատ կանխատեսման գործոն է: Տարբեր մեխանիզմների վրա հիմնված այս երկու բորբոքային մարկերների համադրությունը կարող է բերել բավական ճշգրիտ կանխատեսման (նկար 3):

Օրգանի ֆունկցիա

Բոլոր վիրահատություններից առաջ իրականացվող երիկամների ֆունկցիայի գնահատումը թույլ է տալիս որոշել դեղորայքի և ինֆուզիայի օպտիմալ չափաբաժինը: Tanaka et al. վիրահատությունից 2 օր առաջ որոշել են կծիկային ֆիլտրացիայի գործակիցը (estimated glomerular filtration rate – eGFR): Այն հաշվարկվում է կրեատինինի ցուցանիշով, հիվանդի քաշով և սեռով: eGFR-ի ցուցանիշի <63,2ml/min/1,73m² արժեքը բարդությունների կանխատեսման անկախ գործոն է [41]: Մասնավորապես բերանակցման անբավարարություն առավել հաճախ դիտվում է ցածր eGFR-ով պացիենտների մոտ (9,4% ընդդեմ 3,5%-ի), (նկար 4): Գտնում են, որ երիկամների քրոնիկ հիվանդություններով պացիենտների իմուն համակարգը խաթարված է, և նույնիսկ ցիտոկինների բարձր մակարդակի պայմաններում մոնոցիտների և մակրոֆագերի ֆունկցիոնալ կարողությունը նվազում է: Իրենց հերթին Contin et al. կապ են գտել շիճուկում լուծվող CD40-ի և շճային կրեատինինի բարձր մակարդակների միջև, ինչը նման հիվանդների մոտ ենթադրում է հումորալ իմունային պաշտպանության խանգարման մասին [5]: Այսպիսով, գտնում են, որ ցածր eGFR-ով հիվանդների

մոտ հումորալ և բջջային իմունային դիսֆունկցիան կարող է նպաստել հետվիրահատական բարդությունների զարգացմանը: Նշվում է, որ նույնիսկ չափավոր երիկամային խնդիրներ ունեցող պացիենտների մոտ դեղորայքի մետաբոլիզմը, էքսկրեցիան և ջրաէլեկտրոլիտային հաշվեկշիռը խանգարված է: Մրա հետ կապված այտուցները հյուսվածքներում հանգեցնում են վերքի լավացման խանգարման ու ինֆեկցիոն բարդությունների առաջացման [22]:

Թոքային հիվանդության հայտնաբերման համար հաճախ բավարար չեն անամնեստիկ տվյալները, քանի որ հիվանդությունը կարող է լինել քողարկված: Սակայն ուղեկցող հյուսվածքների մշտական հիպօքսիան, քրոնիկ բորբոքային ֆոնը և որպես հետևանք առաջացած օրգանիզմի հյուծումն ուղղակի և անուղղակի բերում են հետվիրահատական բարդությունների ռիսկի մեծացման: Ցանկալի է լայնածավալ միջամտություններից առաջ սպիրոմետրիայի միջոցով գնահատել հիվանդների թոքերի ֆունկցիոնալ վիճակը: Jeong et al., համեմատելով գաստրեկտոմիա տարած պացիենտների սպիրոմետրիայի ցուցանիշները բարդությունների հաճախականության հետ, պարզել են, որ խանգարված շնչառական ֆունկցիայի պայմաններում ($FEV1/FVC < 0,7$) տեղային (29,9% ընդդեմ 18,1%-ի) և համակարգային բարդությունների (8,2% ընդդեմ 2,0%-ի) զարգացման ռիսկը բարձրանում է [15]: Հաճախանում են բերանակցման անբավարարության և վերքի ինֆեկցման դեպքերը: Հեղինակները խորհուրդ են տալիս գաստրեկտոմիայի ենթակա բոլոր պացիենտների մոտ կատարել սպիրոմետրիա և բարձր ռիսկի խմբի հիվանդների մոտ իրականացնել կանխարգելիչ միջոցառումներ՝ նախավիրահատական ռեսպիրատոր ռեաբիլիտացիա, հետվիրահատական թթվածնային հավելում, բուժական սպիրոմետրիա կամ բրոնխոդիլատացնող թերապիա: Նման կանխարգելիչ միջոցառումների արդյունավետությունը պետք է հետազայում գնահատվի պրոսպեկտիվ կլինիկական փորձարկումներում:



Նկար 4. Հետվիրահատական բարդությունների առանձին տարատեսակների հանդիպման հաճախականությունը ըստ eGFR ցուցանիշի

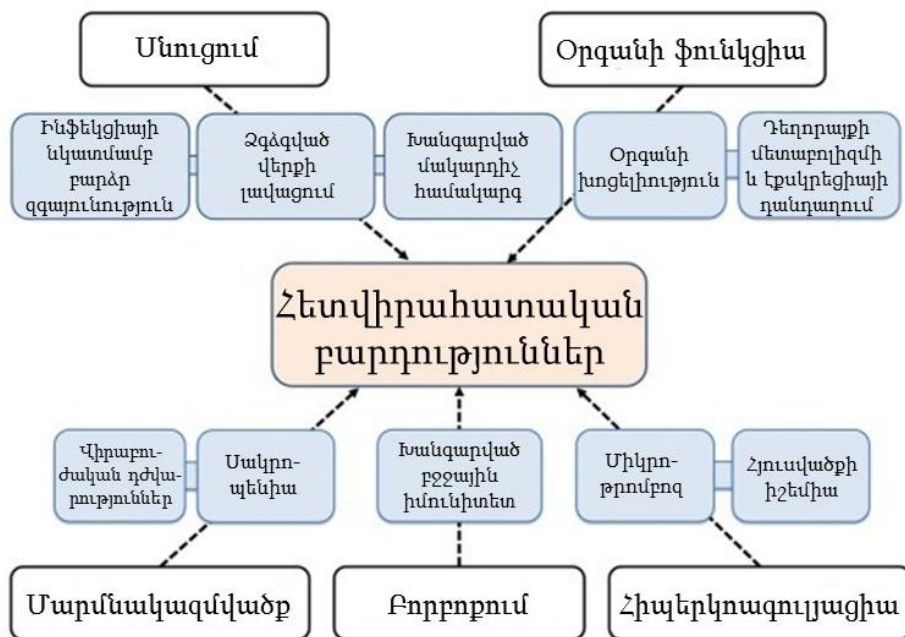
Հիպերկոագուլյացիա

Հիպերկոագուլյացիան բերում է միկրոթրոմբների առաջացման, հյուսվածքների իշեմիայի, վերքի լավացման խանգարման, ինչպես նաև ծանր համակարգային բարդությունների: Ըստ Takashi et al., հիպերֆիբրինոգենեմիան կարճ ապրելիության անկախ պրոգնոստիկ գործոն է [40]: Ըստ նրանց՝ հիպերֆիբրինոգենեմիայի պայմաններում ինտերլեյկին 6-ի, թրոմբոցիտների և ուռուցքային բջիջների փոխգործակցությունը կարող է հանդիսանալ տրիգեր ավշային հանգույցներում մետաստազների զարգացման համար [12]: Ավելին, նշում են, որ ուռուցքի արմատական հեռացումից հետո ֆիբրինոգենի քանակն իջնում է, իսկ ռեցիդիվի դեպքում՝ կրկին բարձրանում:

Ըստ Yang et al. -ի մետա-անալիզի (2018թ.)՝ մինչվիրահատական թրոմբոցիտոգոլ պացիենտների ապրելիության կանխատեսումն անհամեմատ ավելի վատ է, համեմատած նորմալ քանակի թրոմբոցիտներով հիվանդների հետ [47]: Խթանելով ուռուցքային պրոգրեսիան՝ թրոմբոցիտներն անմիջականորեն նպաստում են մետաստազների զարգացմանը: Վերջիններիս զարգացման հիմնական փուլն է բազալ թաղանթով ուռուցքային բջիջների անցումն արյունատար կամ ավշային անոթ (ինտրավազալ): Պաթոլոգիկ TGF- β /Smad և NF- κ B ազդանշանային համակարգերի ակտիվացումը նպաստում է ուռուցքային բջիջների էպիթելիալ-մեզենքիմալ անցմանը (epithelial-mesenchymal transition (EMT) մասնավորապես ի հաշիվ արտադրվող transforming growth factor- β -ի (TGF- β) [23]: Ավելին, Kopp et al. նշում են, որ TGF- β -ը կարող է նվազեցնել NKG2D-ն և ճնշել բնական քիլերների հակաուռուցքային ակտիվությունը [19]:

Վերոնշյալ հեմատոգեն մետաստազավորման մեխանիզմում իր կարևոր դերն ունի նաև ֆիբրինոգենը: Այն խաչաձև միանալուց հետո թողնում է կայուն արգասիք՝ D-դիմեր: Նրա քանակն արյան մեջ ակտիվ ֆիբրինոգոյացման և ֆիբրինոլիզի հետևանքով բարձրանում է: Ներկայումս D-դիմերի մակարդակն օգտագործվում է տարածուն ներանոթային մակարդման (disseminated intravascular coagulation (DIC), թրոմբոէմբոլիկ երևույթների և սրտամկանի ինֆարկտի հայտնաբերման համար: Ըստ որոշ ուսումնասիրությունների՝ արյան մեջ D-դիմերի մակարդակն ունի ուղղակի կոռելյացիա ուռուցքային հիվանդության փուլի և ավշային հանգույցների ախտահարման հետ՝ պայմանավորելով ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշը: Diao et al. ենթադրում են, որ պլազմայում D-դիմերի մակարդակը կարող է օգտակար կլինիկական մարկեր հանդիսանալ չարորակ ուռուցքների մետաստազավորման կանխատեսման համար [6]: Նրանք գրանցել են

կապ D-դիմերի բարձր մակարդակի և հեմատոգեն մետաստազավորման հաճախականության միջև, ընդ որում ROC կորի հիման վրա հատման արժեքը (cut-off value) համարում են նրա 1,5 մգ/մլ ցուցանիշը, իսկ եղանակի կանխատեսման զգայունությունն ու սպեցիֆիկությունը՝ համապատասխանաբար 61,9% և 86,6%: Բարձր D-դիմերով պացիենտների մոտ դիտվում են վաղ ռեցիդիվներ և հետագա բուժման վատ արդյունքներ: Kanda et al. առաջարկում են մակարդեղիության գնահատման բալային սանդղակ՝ հիմնված D-դիմերի և ֆիբրինոգենի ցուցանիշների վրա, որտեղ D-դիմերն ու ֆիբրինոգենը գնահատվում են 0 բալ նորմալ մակարդակի դեպքում, 1 բալ, եթե բարձր են D-դիմերը կամ ֆիբրինոգենը և 2 բալ, եթե երկուսն էլ բարձր են: Ըստ այդ սանդղակի՝ հիվանդների մոտ հետվիրահատական բարդությունները կազմում են 8% 0 բալի դեպքում, 20% 1 բալի և 27% 2 բալի դեպքում [17]:



Նկար 5. Գաստրէկտոմիայից հետո հետվիրահատական բարդությունների զարգացմանը նպաստող հնարավոր գործոնները

Ամփոփում

Այսպիսով, ստամոքսի քաղցկեղի փուլավորումը մինչ օրս իրականացվում է TNM համակարգի միջոցով, որտեղ հաշվի են առնվում

ուռուցքի ներաճի աստիճանը և մետաստազների առկայությունը: Մակայն հաճախ TNM դասակարգմամբ հիվանդության փուլով պացիենտների մոտ գրանցվում են վիրահատական արդյունքների զգալի տարբերություններ, առկա ուռուցքով պայմանավորված բորբոքումով, կոագուլյացիոն գործընթացների տարբերությամբ կամ հիվանդի սնուցման աստիճանով: Այդ գործոնների հնարավոր հարաճումային նշանակության մասին նշվում է ստորև տրված աշխատանքներում (նկար 5): Մակայն մինչ օրս նրանք չունեն լայն կիրառում կլինիկայում, ներառված չեն ուռուցքների TNM դասակարգման մեջ: Մյուս կողմից հարցական են այս գործոնների նախավիրահատական շտկման հնարավորությունները, նման թերապիայի տևողության և հիվանդների մոտակա և հեռակա բուժման արդյունավետությունը: Մինչդեռ հետվիրահատական բարդությունների հետ կապված բարձր ռիսկի խմբի հիվանդների համար անհրաժեշտ է քննարկել հիվանդների նախապատրաստումը մեծ ծավալի վիրահատությունների (համակցված մասնահատումներ, լայնածավալ լիմֆոդիսեկցիա) դեպքում և դրա նպատակահարմարությունը: Վերջապես վիրահատության ծայրահեղ բարձր ռիսկի խմբի հիվանդների համար մշակել այլ բուժական միջոցառումների (պալիատիվ) տարբերակներ:

Ընդունված է 13.02.24

Современные взгляды на предоперационное прогнозирование послеоперационных осложнений у больных раком желудка

Г. В. Арутюнян

Оценка риска является важной проблемой здравоохранения. Несмотря на значительные достижения в хирургических и анестезиологических методах, послеоперационном уходе и интервенционной радиологии при раке желудка, гастрэктомия по-прежнему имеет высокий риск серьезных послеоперационных осложнений. Система стадирования опухоль–узел–метастаз (TNM) считается золотым стандартом для прогнозирования риска будущего рецидива или неблагоприятного исхода. Однако она не учитывает факторы, которые могут повлиять на общее течение заболевания пациента, такие как возраст, общее состояние здоровья или другие сопутствующие болезни. Многие исследования выявили факторы, которые предсказывают послеоперационные осложнения, включая показатели конституции тела, питания, воспаления, функции органов и гиперкоагуляции. Существуют различные соотношения клеток крови, которые, по-видимому, влияют на прогноз у пациентов с резецированным раком желудка. В этом обзоре суммирована взаимосвязь между рядом факторов, связанных с пациентом и послеоперационными осложнениями у больных, перенесших резекцию по поводу рака желудка.

Current Status of Preoperative Prediction of Postoperative Complications in Patients with Gastric Cancer

G. V. Harutyunyan

Risk assessment is an important healthcare issue. Despite remarkable advances in surgical and anesthesiologic techniques, postoperative care, and interventional radiology associated with gastric cancer, gastrectomy still has a high risk of serious postoperative complications. The tumor-node-metastasis (TNM) staging system is considered the gold standard for predicting the risk of future relapse or death. However, it does not consider factors that can affect a patient's overall health such as age, overall health status, or other comorbid conditions. Many studies have identified factors that predict postoperative complications, including indicators based on body constitution, nutrition, inflammation, organ function and hypercoagulation. Various blood cell ratios exist which seem to have an impact on prognosis for resected gastric cancer patients. This review summarizes the association between several patient-related factors and postoperative complications in patients undergoing resection for gastric cancer.

Գրականություն

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel RL., Torre LA., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.*, 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Brenner D., Blaser H., Mak TW. Regulation of tumour necrosis factor signalling: live or let die. *Nat Rev Immunol.*, 2015 Jun;15(6):362-74. doi: 10.1038/nri3834.
3. Chang Y., An H., Xu L., Zhu Y., Yang Y., Lin Z., Xu J. Systemic inflammation score predicts postoperative prognosis of patients with clear-cell renal cell carcinoma. *Br J Cancer*, 2015 Aug 11;113(4):626-33. doi: 10.1038/bjc.2015.241.
4. Chen HN., Chen XZ., Zhang WH., Yang K., Chen XL., Zhang B., Chen ZX., Chen JP., Zhou ZG., Hu JK. The Impact of Body Mass Index on the Surgical Outcomes of Patients With Gastric Cancer: A 10-Year, Single-Institution Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(42):e1769. doi: 10.1097/MD.0000000000001769.
5. Contin C., Pitard V., Delmas Y., Pelletier N., Defrance T., Moreau JF., Merville P., Déchanet-Merville J. Potential role of soluble CD40 in the humoral immune response impairment of uraemic patients. *Immunology*, 2003 Sep;110(1):131-40. doi: 10.1046/j.1365-2567.2003.01716.x.
6. Diao D., Wang Z., Cheng Y., Zhang H., Guo Q., Song Y., Zhu K., Li K., Liu D., Dang C. D-dimer: not just an indicator of venous thrombosis but a predictor of asymptomatic hematogenous metastasis in gastric cancer patients. *PLoS One*. 2014 Jul 1;9(7):e101125. doi: 10.1371/journal.pone.0101125.
7. Eriksen AC., Sørensen FB., Lindebjerg J., Hager H., dePont Christensen R., Kjær-Frifeldt S., Hansen TF. The Prognostic Value of Tumor-Infiltrating lymphocytes in Stage II Colon Cancer. A Nationwide Population-Based Study. *Transl Oncol.*, 2018 Aug;11(4):979-987. doi: 10.1016/j.tranon.2018.03.008.
8. Feng F., Zheng G., Wang Q., Liu S., Liu Z., Xu G., Wang F., Guo M., Lian X., Zhang H. Low lymphocyte count and high monocyte count predicts poor prognosis of gastric cancer. *BMC Gastroenterol.*, 2018 Oct 11;18(1):148. doi: 10.1186/s12876-018-0877-9.
9. Fu XL., Duan W., Su CY., Mao FY., Lv YP., Teng YS., Yu PW., Zhuang Y., Zhao YL. Interleukin 6 induces M2 macrophage differentiation by STAT3 activation that

- correlates with gastric cancer progression. *Cancer Immunol Immunother.*, 2017 Dec;66(12):1597-1608. doi: 10.1007/s00262-017-2052-5.
10. *Gabrilovich DI., Nagaraj S.* Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2009 Mar;9(3):162-74. doi: 10.1038/nri2506.
 11. *Harrison L., Blackwell K.* Hypoxia and anemia: factors in decreased sensitivity to radiation therapy and chemotherapy? *Oncologist.*, 2004;9 Suppl 5:31-40. doi: 10.1634/theoncologist.9-90005-31.
 12. *Hu C., Chen R., Chen W., Pang W., Xue X., Zhu G., Shen X.* Thrombocytosis is a significant indicator of hypercoagulability, prognosis and recurrence in gastric cancer. *Exp Ther Med.*, 2014 Jul;8(1):125-132. doi: 10.3892/etm.2014.1699.
 13. *Iida T., Iwahashi M., Katsuda M., Ishida K., Nakamori M., Nakamura M., Naka T., Ojima T., Ueda K., Hayata K., Nakamura Y., Yamaue H.* Tumor-infiltrating CD4⁺ Th17 cells produce IL-17 in tumor microenvironment and promote tumor progression in human gastric cancer. *Oncol Rep.*, 2011 May;25(5):1271-7. doi: 10.3892/or.2011.1201.
 14. *Inaoka K., Kanda M., Uda H., Tanaka Y., Tanaka C., Kobayashi D., Takami H., Iwata N., Hayashi M., Niwa Y., Yamada S., Fujii T., Sugimoto H., Murotani K., Fujiwara M., Koderia Y.* Clinical utility of the platelet-lymphocyte ratio as a predictor of postoperative complications after radical gastrectomy for clinical T2-4 gastric cancer. *World J Gastroenterol.*, 2017 Apr 14;23(14):2519-2526. doi: 10.3748/wjg.v23.i14.2519.
 15. *Jeong O., Ryu SY., Park YK.* The value of preoperative lung spirometry test for predicting the operative risk in patients undergoing gastric cancer surgery. *J Korean Surg Soc.*, 2013 Jan;84(1):18-26. doi: 10.4174/jkss.2013.84.1.18.
 16. *Kanda M., Ito S., Mochizuki Y., Teramoto H., Ishigure K., Murai T., Asada T., Ishiyama A., Matsushita H., Tanaka C., Kobayashi D., Fujiwara M., Murotani K., Koderia Y.* Multi-institutional analysis of the prognostic significance of postoperative complications after curative resection for gastric cancer. *Cancer Med.*, 2019 Sep;8(11):5194-5201. doi: 10.1002/cam4.2439.
 17. *Kanda M., Tanaka C., Kobayashi D., Mizuno A., Tanaka Y., Takami H., Iwata N., Hayashi M., Niwa Y., Yamada S., Fujii T., Sugimoto H., Murotani K., Fujiwara M., Koderia Y.* Proposal of the Coagulation Score as a Predictor for Short-Term and Long-Term Outcomes of Patients with Resectable Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol.*, 2017 Feb;24(2):502-509. doi: 10.1245/s10434-016-5544-1.
 18. *Kanda M.* Preoperative predictors of postoperative complications after gastric cancer resection. *Surg Today*, 2020 Jan;50(1):3-11. doi: 10.1007/s00595-019-01877-8.
 19. *Kopp HG., Placke T., Salih HR.* Platelet-derived transforming growth factor-beta down-regulates NKG2D thereby inhibiting natural killer cell antitumor reactivity. *Cancer Res.*, 2009 Oct 1;69(19):7775-83. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2123.
 20. *Kunisaki C., Makino H., Takagawa R., Sato K., Kawamata M., Kanazawa A., Yamamoto N., Nagano Y., Fujii S., Ono HA., Akiyama H., Shimada H.* Predictive factors for surgical complications of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for gastric cancer. *Surg Endosc.*, 2009 Sep;23(9):2085-93. doi: 10.1007/s00464-008-0247-8.
 21. *Kuroda D., Sawayama H., Kurashige J., Iwatsuki M., Eto T., Tokunaga R., Kitano Y., Yamamura K., Ouchi M., Nakamura K., Baba Y., Sakamoto Y., Yamashita Y., Yoshida N., Chikamoto A., Baba H.* Controlling Nutritional Status (CONUT) score is a prognostic marker for gastric cancer patients after curative resection. *Gastric Cancer*, 2018 Mar;21(2):204-212. doi: 10.1007/s10120-017-0744-3.
 22. *Labaf A., Grzymala-Lubanski B., Sjalander A., Svensson PJ., Stagmo M.* Glomerular filtration rate and association to stroke, major bleeding, and death in patients with mechanical heart valve prosthesis. *Am Heart J.*, 2015 Sep;170(3):559-65. doi: 10.1016/j.ahj.2015.06.016.
 23. *Labelle M., Begum S., Hynes RO.* Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis. *Cancer Cell*, 2011 Nov 15;20(5):576-90. doi: 10.1016/j.ccr.2011.09.009.
 24. *Lee JY., Kim HI., Kim YN., Hong JH., Alshomimi S., An JY., Cheong JH., Hyung WJ., Noh SH., Kim CB.* Clinical Significance of the Prognostic Nutritional Index for Predicting Short- and Long-Term Surgical Outcomes After Gastrectomy: A

- Retrospective Analysis of 7781 Gastric Cancer Patients. *Medicine* (Baltimore), 2016 May;95(18):e3539. doi: 10.1097/MD.0000000000003539.
25. *Leo C., Giaccia AJ., Denko NC.* The hypoxic tumor microenvironment and gene expression. *Semin Radiat Oncol.*, 2004 Jul;14(3):207-14. doi: 10.1016/j.semradonc.2004.04.007.
26. *Liu H., Yang XC., Liu DC., Tong C., Wen W., Chen RH.* Clinical significance of the controlling nutritional status (CONUT) score in gastric cancer patients: A meta-analysis of 9,764 participants. *Front Nutr.*, 2023 Apr 11;10:1156006. doi: 10.3389/fnut.2023.1156006.
27. *Ma ES., Wang ZX., Zhu MQ., Zhao J.* Immune evasion mechanisms and therapeutic strategies in gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol.*, 2022 Jan 15;14(1):216-229. doi: 10.4251/wjgo.v14.i1.216.
28. *Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F.* Cancer-related inflammation. *Nature*, 2008 Jul 24;454(7203):436-44. doi: 10.1038/nature07205.
29. *Mohri Y., Tanaka K., Toiyama Y., Ohi M., Yasuda H., Inoue Y., Kusunoki M.* Impact of Preoperative Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Postoperative Infectious Complications on Survival After Curative Gastrectomy for Gastric Cancer: A Single Institutional Cohort Study. *Medicine* (Baltimore), 2016 Mar;95(11):e3125. doi: 10.1097/MD.0000000000003125.
30. *Petty AJ., Yang Y.* Tumor-associated macrophages: implications in cancer immunotherapy. *Immunotherapy*. 2017 Mar;9(3):289-302. doi: 10.2217/imt-2016-0135.
31. *Qin WH, Yang ZS, Li M, Chen Y, Zhao XF, Qin YY, Song JQ, Wang BB, Yuan B, Cui XL, Shen F, He J, Bi YF, Ning G, Fu J, Wang HY.* High Serum Levels of Cholesterol Increase Antitumor Functions of Nature Killer Cells and Reduce Growth of Liver Tumors in Mice. *Gastroenterology*, 2020 May;158(6):1713-1727. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.028.
32. *Quigley DA., Kristensen V.* Predicting prognosis and therapeutic response from interactions between lymphocytes and tumor cells. *Mol Oncol.*, 2015 Dec;9(10):2054-62. doi: 10.1016/j.molonc.2015.10.003. Epub 2015 Oct 23.
33. *Reis TG, Silva RAWPD, Nascimento EDS, Bessa J Júnior, Oliveira MC, Fava AS, Lehn CN.* Early postoperative serum albumin levels as predictors of surgical outcomes in head and neck squamous cell carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol.*, 2022 Nov-Dec;88 Suppl 1(Suppl 1):S48-S56. doi: 10.1016/j.bjorl.2021.03.004.
34. *Rosales C.* Neutrophil: A Cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types? *Front Physiol.*, 2018 Feb 20;9:113. doi: 10.3389/fphys.2018.00113.
35. *Ryo S., Kanda M., Ito S., Mochizuki Y., Teramoto H., Ishigure K., Murai T., Asada T., Ishiyama A., Matsushita H., Tanaka C., Kobayashi D., Fujiwara M., Murotani K., Kadera Y.* The Controlling Nutritional Status Score Serves as a Predictor of Short- and Long-Term Outcomes for Patients with Stage 2 or 3 Gastric Cancer: Analysis of a Multi-institutional Data Set. *Ann Surg Oncol.*, 2019 Feb;26(2):456-464. doi: 10.1245/s10434-018-07121-w.
36. *Saroha S., Uzzo RG., Plimack ER., Ruth K., Al-Saleem T.* Lymphopenia is an independent predictor of inferior outcome in clear cell renal carcinoma. *J Urol.*, 2013 Feb;189(2):454-61. doi: 10.1016/j.juro.2012.09.166.
37. *Sasahara M., Kanda M., Ito S., Mochizuki Y., Teramoto H., Ishigure K., Murai T., Asada T., Ishiyama A., Matsushita H., Tanaka C., Kobayashi D., Fujiwara M., Murotani K., Kadera Y.* The Preoperative Prognostic Nutritional Index Predicts Short-Term and Long-Term Outcomes of Patients with Stage II/III Gastric Cancer: Analysis of a Multi-Institution Dataset. *Dig Surg.*, 2020;37(2):135-144. doi: 10.1159/000497454.
38. *Sawa-Wejksza K, Kandefer-Szerszeń M.* Tumor-Associated Macrophages as Target for Antitumor Therapy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2018 Apr;66(2):97-111. doi: 10.1007/s00005-017-0480-8.
39. *Spicer JD., McDonald B., Cools-Lartigue JJ., Chow SC., Giannias B., Kubes P., Ferri LE.* Neutrophils promote liver metastasis via Mac-1-mediated interactions with circulating tumor cells. *Cancer Res.*, 2012 Aug 15;72(16):3919-27. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2393.

40. Suzuki T., Shimada H., Nanami T., Oshima Y., Yajima S., Ito M., Washizawa N., Kaneko H. Hyperfibrinogenemia is associated with inflammatory mediators and poor prognosis in patients with gastric cancer. *Surg Today*, 2016 Dec;46(12):1394-1401. doi: 10.1007/s00595-016-1339-z.
41. Tanaka Y., Kanda M., Tanaka C., Kobayashi D., Mizuno A., Iwata N., Hayashi M., Niwa Y., Takami H., Yamada S., Fujii T., Nakayama G., Sugimoto H., Fujiwara M., Koderu Y. Usefulness of preoperative estimated glomerular filtration rate to predict complications after curative gastrectomy in patients with clinical T2-4 gastric cancer. *Gastric Cancer*, 2017 Jul;20(4):736-743. doi: 10.1007/s10120-016-0657-6.
42. Tsujinaka T., Sasako M., Yamamoto S., Sano T., Kurokawa Y., Nashimoto A., Kurita A., Katai H., Shimizu T., Furukawa H., Inoue S., Hiratsuka M., Kinoshita T., Arai K., Yamamura Y. Gastric Cancer Surgery Study Group of Japan Clinical Oncology Group. Influence of overweight on surgical complications for gastric cancer: results from a randomized control trial comparing D2 and extended para-aortic D3 lymphadenectomy (JCOG9501). *Ann Surg Oncol.*, 2007 Feb;14(2):355-61. doi: 10.1245/s10434-006-9209-3.
43. Van Cutsem E., Sagaert X., Topal B., Haustermans K., Prenen H. Gastric cancer. *Lancet*, 2016 Nov 26;388(10060):2654-2664. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30354-3.
44. Wang SC., Chou JF., Strong VE., Brennan MF., Capanu M., Coit DG. Pretreatment Neutrophil to Lymphocyte Ratio Independently Predicts Disease-specific Survival in Resectable Gastroesophageal Junction and Gastric Adenocarcinoma. *Ann Surg.*, 2016 Feb;263(2):292-7. doi: 10.1097/SLA.0000000000001189.
45. Wang Z., Xing Y., Liu F., Yu M., Wang H., Chen H., Huang J. Laparoscopic surgery for gastric cancer in patients with high body mass index. *Ann Laparosc Endosc Surg.*, 2016;1:19. doi: 10.21037/ales.2016.10.02
46. Xuechao Liu, Qiu H., Huang Y., Xu D., Li W., Li Y., Chen Y., Zhou Z., Sun X. Impact of preoperative anemia on outcomes in patients undergoing curative resection for gastric cancer: a single-institution retrospective analysis of 2163 Chinese patients. *Cancer Med.*, 2018 Feb;7(2):360-369. doi: 10.1002/cam4.1309.
47. Yang C., Jiang H., Huang S., Hong H., Huang X., Wang X., Liao W., Wang X., Chen X., Jiang L. The prognostic role of pretreatment thrombocytosis in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2018 Aug;97(31):e11763. doi: 10.1097/MD.00000000000011763.
48. Yang L., Zhang Y. Tumor-associated macrophages: from basic research to clinical application. *J Hematol Oncol.*, 2017 Feb 28;10(1):58. doi: 10.1186/s13045-017-0430-2.
49. Zheng ZF., Lu J., Xie JW., Wang JB., Lin JX., Chen QY., Cao LL., Lin M., Tu RH., Zheng CH., Huang CM., Li P. Preoperative skeletal muscle index vs the controlling nutritional status score: Which is a better objective predictor of long-term survival for gastric cancer patients after radical gastrectomy? *Cancer Med.*, 2018 Aug;7(8):3537-3547. doi: 10.1002/cam4.1548.
50. Zhou P., Li B., Liu B., Chen T., Xiao J. Prognostic role of serum total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol in cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta.*, 2018 Feb;477:94-104. doi: 10.1016/j.cca.2017.11.039.

ՀՏԴ 616.33-089

DOI:10.54503/0514-7484-2024-64.3-83

**Ստամոքսի լապարասկոպիկ երկայնակի մասնահատման
մոտակա և հեռավոր բարդությունները .
Ժամանակակից պատկերացումներ**

Ս. Ս. Շահբազյան^{1,2}

*¹Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան,
0025, Երևան, Կոռյունի փ. ,2*

*²«Շենգավիթ» բժշկական կենտրոն
0006, Երևան, Մանանդյան փող., 9*

Բանալի բառեր. արյունահոսություն և արտահոսք ծայրատից, ստամոքսա-
աղիքային բերանակցման անանցանելիությունը, լեղաքա-
րային հիվանդություն

ՆԱԽԱԲԱՆ: Բարիատրիկ հիվանդի վիրահատական միջամտու-
թյան անցանկալի հետևանքների հաղթահարումը բավականին բարդ
խնդիր է, քանզի գիրության հետ կապակցված հիվանդությունները
կլինիկորեն դրսևորվում են միայն տարիների ընթացքում: Չնայած
շատ դեպքերում ժամանակակից տեխնոլոգիաները թույլ են տալիս
նվազեցնել այդ բարդությունների հաճախականությունը, այնուհան-
դերձ վերջիններիս դեմ պայքարի հստակ ռազմավարություն մինչ օրս
գոյություն չունի: Այս առումով հետվիրահատական վաղ և ուշ շրջան-
ների բարդություններից գերծ ընթացքը ցանկալի արդյունքի ձեռքբե-
րումն ու ամրապնդումն ապահովող գործոններից է:

Գրականության տվյալ ակնարկը ստամոքսի երկայնակի մաս-
նահատման առավել հաճախ հանդիպող բարդությունների ուսումնա-
սիրության միջազգային փորձի ամփոփ վերլուծություն է: Ուսումնա-
սիրության աղբյուրներն ընտրվել են՝ հաշվի առնելով ակնարկի
թեմայի համապատասխանությունը ստամոքսի լապարասկոպիկ եր-
կայնակի մասնահատման (ՍԼԵՄ) բարդություններին վերաբերող
ժամանակակից պատկերացումներին:

Մոտակա բարդություններ

Բարիատրիկ վիրահատական միջամտության մոտակա բարդու-
թյուններից հիմնականում հանդիպում է հետևյալ եռյակը՝ արյունա-
հոսություն, ստամոքսաաղիքային բերանակցման (ՍԱԲ) ոչ լիարժե-
քություն և անանցանելիություն: ՍԱԲ-ի արյունահոսությունը և ոչ

լիարժեքությունը դրսևորվում են մինչև հիվանդի դուրսգրումը, մինչդեռ ՍԱԲ -ի անանցանելիության նշաններն արտահայտվում են համեմատաբար ավելի ուշ ժամկետներում [47]:

Արյունահոսություն և արտահոսք ծայրատից

ԱՄՆ-ում տարեկան կատարվում է ավելի քան 100,000 ՍԼԵՄ: Չնայած տեխնոլոգիական առաջընթացին՝ հետվիրահատական արյունահոսությունը և ծայրատից արտահոսքն այս միջամտությունների ամենահաճախ հանդիպող բարդություններից են [6]:

Kheirvari M. և այլոց կլինիկական հետազոտությունները նույնպես փաստում են, որ ՍԼԵՄ-ից հետո ամենատարածված բարդությունները արյունահոսությունն ու արտահոսքն են [32]: Ի դեպ, արյունահոսությունը կարող է առաջանալ նաև վիրահատության ընթացքում և կարող է լինել ներլուսանցքային կամ ներորովայնային [54]: Ընդ որում վաղ հետվիրահատական շրջանի կլինիկական ցուցանիշների մշտադիտարկումը ցույց է տվել, որ արյունահոսության մասին փաստում են հետվիրահատական շրջանում հեմոգլոբինի և սրտի կծկումների հաճախության ցուցանիշները [33], առավել քան արյան սիստոլիկ ճնշման կամ այլ կլինիկական բնութագրերը [15]:

Հարկ է նշել, որ վիրահատությունից հետո արյունահոսության բարդություններին վերաբերող բացահայտումները պարադոքսալ են, մասնավորապես մեծահասակների տարիքի և արյունահոսության հավանականության միջև կապի առումով [45,54]: Որոշ հետազոտություններ ցույց են տվել, որ մեծահասակների մոտ արյունահոսության հանդիպման հաճախականությունն էականորեն ավելի բարձր է, քան երիտասարդների հսկողական խմբում: Nevo և այլոց ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ ՍԼԵՄ տարած 65 տարեկան և ավելի բարձր տարիքի հիվանդների 3%-ի մոտ ախտորոշվել է հետվիրահատական արյունահոսություն՝ երիտասարդ հիվանդների 1,5%-ի համեմատությամբ (p -արժեքը $< 0,562$), [44]: Համաձայն մեկ այլ ուսումնասիրության՝ վիրահատությունից հետո արյունահոսության կլինիկական ապացույցների հարաբերակցությունը 60-ից բարձր հիվանդների և 40 տարեկանից ցածր հսկողական խմբի միջև եղել է 2:1 [9]: Ի հակադրություն, Dorman-ը և այլք հրապարակել են տվյալներ, որոնց համաձայն՝ ՍԼԵՄ ենթարկված 60 տարեկանից բարձր հիվանդների 2%-ը (1-ը 52-ից) ունեցել է արյունահոսության կլինիկական նշաններ՝ երիտասարդ խմբի 1,9%-ի համեմատությամբ (2-ը 104-ից), [20]:

2005-ից 2019 թվականներն ընկած ժամանակահատվածում կատարվել է ՍԼԵՄ ենթարկված հիվանդների ռետրոսպեկտիվ կոհորտային վերլուծություն: Հիվանդների դեմոգրաֆիկ ցուցանիշները, համակցված հիվանդությունները և ընթացակարգի մանրամասները, նե-

բաղալ սարքավորումների տեսակը, ամրակների տեսակը և բարձրությունը, մետաղական կարի լրացուցիչ ամրացումը և կլիպավորումը, համեմատվել են՝ օգտագործելով բազմակի լոգիստիկ ռեգրեսիա՝ համակցված հետվիրահատական բարդությունների (արյան փոխներարկում, արյունահոսություն և մետաղական կարի արտահոսք) համար: Հետվիրահատական արյունահոսության փաստը արձանագրվել է կատարված արյան փոխներարկման ցուցանիշներով և/կամ կրկնակի վիրահատության պահանջով: Ծայրատից արտահոսքը հաստատվել է ռադիոգրաֆիկ եղանակով:

Փորձ է արվել նվազեցնել սուր ներվիրահատական արյունահոսության հավանականությունը՝ հաշվարկելով վերջինիս առաջացման ռիսկը [3]: 2021 թվականի հունվարի 1-ից 2021 թվականի դեկտեմբերի 31-ն ընկած ժամանակահատվածում հսկվել է առաջնային ՍԼԵՄ-ով 175 հիվանդ: Վերջիններիս մոտ հետազոտվել են այնպիսի ուղեկցող հիվանդություններ, ինչպիսիք են՝ գերճնշումը, շաքարախտը և քնի ապնոէն: Ստամոքսաաղիքային վերին հատվածի արյունահոսություն ախտորոշմամբ կամ արյան փոխներարկման ցուցումով՝ արյան սուր կորստով հիվանդները, որոնք վերադարձել են վիրահատարան կամ նորից ընդունվել են դուրս գրվելուց հետո 30 օրվա ընթացքում: Կրկին կատարված հետազոտության արդյունքում չեն պարզաբանվել արյունահոսության կանխարգելման հավանականությունը և հնարավորությունը:

Eujin Yeo-ն առաջարկում է օգտագործել ավելի կարճ փակ ամրակներ՝ մետաղական կարի հատվածում ստամոքսի հյուսվածքի վրա ավելի բարձր ճնշում գործադրելու համար, որը նվազեցնում է ներվիրահատական արյունահոսության վտանգը ՍԼԵՄ-ի ժամանակ [23]:

Երկար մետաղական կարի պատճառով արտահոսքը ամենատարածված բարդությունն է (1%-ից պակաս դեպքերում): Արտահոսքի ուղղակի նշանը կոնտրաստի հայտնաբերումն է որովայնի խոռոչում, սակայն որոշ դեպքերում այն կարող է աննկատ մնալ արագ տեղաշարժի հետևանքով:

Enas A. Azab-ի ուսումնասիրության մեջ ուղիղ արտահոսք հայտնաբերվել է հիվանդի մոտ, երբ պերօրալ ընդունված կոնտրաստը նկատվել է հարակից վարակված հեմատոմայի մեջ, և արտահոսքը տեղի է ունեցել մետաղական կարի վերին մասում՝ ստամոքս-կերակրափողային անցման շրջանում [21]: Մա համընկնում է բազմաթիվ ուսումնասիրությունների հետ, որոնք փաստում են, որ կուտակումն ավելի հաճախակի տեղի է ունենում ստամոքս-կերակրափողային անցման (1,5%), քան թե մետաղական կարի դիստալ հատվածում 0,5% [13, 37, 48]:

Արտահոսքի անուղղակի նշանը վիրահատված հատվածի հարևանությամբ գազի պղպջակների և հեղուկի կուտակումների առկայությունն է: Գազի պղպջակները սովորաբար հայտնաբերվում են ոչ ուշ, քան առաջին 5-7 օրվա ընթացքում: Ուսումնասիրության ընթացքում երկու հիվանդի մոտ հեղուկի կուտակում է արձանագրվել ենթաստոծանային տարածությունում: Chivot-ը և այլք վաղ արտահոսքը բացատրում են տեխնիկական սխալներով, մինչդեռ ավելի ուշ (5-7 օրվա ընթացքում) արտահոսքի պատճառը վերքի երկրորդային ձգման հետևանքով առաջացած իշեմիան է, և երկու դեպքում էլ ներլուսանցքային ճնշումը գերազանցում է հյուսվածքների և կարի լիարժեքությունը, որոնք հանգեցնում են արտահոսքի [13]: Արտաքին արյունահոսություն կլինիկորեն կասկածվում է, երբ սկսում է դիտվել հեմոգլոբինի մակարդակի նվազում, կամ ի հայտ են գալիս տախիկարդիայի կամ հիպոթենզիայի նշաններ: Արտալուսանցքային արյունահոսության ընդհանուր աղբյուրները ներառում են ստամոքսի ծայրատի կարը, փայծաղը, լյարդը կամ որովայնի պատը տրոակարի մուտքի տեղում [35]: Մեկ այլ ուսումնասիրությամբ երկու հիվանդի մոտ կլինիկական պատկերի և գործիքային՝ ՀՇ հետազոտության հիման վրա ախտորոշվել են սուր արյունահոսություն և ենթաստոծանային տարածության մեջ ազատ ներորովայնային հեղուկի աճող քանակություն՝ թույլ մթազնումով՝ ՀՇ հետազոտության ժամանակ, որոնցից մեկում հայտնաբերվել է փայծաղի վերին բևեռի հեմատոմա, բայց արյունահոսության ճշգրիտ վայրը հնարավոր չի եղել հայտնաբերել ՀՇ հետազոտությամբ: Հիվանդների վարման եղանակը պահպանողական էր, հիվանդը ստացել է էրիտրոցիտար զանգված, և կրկին լապարասկոպիկ հետազոտության կարիք չի առաջացել: Մեկ հիվանդի մոտ տեղայնացված ներկարային հեմատոմայով մետաղական կարի միջնամասում՝ առանց ազատ ներորովայնային հեղուկի, հեմատոման ներծծվել է, և ՀՇ խտությունը նվազել է: Մեկ այլ հիվանդի մոտ հայտնաբերվել է ենթամաշկային տեղակայման խոշոր հարփայծաղային հեմատոմա, և 8 հիվանդի մոտ որովայնի առաջային պատի հեմատոման տրոակարի մուտքի տեղում հայտնաբերվել է որպես որովայնի ուղիղ մկանի բուռնոցի հետ կապված ոչ հստակ տարասեռ խտության գոյացություն: Փայծաղի ինֆարկտը հայտնաբերվել է 18 դեպքերում և դրսևորվել է որպես ոչ հստակ սահմաններով ծայրամասային հիպոդենսային տարածք փայծաղի վերին բևեռում, որոշ դեպքերում ինֆարկտի տարածքին կից հեղուկի նվազագույն հարփայծաղային եզրով [58]: Ըստ Hassan և այլոց՝ փայծաղի ինֆարկտը կարող է բացատրվել փայծաղի ծայրամասային զարկերակների ճյուղերի վնասվածքով կամ խցանմամբ, երբ վիրաբույժը ստամոքսի մեծ

կորության հատվածում կոագուլացնում է փայծաղին մոտ գտնվող ստամոքսի կարճ անոթները [29]:

Choi YY, Bae J, Hur KY-ի և այլոց կողմից կատարվել է մետավերլուծություն, որը ներառում էր երկու ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություն և մետադական կարի լրացուցիչ ամրացման արդյունավետությունը գրանցող վեց կոհորտային հետազոտություններ [14]: Արդյունքները ցույց տվեցին, որ մետադական կարի լրացուցիչ կարումը կարող է նվազեցնել արտահոսքի հաճախականությունը, բայց կարող է մեծացնել ՍԼԵՄ-ից հետո արյունահոսության վտանգը, թեև վերջինիս փաստարկները հավաստի չէին: Քանի որ ՍԼԵՄ-ի ընթացքում հիմնական կարի վերամշակումն իրականացնելու վերաբերյալ որոշումը մնում է վիճելի, որոշվել է կատարել 25 մետավերլուծություն՝ բարիատրիկ վիրաբույժներին որոշակի ապացույցներ տրամադրելու նպատակով:

Հաշվի առնելով, որ ՍԼԵՄ-ի հիմնական կարի գիծը երկար է և մոտ է ստամոքսի փոքր կորության արյան մատակարարմանը, այն հակված է հետվիրահատական արյունահոսության հատկապես կետորոլակի, հեպարինի օգտագործման և հիպերտոնիայի, երիկամային անբավարարության դեպքում [31]: Sroka-ն և այլք պարզել են, որ հիմնական կարի գծի վերացումը նվազագույնի է հասցնում հեմոռագիկ բարդությունները [53], մինչդեռ Dapri-ի և ուրիշների կողմից կատարված ուսումնասիրության մեջ այս առավելությունների վերաբերյալ էական ապացույցներ չեն հայտնաբերվել [16]: Ծայրատի արտահոսքի առումով արյան մատակարարման խախտումը, բարձր ներլուսանցքային ճնշումը, թնի ձևն ու ֆունկցիոնալությունը և կարիչի տեխնիկական թերությունը կարող են նպաստել դրա առաջացմանը: Aggarwal-ը և այլք ցույց տվեցին, որ ՍԼԵՄ-ի ժամանակ մետադական կարի լրացուցիչ կարումը կարող է հանգեցնել արտահոսքի նվազեցման [4]: Այդուամենայնիվ, Musella-ն և այլք եզրակացրին, որ ծայրատի լրացուցիչ կարումը չի կանխում ֆիստուլայի ձևավորումը [41]:

Միակենտրոն ռանդոմիզացված ուսումնասիրություն է իրականացվել Taha O-ի, Abdelaal M-ի և այլոց կողմից՝ ստուգելու ՍԼԵՄ-ի ընթացքում հիմնական կարի լրացուցիչ ամրացման արդյունավետությունը՝ սուր արյունահոսությունն ու արտահոսքը կանխելու նպատակով: Հիվանդները պատահականության սկզբունքով բաժանվել են երկու խմբի, 200 հիվանդ ենթարկվել է ՍԼԵՄ-ի՝ առանց մետադական կարի ամրացման, իսկ 200 հիվանդ՝ ստամոքսի ծայրատի մետադյա կարի լրացուցիչ կարման միջոցով: Բոլոր հիվանդները հսկվել են 1 տարի: Վիճակագրական վերլուծության համար հեռանկարային հավաքագրված տվյալները ներառում էին դեմոգրաֆիկ ցուցանիշների,

ՄՁ3, նախալիքահատական համակցված հիվանդությունների, վիրահատության տևողության, բարդությունների և մահճակալ օրերին վերաբերող տվյալներ: Ստամոքսի ծայրատի մետաղական կարի արյունահոսության մակարդակը զգալիորեն ցածր է եղել այն հիվանդների մոտ, ովքեր ՍԼԵՄ-ի ժամանակ ենթարկվել են ծայրատի մետաղյա կարի լրացուցիչ կարման ($p < 0,05$): Հեղինակները եկել են այն եզրակացության, որ ՍԼԵՄ-ի ժամանակ մետաղական կարի վերամշակումը ոչ ծավալուն և հեշտ մեթոդ է՝ հետվիրահատական արյունահոսության հաճախականությունն ու ծանրությունը նվազեցնելու նպատակով: Այնուամենայնիվ, դա ժամանակատար է և պետք է իրականացվի փորձառու վիրաբույժների կողմից, մասնավորապես «սերոսերոտոմիայի» կարի հետևանքով առաջացող բարդություններից խուսափելու նպատակով [56]:

ՍԱԲ-ի անանցանելիությունը բարիատրիկ վիրահատությանը հատուկ բարդություն է, որի պատճառն ի սկզբանե բնորոշ է հենց ստամոքսի շրջանցման տեխնիկային: Ստեղծվող բերանակցման մեծ տրամաչափը կիտչընդոտի մարմնի զանգվածի արագ նվազեցումը՝ ի հաշիվ սննդի գերքանակի ընդունման:

Այս բարդությունը կարելի է դիտարկել ժամանակային առումով 2 տարբերակով՝ վաղ և ուշ: Վաղ անանցանելիությունը, որպես կանոն, առաջանում է բերանակցման այտուցի (անաստոմոզիտ), հեմատոմայի, բերանակցման ժամանակ բարակ աղիքի հատվածի «նեղ» անաստոմոզի մեջ ոլորման հետևանքով: Հետվիրահատական ուշ շրջանում հիվանդների 3-27%-ի մոտ բերանակցման սպիի նեղացումը կարող է առաջանալ խոցի կամ համառ անաստոմոզիտի պատճառով: Այս իրավիճակում օգտագործվում է «ՍԱԲ նեղացում» տերմինը [2, 34]:

Բարիատրիկ վիրահատությունից հետո գրեթե բոլոր հիվանդներն առաջին տարվա ընթացքում ունենում են տարբեր աստիճանի արտահայտված դիսֆագիա, սրտխառնոց և փսխում: Սակայն շատ դեպքերում այս կլինիկական պատկերն առաջանում է սննդակարգի խանգարման (ՄԽ), բժշկի կողմից տրված սննդակարգին վերաբերող ցուցումների անտեսման և սննդի արագ ընդունման պատճառով:

Հարկ է նշել նաև, որ բարիատրիկ վիրահատությունից հետո հիվանդի մոտ սրտխառնոցն ու փսխումը կարող են կրել ֆունկցիոնալ բնույթ՝ ստամոքսաաղիքային ուղու պարեզով, որը երբեմն ունի հետվիրահատական ծագում, կամ վիրահատության հետ կապ չունեցող այլ հիվանդություններով կամ հիվանդագին վիճակներով պայմանավորված:

Ներկայումս ՍԱԲ-ի կասկածի դեպքում սրտխառնոցի և փսխման ախտորոշման և բուժման ընդհանուր հայեցակարգը բավականաչափ

լուսաբանված չէ: Վերջին տարիների ընթացքում տեղական և արտասահմանյան գրականության մեջ չի գտնվել այս իրավիճակում բժշկի գործողությունների հստակ գործելակերպ: А.В. Смирнов-ի կողմից մշակված ալգորիթմը հաջողությամբ կիրառվում է վերջին 5 տարիների ընթացքում: Ըստ նրանց ուսումնասիրությունների՝ հիվանդի մոտ ստամոքսի շրջանցումով պայմանավորված ՍԱԲ անանցանելիությունը հազվադեպ բարդություն է (1,7–2,5%), որը կարող է էականորեն ազդել բարիատրիկ վիրահատության արդյունքի վրա և պահանջում է երկարատև բուժում: Հիվանդի՝ ՍԱԲ անանցանելիություն մատնանշող գանգատները պայմանավորված են հիվանդի սննդային վարքագծի խանգարման պահպանումով և սննդակարգին վերաբերող ցուցումները անտեսելով՝ անատոմիական նոր պայմաններին հարմարվելու անհրաժեշտությամբ պայմանավորված [2] :

Վաղ հետվիրահատական շրջանում դիսֆագիայի երկրորդ պատճառը հեղինակները համարում են անաստոմոզիտը կամ ՍԱԲ հատվածի հեմատոման: Ըստ նույն հեղինակների ուսումնասիրությունների արդյունքների՝ հիվանդների 2,5%-ի մոտ վիրահատությունից հետո՝ 3 ամսվա ընթացքում, ձևավորվում են բերանակցման սպիական նեղացումներ, որոնք կարող են հաջողությամբ բուժվել էնդոսկոպիկ բուժավորմամբ: А.В. Смирнов-ի դիտարկումների համաձայն՝ կրկնակի ռեկոնստրուկտիվ վիրահատության անհրաժեշտությունը չափազանց հազվադեպ է առաջանում, և տվյալ հետազոտության կլինիկական բազա հանդիսացող բարիատրիկ կենտրոնի աշխատանքի 4 տարիների ընթացքում նման հիվանդներ չեն գրանցվել [2]:

Խցանման ախտանիշները կարող են դրսևորվել սրտխառնոցի, փսխման, դիսֆագիայի, որովայնի ցավերի, ռեֆլյուքսի, սննդի անհանդուրժողականության և/կամ քաշի արագ կորստի ձևով [18] :

Ֆինն հեղինակները [50], ուսումնասիրելով ՍԱԲ-ի խցանումը որպես ՍԼԵՄ-ի բարդություն, փաստել են, որ 19% հիվանդների մոտ հետվիրահատական բարդություններն արտահայտվել են առաջին 1 ամսվա ընթացքում, ընդ որում կրկնակի վիրահատությունից հետո հիվանդանոցային կեցությունը երկարատև է (3,0 օր), քան առաջնային բարիատրիկ վիրահատությունից հետո (1-2 օր), [50]: Հավանական բացատրությունը հիվանդանոցային ավելի երկարատև կեցությունն է խցանման ախտանիշների վաղ հետվիրահատական շրջանում ի հայտ գալու հետևանքով: Վերջնական ախտորոշման միջին ժամանակաշրջանը 30 օր էր: Հայտնաբերվել է նաև կապ վիրահատության ավելի երկար տևողության և խցանման վտանգի միջև: Բացի այդ, ընդհանուր վիրահատական բարդությունների բարձր մակարդակը ցույց է տալիս,

որ դրանք կարող են նաև հանդիսանալ խցանման զարգացման նախապայման:

Գերմանիայից 11800 հիվանդների ռեեստրային հետազոտության ժամանակ հետվիրահատական բարդությունների ընդհանուր մակարդակը կազմել է 5%: Հետազոտությունը ցույց է տվել, որ վիրահատության տևողությունը կապված է բարդությունների, հիմնականում ծայրատից արտահոսքի հաճախականության հետ [55]: Կանադացի հեղինակների ուսումնասիրությունը հաստատեց վերևում նկարագրված փոխկապակցվածությունը 389,839 հիվանդների հետվիրահատական բարդությունների վիճակագրությամբ [51]:

Բարիատրիկ վիրահատության ժամանակ ՍԱԲ-ի ձևավորման տեխնիկան տարբերվում է ստամոքսի դասական վիրահատությունից: Սա անկիրառելի է դարձնում այս բարդության դեմ պայքարի ավանդական մեթոդաբանությունը [24]: Արդյունքում ՍԱԲ-ի խցանման բուժման մարտավարությունը ներկայումս ստանդարտացված չէ, և խնդիրն ինքնին շարունակում է մնալ արդիական և հակասական [52]:

Հեռավոր բարդություններ

Հեռավոր բարդություններից առավել տարածված են լեղաքարային հիվանդությունը (ԼՔՀ) և գաստրոէնդոֆագալ ռեֆլյուքսային հիվանդությունը (ԳԷՌՀ):

Լեղաքարային հիվանդություն

Բնակչության ընդհանուր պոպուլյացիայի մոտ լեղաքարերի առաջացմանը նպաստող հիմնական գործոններն են լեղաթթուների արտազատման նվազումը, խոլեստերինի գերսեկրեցիան լեղու մեջ, խոլեստերինի արագ փուլային անցումները, որոնք հանգեցնում են բյուրեղների տեսքով նստվածքագոյացման, լորձի հիպերսեկրեցիայով և ժառանգական նախատրամադրվածությամբ պայմանավորված լեղապարկի շարժունակության խանգարումների [19,22]:

Հարկ է նշել, որ բարիատրիկ միջամտությունների շրջանակներում փոխվում է ստամոքսաաղիքային ուղու (ՍԱՌ) անատոմիան, որին հաջորդում է քաշի արագ կորուստը՝ ճարպային հյուսվածքի զանգվածի նվազմամբ, լեղաթթուների, գլյուկոզայի և լիպիդային փոխանակության փոփոխություններով: Բացի դրանից, հետվիրահատական շրջանում փոփոխություններ են առաջանում նաև աղիքային միկրոբիոտայի բաղադրության մեջ, որը մասնակցում է մակրոօրգանիզմների նյութափոխանակության, օրինակ՝ աղիքներում առաջնային լեղաթթուների՝ երկրորդայինի վերափոխման գործընթացներին: Այդուհանդերձ, նյութափոխանակության իրական «ներդրումը» խոլեստերինի, լեղաթթուների և ժառանգական գործոնների, լեղապարկի

քարերի ձևավորման մեջ բարիատրիկ վիրահատությունից հետո լիովին պարզաբանված չէ [27]:

Բարիատրիկ վիրահատությունից հետո լեղապարկի քարերի առաջացման հաճախականությունը 10-38% է և հաճախ փոխկապակցված է բիլիար բարդությունների զարգացման ռիսկի համաչափ աճի հետ: Լեղաքարերի առաջացումը կանխելու նպատակով խորհուրդ է տրվում ուրստդեօքսիխոլաթթվի (UDCA) հետվիրահատական պլանային ընդունում: Մի քանի ռանդոմիզացված հետազոտություններ ցույց են տվել, որ UDCA-ն կարող է արդյունավետորեն կանխել լեղապարկի քարերի գոյացումը և նվազեցնել խոլեցիստէկտոմիայի ռիսկը բարիատրիկ միջամտություններից հետո: UDCA-ի արդյունավետ օրական չափաբաժինը յուրաքանչյուր հետազոտության մեջ տատանվում էր 500-ից մինչև 1200 մգ-ի սահմաններում, և այն կարելի է դիտարկել առնվազն արագ քաշի կորստի ժամանակաշրջանում (վիրահատությունից հետո առաջին 3-6 ամիսների ընթացքում)՝ լեղաքարերի առաջացման հավանականությունը նվազեցնելու նպատակով: Լեղու լիպիդային կազմի տարբերություններ են հայտնաբերվել բարիատրիկ վիրահատությունից հետո ԼՔՀ-մբ հիվանդների և ընդհանուր պոպուլյացիայի մեջ ԼՔՀ-մբ հիվանդների մոտ: Խոլելիթիազով հիվանդների մոտ բարիատրիկ միջամտություններից հետո էականորեն ցածր է եղել խոլեստերինի եթերների, ֆոսֆատիդային թթվի, ալկիլֆոսֆատ-դիլիպիդների, ալկիլֆոսֆատիդիլթեանոլամինի և հատկապես տրիգլիցերիդների (գրեթե 5 անգամ) կոնցենտրացիան: Այս կապակցությամբ կարելի է ենթադրել, որ բարիատրիկ հիվանդների մոտ լեղապարկում քարերի առաջացման մեջ հավանաբար ավելի մեծ չափով դեր ունի լեղապարկի դատարկման խանգարումը [28]:

Неймарк А.Е., Мехтиев С.Н., Корнюшин О.В., Берко О.М.-ն առաջարկում են ԼՔՀ-ի զարգացման պաթոգենեզի հետևյալ տարբերակը. բարիատրիկ վիրահատությունից հետո ընդունված սննդի չափաբաժինների ծավալի զգալի նվազումը հանգեցնում է լեղապարկի և Օդիի սֆինկտերի շարժունակության խանգարման, որն ուղղակիորեն կախված է ընդունված սննդի քանակից և որակից [1]:

Բարիատրիկ վիրահատությունից հետո 1355 հիվանդ ներառող 8 ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտությունների մետաֆերլուծությունը ցույց տվեց, որ հետվիրահատական խոլելիթիազով հիվանդացությունը տատանվում է 10-ից 38%-ի միջակայքում: Խոլեցիստէկտոմիան պահանջվել է 6,2–14,7% դեպքերում [17,39]:

Բարիատրիկ վիրահատությունների ենթարկված 1432 մարդ (ՍԼԵՄ, ստամոքսի շունտավորում (ՄՇ) մեկ անաստոմոզով, գաստրոապլիկացիա) ներառող ՌՎՀ-ի (ռանդոմիզացված վերահսկվող հետա-

գոտություն) շրջանակում գնահատվել է լեղաքարերի ձևավորման հաճախականությունը լեղապարկի քարերի առաջացման դեղորայքային կանխարգելմամբ և առանց դրա: Ըստ արդյունքների՝ ԼՔՀ-ի ընդհանուր հաճախականությունը վիրահատությունից հետո կազմել է 9,7%, ընդ որում նրանց մոտ ավելորդ քաշի կորստի միջին տոկոսը եղել է ավելի բարձր պլացեբոյի խմբում, լեղապարկի քարերի առաջացման հաճախականությունը եղել է 22%, մինչդեռ ԼՔԱ կանխարգելման նպատակով դեղորայք ստացող խմբում խոլելիթիազը զարգացել է միայն 6,5%-ի մոտ: Քարերի գոյացման հավանականությունն ի հայտ է եկել հետևյալ տոկոսային հարաբերությամբ՝ 64,7%-ը ՍԼԵՄ-ի, 28,1% -ը՝ մեկ անաստամոզով ՄՇ, իսկ գաստրոպիլկացիայի 7,2% դեպքում [57]:

Լեղապարկի մեջ քարերի առաջացման ավելի պակաս հաճախականություն է գրանցվել բարիատրիկ վիրահատություն տարած 490 հիվանդ ընդգրկող Սաուդյան Արաբիայում կատարված ռետրոսպեկտիվ ուսումնասիրության արդյունքում: ԼՔՀ-ն զարգացել է 6,5% (32 հիվանդ) դեպքերում՝ քարերի ձևավորման 12-24 ամիս միջին տևողությամբ: Համաձայն վերը շարադրվածի՝ այս հետազոտության մեջ նույնպես քարերի առաջացումն անմիջականորեն կապված էր հետ-վիրահատական շրջանում մարմնի քաշի կորստի աստիճանի հետ [5]:

2022 թվականի ամենաարդիական մետալերլուծությունը՝ ներառյալ 10 ՌՎՀ և ընդհանուր առմամբ 2583 դեպք, բացահայտել է բարիատրիկ վիրահատությունից հետո լեղապարկի քարերի առաջացում գրեթե յուրաքանչյուր չորրորդ հիվանդի մոտ (դեպքերի 24,7%), [25]:

Առողջության ապահովագրության Թայվանի ազգային տվյալների բազայի վրա հիմնված կոհորտային ռետրոսպեկտիվ ուսումնասիրությունը ներառել է բարիատրիկ վիրահատություն տարած 2317 հիվանդներ, 2331 հիվանդ գիրությամբ, առանց վիրահատական բուժման և ընդհանուր պոպուլյացիայի 8162 հիվանդ: Ի հետևություն, ԼՔՀ զարգացման ռիսկը չի տարբերվում գիրություն ունեցող հիվանդների մոտ բարիատրիկ վիրահատությունից հետո և առանց վիրահատական բուժման, սակայն բարիատրիկ վիրահատությունը 5 անգամ մեծացրել է այս ռիսկը բնակչության ընդհանուր պոպուլյացիայի համեմատությամբ [12]:

Ուսումնասիրվող խնդրի կարևոր կողմը բարիատրիկ վիրահատությունից հետո սիմպտոմատիկ խոլելիթիազի զարգացման դեպքերի գնահատումն էր, ինչը հիմնավորում է կանխարգելիչ խոլեցիստեկտոմիայի իրականացման պոտենցիալ անհրաժեշտությունը:

Alsaif F.A., Alabdullatif F.S., Aldegaitheer M.K. և այլք իրականացրել են ՍԼԵՄ տարած 700-ից ավելի պացիենտ ընդգրկող հետազոտու-

թյուն, որը հայտնաբերել է միջինը 12,4 ամիս տևողությամբ ԼՔՀ ախտանիշներ 3,5 % հիվանդների մոտ [7]:

Anveden Å. և այլք գնահատել են բարիատրիկ վիրահատությունից հետո առաջացած ԼՔՀ երկարաժամկետ հսկողության դեպք: Հեղինակները կատարել են հեռանկարային ուսումնասիրություն՝ դիտարկելով հիվանդներին 20 տարի շարունակ: Հետազոտության մեջ ընդգրկված է եղել 3597 մարդ՝ առանց նախորդող կամ ուղեկցող խոլեցիստէկտոմիայի, նրանցից 1755-ը՝ բարիատրիկ վիրահատություններից հետո (236՝ ՄՇ, 1202՝ ուղղահայաց գաստրոպլաստիկա, 317՝ բուժավորում) և 1842 պացիենտ՝ հսկողական գիրության դեմ կոնսերվատիվ բուժում ստացող խմբից: Բարիատրիկ վիրահատությունից հետո ԼՔՀ-ի ախտանիշներն առաջին անգամ հայտնաբերվել են 307 հիվանդի մոտ (17,5%), իսկ նրանցից 230-ը ենթարկվել է խոլեցիստէկտոմիայի (13,1%): Հսկիչ խմբում այս ցուցանիշները զգալիորեն ցածր են եղել և կազմել են համապատասխանաբար 252 (13,7%) և 170 (9,2%) հիվանդ: Այսպիսով, բարիատրիկ վիրահատությունը փաստացի բարձրացնում է սիմպտոմատիկ խոլելիթիզի դարգացման և խոլեցիստէկտոմիայի ռիսկը հատկապես հետվիրահատական առաջին տարիների ընթացքում [8]:

Неймарк А.Е., Мехтиев С.Н., Корнюшин О.В., Берко О.М.-ն կարծում են, որ կանխարգելիչ խոլեցիստէկտոմիան ցուցված է նախավիրահատական փուլում սիմպտոմատիկ խոլելիթիզով հիվանդների համար, ինչպես նաև լեղապարկի հեռացման ցուցումների առկայության դեպքում: Քննարկման փուլում է անսիմպտոմ ԼՔՀ-ի դեպքում կանխարգելիչ խոլեցիստէկտոմիա կատարելու անհրաժեշտության հարցը, քանի որ բարիատրիկ վիրահատությունների որոշ տեսակների պատճառով էնդոսկոպիկ ռետրոգրադ խոլանգիոպանկրեատոգրաֆիան դառնում է անհնարին: Անսիմպտոմ քարակրությունը, ըստ մասնագետների, չի պահանջում լեղապարկի կանխարգելիչ հեռացում, սակայն UDCA-ի օգտագործման արդյունավետության վերաբերյալ տվյալները նման հիվանդների առումով հակասական են [1]:

Լեղապարկում քարեր չունեցող բարիատրիկ վիրահատություն տարած հիվանդների մոտ առաջին 2 տարիներին բացահայտվել է Lactobacillaceae-ի և Enterobacteriaceae-ի ավելի մեծ քանակություն՝ որպես լեղապարկի քարերի առկայության հնարավոր պաշտպանիչ գործոն: Ավելին, ԼՔՀ-մբ հիվանդների մոտ ենթամաշկային և ներքին օրգանների ճարպային հյուսվածքներում հայտնաբերվել է խոլեստերինի և բորբոքային նյութերի առկայություն, ինչը ենթադրում է ճարպային հյուսվածքի, լիպիդների և խոլեստերինի նյութափոխանակության հնարավոր դերը բարիատրիկ վիրահատությունից հետո լեղա-

պարկի քարերի գոյացման մեջ: Այնուամենայնիվ, հեղինակները նշում են լեդապարկի քարերի գոյացման պաթոգենեզի ճշտման անհրաժեշտությունը ինչպես ընդհանուր բնակչության, այնպես էլ բարիատրիկ վիրաբուժության պոպուլյացիայի մեջ: Այս ուսումնասիրության արդյունքներն ուղղորդում և «հոդ են նախապատրաստում» ապագա հեռանկարային հետազոտությունների համար, որոնք անհրաժեշտ են՝ նշված բացահայտումները հետազայում ուսումնասիրելու և ստուգելու համար [27]:

ԳԷՌՀ-ը հիվանդագին գիրության հաճախակի ուղեկիցներից է : Մի շարք հետազոտություններ ցույց են տվել ԳԷՌՀ -ի ախտանիշների նվազում ՍԼԵՄ-ից հետո՝ վերջիններս կապելով ստամոքսի ծավալի, ստամոքսահյութի թթվի արտադրության նվազման, ստամոքսի դատարկման արագացման և ներորովայնային ճնշման նվազման հետ: ՍԼԵՄ-ի ժամանակ ստամոքսի հատակի բացակայությունը թույլ է տալիս, որ գազերն ու ստամոքսի պարունակությունն ազատորեն ներթափանցեն կերակրափող:

Ուսումնասիրությունների մետալերլուծությունը, ներառյալ 2020 թվականին հրապարակված երկայնական գաստրէկտոմիայի արդյունքները, ընդգրկում է 46 հրապարակում 10718 հիվանդի վերաբերյալ: «de novo» ռեֆլյուքս ի հայտ է եկել հիվանդների 23%-ի մոտ, իսկ ԳԷՌՀ-ով հիվանդների խմբում մինչև վիրահատությունը ընթացքի վատթարացում նկատվել է 19%-ի մոտ [59] :

Միևնույն ժամանակ Hutopila I., Ciocoiu-ի կողմից կատարված գրականության վերլուծությունը բացահայտեց ռեֆլյուքսի ավելացման և ԳԷՌՀ-ի զարգացման հնարավորությունը նույնիսկ «իդեալական» կատարված ՍԼԵՄ-ից հետո [30]:

Պրոտոնային պոմպի ինհիբիտորներով ստանդարտ դեղորայքային բուժումն արդյունավետ է 95-96 % դեպքերում [36]: Բուժման նկատմամբ կայուն ԳԷՌՀ-ով հիվանդների մոտ անհրաժեշտություն է առաջանում գնահատելու «հակառեֆլյուքսային պատնեշը», որը ձևավորվում է կերակրափող-ստամոքսային անցման մի քանի փոխկապակցված գործոններով: Դրանցից ամենակարևորներն են կերակրափողի ստորին սֆինկտերը, մասնահատված ստամոքսի ձևը և ստոծանու ոտիկները [26]:

Ըստ գրականության տվյալների՝ բուժման նկատմամբ կայուն ԳԷՌՀ-ով հիվանդի մոտ ստոծանու կերակրափողային բացվածքի ճողվածքը (ՄԿԲՃ) հանդիպում է բավական հաճախ, ՍԼԵՄ-ից հետո մոտավոր 35-41% դեպքերում [26]: ՄԿԲՃ բուժումը կրուրոռաֆիայով կարող է զգալիորեն բարելավել ԳԷՌՀ-ի ընթացքը մինչև 60% հիվանդների մոտ՝ ընդհուպ մինչև լրիվ ռեմիսիա [10]:

Ճողվածքի կրկնությունը կանխելու համար ճողվածքի վերացումից և կրուրոռաֆիայից հետո ցուցված է էզոֆագոֆրենոպեքսիայի կատարումը: Հետազոտության արդյունքում 91,3% հիվանդների մոտ վիրահատությունից 12 ամիս անց փաստվել է ստամոքս-կերակրափողային անցման ռենտգենաբանական բնականոն դիրքի առկայություն: Արդյունքում գրանցվել է ռեցիդիվների ցածր մակարդակ՝ 21%, համեմատած ցածր մակարդակի հետ, և հսկողական խմբի համեմատությամբ՝ 37 % [30]:

Վերջին տարիներին հրապարակվել են տվյալներ ԳԵՌՀ-ի հաջող բուժման հնարավորության մասին՝ ստոծանու տակ կերակրափող-ստամոքսային անցումը լյարդի կլոր կապանով ամրացնելու միջոցով: Վերջինս հատվում է այնպես, որպեսզի հնարավոր լինի պահպանել արյան մատակարարումը լյարդից և ապահովել բավարար երկարություն՝ դրա հեռավոր հատվածը կերակրափող-ստամոքսի անցման շրջանն ամրացնելու համար: Արդյունքում կանխվում է ստամոքսի տեղաշարժը դեպի միջնորմ, կերակրափող-ստամոքսի անցման շրջանը ձգվում է առաջ, ներքև և աջ [49]:

Վերլուծելով սակավաթիվ հիվանդների և կարճատև դիտարկման արդյունքները՝ Martínez Caballero J., de la Cruz Vigo F., Gómez Rodríguez P. և այլք նշում են ռեֆլյուքսի հաղթահարման և ճողվածքի կրկնության հաճախականության նվազեցման ցուցանիշներ: Դեպքերի ճնշող մեծամասնությունում առաջին փուլում վերացվում է ճողվածքը, և կատարվում է կրուրոռաֆիան: Այնուամենայնիվ, լյարդի կլոր կապանի օգտագործման հայտնի արդյունքները ոչ բարիատրիկ հիվանդների մոտ հակառեֆլյուքսային վիրահատությունների ժամանակ դժվար թե կարելի է գոհացուցիչ անվանել: Սա վկայում է նման բուժման հակասական հեռանկարների մասին, ինչը հաստատվում է առանձին հրապարակումներով: Դիմելով այս տեխնոլոգիային՝ հինգ հիվանդների համար, Martínez Caballero-ն և այլք նշել են ռեցիդիվ 4 հիվանդների մոտ [40]:

Կերակրափող-ստամոքսային անցման ֆիքսման մեկ այլ տարբերակ է գաստրոպեքսիան՝ Hill մեթոդի կիրառմամբ: Կերակրափող-ստամոքսային անցման հետին մակերեսի ֆիբրոզ խրձերը կարվում են ստոծանու աջ և ձախ ներսային ոտիկների եզրերի միջև ձգված ջլային կամարին, այսինքն՝ աորտայի ստոծանային բացվածքի տակ: Ապացուցված է, որ սա էապես նվազեցրել է հետվիրահատական ռեֆլյուքսի հաճախականությունը և ծանրությունը [38,42]:

Ըստ գրականության տվյալների՝ ՍԼԵՄ-ից հետո ստամոքսի նեղացումների հաճախականությունը կազմում է մոտ 4% [11], ինչը բա-

վականին բարձր թիվ է՝ հաշվի առնելով տարեկան կատարվող վիրահատությունների քանակը:

Համաձայն 2023 թվականին կատարված մետալերլուծության արդյունքների՝ որպես բուժման առաջին փուլ խորհուրդ է տրվում դիտարկել ստրիկտուրայի էնդոսկոպիկ բալոնային լայնացումը, և որպես էնդոսկոպիկ բուժման հաջողության պայման է նշվում նեղացումների փոքր չափը [29]: Կերակրափողի ստորին սֆինկտերի դիսֆունկցիայի պատճառով առաջացած ԳԷՌՀ-ի բուժման եղանակներից է կերակրափողի որովայնային հատվածի վրա մագնիսական սֆինկտերի տեղադրումը: Չնայած այն հանգամանքին, որ ԳԷՌՀ -ի բուժման համար մագնիսական սֆինկտերների օգտագործումը հաստատվել է ԱՄՆ-ում դեռևս 2012 թվականին, այս տեխնոլոգիան պարբերաբար օգտագործվում է բարիատրիկ վիրահատության մեջ: Անմիջական արդյունքների առանձին հրապարակումները հաստատում են ռեֆլյուքսի և՛ մասնակի, և՛ ամբողջական վերացման, հետևաբար և հիվանդի կյանքի որակի բարելավման հնարավորությունը [43,46]:

Ուսումնասիրությունների ճնշող մեծամասնությանը բնորոշ են հիվանդների սակավաթիվ լինելը և հսկողության կարճատև (մինչև 36 ամիս) շրջանը:

Այդուհանդերձ, երկայնական գաստրեկտոմիայից հետո ԳԷՌՀ-ի բուժման մոտեցումը պետք է հաշվի առնի դրա զարգացման գործոնները, որոնցից հիմնականներն են ԳԷՌՀ-ի ձևը, կերակրափողի սֆինկտերի ստորին հատվածի դիսֆունկցիայի աստիճանը և կերակրափողի ստոծանու ձողվածքի առկայությունը: ՍԼԵՄ-ից հետո ԳԷՌՀ-ի վիրահատական բուժման բացարձակապես արդյունավետ մեթոդ գոյություն չունի:

Եզրափակելով հարկ է նշել, որ բարիատրիկ վիրահատությունների բոլոր վաղ և ուշ բարդությունները որոշ չափով «փակուղային» իրավիճակներ են, քանի որ դրանք պայմանավորված են ոչ այնքան տեխնիկական սխալներով, որքան նյութափոխանակության և ստամոքսաաղիքային ուղու կենսադինամիկայի՝ ուղղակիորեն վիրահատական միջամտության արդյունքում առաջացած փոփոխություններով: Վերոնշյալը պայմանավորում է բարիատրիկ վիրահատական տեխնիկայի բարելավված մոդիֆիկացիաների մշակման և հիվանդների հետվիրահատական տարբերակված վարման արդիականությունը:

Ընդունված է 28.02.24

Современные представления о ближайших и отдаленных осложнениях при продольной резекции желудка

С.С.Шахбазян

Целью данного обзора литературы является обобщенный анализ наиболее частых осложнений при продольной резекции желудка (ПРЖ).

Нами предпринято обобщенное изложение данных о международном опыте наблюдения и ведения пациентов с осложнениями наиболее популярной бариатрической процедуры – лапароскопической ПРЖ, имеющихся в русской и английской литературе, опубликованных за последние 13 лет. Проанализировано 59 источников. Выбор осуществлялся по принципу соответствия тематики исследований современным представлениям об указанных аспектах современной бариатрической хирургии.

Оценка опубликованных данных показала, что все ранние и поздние осложнения бариатрической хирургии представляют собой несколько «тупиковые» ситуации, поскольку обусловлены не столько техническими ошибками, сколько изменениями метаболизма и биодинамики желудочно-кишечного тракта, непосредственно вызванными хирургическим вмешательством.

Все вышесказанное привело нас к заключению об актуальности разработки усовершенствованных модификаций бариатрической хирургической техники и дифференцированного подхода к послеоперационному ведению больных.

Contemporary Concept of Short-term and Long-term Complications of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy

S. S. Shahbazyan

The purpose of this literature review is a generalized analysis of the most common complications of longitudinal gastrectomy.

We have undertaken a generalized presentation of data on international experience in monitoring and managing patients with complications of the most popular bariatric procedure - laparoscopic longitudinal gastrectomy, available in the Russian and English literature, published over the past 13 years. 59 sources were analyzed. The choice was made based on the principle of compliance of the research topics with modern ideas about these aspects of modern bariatric surgery.

An assessment of published data showed that all early and late complications of bariatric surgery are somewhat “dead-end” situations, since they are caused not so much by technical errors as by changes in the metabolism and biodynamics of the gastrointestinal tract directly caused by surgical intervention.

All of the above led us to the conclusion about the relevance of developing improved modifications of bariatric surgical techniques and a differentiated approach to postoperative management of patients.

Գրականություն

1. Неймарк А.Е., Мехтиев С.Н., Корнюшин О.В., Берко О.М. Проблема развития желчнокаменной болезни у пациентов, перенесших бариатрическую операцию.

- Московский хирургический журнал, 2023. Сентябрь. Спецвыпуск. с. 19–28. <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2023-19-28>].
2. Смирнов А.В., Станкевич В.Р., Кеивединова А.А. и др. Непроходимость гастроэнтероанастомоза после лапароскопического гастрощунтирования у бариатрических пациентов. Московский хирургический журнал. 2023, с.56-61. <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2023-56-61>.
 3. A 281 Optimizing Clinical Decision Making and Outcomes In Sleeve Gastrectomy Patients With Postoperative Bleeding: A QI Initiative, Surgery for Obesity and Related Diseases, vol. 19, issue 6, supplement, 2023, p. S90, ISSN 1550-7289, <https://doi.org/10.1016/j.soard.2023.04.264>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550728923004082>).
 4. Aggarwal S., Sharma AP., Ramaswamy N. Outcome of laparoscopic sleeve gastrectomy with and without staple line oversewing in morbidly obese patients: a randomized study. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2013; : 895–899. [PubMed] [Google Scholar].
 5. Aldriweesh M.A., Aljahdali G.L., Shafaay E.A. et. al. The Incidence and Risk Factors of Cholelithiasis Development After Bariatric Surgery in Saudi Arabia: A Two-Center Retrospective Cohort Study. *Front Surg*, 2020, № 7, p. 559064. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2020.559064>].
 6. Ali AB., Morris LM., Hodges J. et. al. Postoperative bleeding and leaks in sleeve gastrectomy are independent of both staple height and staple line oversewing. *Surg Endosc.*, 2022 Sep;36(9):6924-6930. doi: 10.1007/s00464-022-09031-1. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35122150.].
 7. Alsaif F.A., Alabdullatif F.S., Aldegaitheer M.K. et. al. Incidence of symptomatic cholelithiasis after laparoscopic sleeve gastrectomy and its association with rapid weight loss. *Saudi J Gastroenterol*, 2020, № 26(2), pp. 94–98. https://doi.org/10.4103/sjg.SJG_472_19].
 8. Anveden Å., Peltonen M., Näslund I., Torgerson J., Carlsson L.M.S. Long-term incidence of gallstone disease after bariatric surgery: results from the nonrandomized controlled Swedish Obese Subjects study. *Surg Obes Relat Dis.*, 2020, № 16(10), pp. 1474–1482. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2020.05.025>].
 9. Bartosiak K., Różańska-Wałędziak A., Wałędziak M., Kowalewski P., Paśnik K., Janik MR. The Safety and Benefits of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy in Elderly Patients: a Case-Control Study. *Obes Surg*. 2019 Jul;29(7):2233-2237. doi: 10.1007/s11695-019-03830-7. PMID: 31020498.
 10. Castagneto-Gissey L., Russo M.F., D'Andrea V., Genco A., Casella G. Efficacy of Sleeve Gastrectomy with Concomitant Hiatal Hernia Repair versus Sleeve-Fundoplication on Gastroesophageal Reflux Disease Resolution: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.*, 2023, № 12(9), pp. 3323. <https://doi.org/10.3390/jcm12093323>.
 11. Chang S.H., Popov V.B., Thompson C.C. Endoscopic balloon dilation for treatment of sleeve gastrectomy stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.*, 2020, № 91(5), pp. 989–1002. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2019.11.034>].
 12. Chen J.H., Tsai M.S., Chen C.Y. et al. Bariatric Surgery Did Not Increase the Risk of Gallstone Disease in Obese Patients: a Comprehensive Cohort Study. *Obes Surg*, 2019, № 29(2), pp. 464-473. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3532-1>.
 13. C. Chivot, B. Robert, N. Lafayea, D. Fuks, A. Dhahri, P. Verhaeghe Laparoscopic sleeve gastrectomy: imaging of normal anatomic features and postoperative gastrointestinal complications Diagnostic Intervent Imaging, 94 (2013), pp. 823-834
 14. Choi YY., Bae J., Hur KY. et al. Reinforcing the staple line during laparoscopic sleeve gastrectomy: does it have advantages? A meta-analysis. *Obes Surg* 2012; : 1,206–1,213.
 15. Cologne K.G. et al. Use of the American College of Surgeons NSQIP surgical risk calculator for laparoscopic colectomy: how good is it and how can we improve it? J. Am. Coll. Surg.(2015).
 16. Dapri G., Cadière GB., Himpens J. Reinforcing the staple line during laparoscopic sleeve gastrectomy: prospective randomized clinical study comparing three different techniques. *Obes Surg* 2010; : 462–467.

17. Della Penna, Andrea & Lange, Jessica & Hilbert, Julia & Archid, Rami & Königsrainer, Alfred & Quante, Markus. (2019). Ursodeoxycholic Acid for 6 Months After Bariatric Surgery Is Impacting Gallstone Associated Morbidity in Patients with Preoperative Asymptomatic Gallstones. *Obesity Surgery*, 29. 10.1007/s11695-018-03651-0.
18. Deslauriers V., Beauchamp A., Garofalo F., Atlas H., Denis R., Garneau P., Pescarus R. Endoscopic management of post-laparoscopic sleeve gastrectomy stenosis. *Surg Endosc.*, 2018;32(2):601–609. doi: 10.1007/s00464-017-5709-4., J.
19. Di Ciaula A., Wang D.Q., Portincasa P. An update on the pathogenesis of cholesterol gallstone disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 2018, № 34(2), pp. 71–80. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000423>.
20. Dorman RB., Abraham AA., Al-Refaie WB., Parsons HM., Ikramuddin S., Habermann EB. Bariatric surgery outcomes in the elderly: an ACS NSQIP study. *J Gastrointest Surg.* 2012 Jan;16(1):35-44; discussion 44. Doi: 10.1007/s11605-011-1749-6. Epub, 2011 Oct 27. PMID: 22038414.
21. Enas A. Azab, The role of MDCT study to assess postoperative acute complications of laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG), *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, vol. 49, issue 4, 2018, pp. 948-952, ISSN 0378-603X, <https://doi.org/10.1016/j.ejrm.2018.06.015>].
22. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol*, 2016, № 65(1), pp. 146–181. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.005>].
23. Eujin Yeo, Jonathan Thompson, Dennis Hanseman et al. Increased staple loading pressures and reduced staple heights in laparoscopic sleeve gastrectomy reduce intraoperative bleeding, *Surgery*, Volume 169, Issue 5, 2021, Pages 1110-1115, ISSN 0039-6060 <https://doi.org/10.1016/j.surg.2020.10.045>].
24. Fakas S., Elias M., Lim D., Meytes V. Comparison of gastrojejunostomy techniques and anastomotic complications: a systematic literature review. *Surg Endosc.*, 2021, Dec; No 35(12), pp. 6489–6496. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-08142-x>.
25. Fearon N.M., Kearns E.C., Kennedy C.A., Conneely J.B., Heneghan H.M. The impact of ursodeoxycholic acid on gallstone disease after bariatric surgery: a meta-analysis of randomized control trials. *Surg Obes Relat Dis*, 2022, № 18(1), pp. 77–84. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2021.10.004>].
26. Felinska E., Billeter A., Nickel F. et al. Do we understand the pathophysiology of GERD after sleeve gastrectomy? *Ann N Y Acad Sci.*, 2020, № 1482(1), pp. 26–35. <https://doi.org/10.1111/nyas>].
27. Guman M.S.S., Hoozemans J.B., Haal S. et al. Adipose Tissue, Bile Acids, and Gut Microbiome Species Associated With Gallstones After Bariatric Surgery. *J Lipid Res*, 2022, № 63(11), p. 100280. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2022.100280>].
28. Haal S., Guman M.S.S., Acherman Y.I.Z. et al. Gallstone Formation Follows a Different Trajectory in Bariatric Patients Compared to Nonbariatric Patients. *Metabolites*, 2021, № 11(10), p. 682. <https://doi.org/10.3390/metabo11100682>.
29. Hassan MI., Khalifa MS., Elsayed MA., ElGhamrini YM. Role of Endoscopic Stent Insertion on Management of Gastric Twist after Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg.*, 2020, № 30(8), pp. 2877–2882. <https://doi.org/10.1007/s11695-020-04641-x>].
30. Hutopila I., Ciocoiu M., Paunescu L., Copaescu C., Reconstruction of the phreno-esophageal ligament (R-PEL) prevents the intrathoracic migration (ITM) after concomitant sleeve gastrectomy and hiatal hernia repair. *Surg Endosc.*, 2023, № 37(5), pp. 3747–3759, Published online 2023 Jan 19. <https://doi.org/10.1007/s00464-022-09829-z>].
31. Jossart GH. Complications of sleeve gastrectomy: bleeding and prevention. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2010; : 146–147.
32. Milad Kheirvari, Nikta Dadkhah Nikroo, Habib Jaafarinejad, et al. The advantages and disadvantages of sleeve gastrectomy; clinical laboratory to bedside review, *Heliyon*, Volume 6, Issue 2, 2020, e03496, ISSN 24058440, <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.03.096>.

- 1016/j.heliyon.2020.e03496.(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844020303418>).
33. Milad Kheirvari, Isa Akbarzadeh, Sahar Eshghjoo, et. al. Value of Erythrocyte Sedimentation Rate Levels as a Predictor of Staple-Line Leakage in Bariatric Surgery Published Online: 14 Dec 2020 <https://doi.org/10.1089/bari.2019.0046>.
 34. Khrucharoen U., Weitzner Z.N., Chen Y., Dutson E.P. Incidence and risk factors for early gastrojejunostomy anastomotic stricture requiring endoscopic intervention following laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: a MBSAQIP analysis. *Surg Endosc.*, 2022, Jun; № 36(6), pp. 3833–3842. <https://doi.org/10.1007/s00464-021-08700-x>.
 35. Kourosh S., Danie W.B.I., Arya S., Shahzeer K. Complications associated with laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity: a surgeon's guide *Can J Surg*, 56 (5) (2013), pp. 347-352.
 36. Lazzati A., Bechet S., Jouma S., Paolino L., Jung C. Revision surgery after sleeve gastrectomy: a nationwide study with 10 years of follow-up. *Surg Obes Relat Dis.*, 2020, № 16(10), pp. 1497–1504. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2020.05.021>].
 37. S.M. Levine, L.R. Carucci Imaging of Bariatric Surgery: normal anatomy and postoperative complications *Radiology*, 270 (2014), p. 327.
 38. Levy J.L., Levine M.S., Rubesin S.E., Williams N.N., Dumon K.R. Stenosis of gastric sleeve after laparoscopic sleeve gastrectomy: clinical, radiographic and endoscopic findings. *Br J Radiol.*, 2018, № 91(1089), pp. 2017–2070. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170702>.
 39. Magouliotis D.E., Tasiopoulou V.S., Svokos A.A. et. al. Ursodeoxycholic Acid in the Prevention of Gallstone Formation After Bariatric Surgery: an Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*, 2017, № 27(11), pp. 3021–3030. <https://doi.org/10.1007/s11695-017-y>.
 40. Martínez Caballero J., de la Cruz Vigo F., Gómez Rodríguez P. et al. Ligamentum Teres Cardiopexy Might not Prevent Gastro-esophageal Reflux after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: Case Series. *OBES SURG.*, 2023; № 33 (3), pp. 965–968 <https://doi.org/10.1007/s11695-022-06413-1>].
 41. Musella M., Milone M., Bellini M et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy. Do we need to oversee the staple line? *Ann Ital Chir* 2011; : 273–277.
 42. El Nakeeb A., Aldossary H., Zaid A. et al. Prevalence, Predictors, and Management of Gastroesophageal Reflux Disease After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: a Multicenter Cohort Study. *OBES SURG.*, 2022, № 32 (2), pp. 3541–3550 <https://doi.org/10.1007/s11695-022-06264-w>].
 43. Ndubizu G.U., Petrick A.T., Horsley R. Concurrent magnetic sphincter augmentation and hiatal hernia repair for refractory GERD after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.*, 2020, № 16(1), pp. 168–170. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2019.09.072> 40.
 44. Nevo, Nadav & Eldar, Shai Meron & Lessing, Yonatan & Sabo, Edmond & Nachmany, Ido & Hazzan, David. (2019). Sleeve Gastrectomy in the Elderly. *Obesity Facts*. 12. 1-7. [10.1159/000502697](https://doi.org/10.1159/000502697).
 45. Neimark AE., Molotkova MA., Kravchuk EN., Korniyushin OV. Evaluation of the effectiveness of weight loss and the return of lost weight after sleeve gastrectomy in the long term follow-up period. *Obesity and metabolism*, 2021;18(4):447-455. [doi: https://doi.org/10.14341/omet12815](https://doi.org/10.14341/omet12815).
 46. Patel S.H., Smith B., Polak R., Pomeranz M., Patel P.V., Englehardt R. Laparoscopic magnetic sphincter augmentation device placement for patients with medically-refractory gastroesophageal reflux after sleeve gastrectomy. *Surg Endosc.*, 2022, № 36(11), pp. 8255–8260. <https://doi.org/10.1007/s00464-022-09261-3>].
 47. Peterson R.M., Scott J.D. Managing Complications of Bariatric Surgery. *Adv Surg*. 2019, Sep; No 53, pp. 55–68. <https://doi.org/10.1016/j.yasu.2019.04.004>].
 48. D. Pérez, G. Schiappacasse, F. Zúñiga, et al. Gastrectomía en manga: Estudio por imagen de sus complicaciones *Rev Chil Cir*, 67 (5) (2015), pp. 554-559.

49. *Runkel A., Scheffel O., Marjanovic G. et al.* The New Interest of Bariatric Surgeons in the Old Ligamentum Teres Hepatis. *OBES SURG*, 2020, № 30 (2), pp. 4592–4598. <https://doi.org/10.1007/s11695-020-04918-1>.
50. 6SOREg yearly report 2019, Del 1- operationsstatistik och tidiga komplikationer. Published May 2020. www.ucr.uu.se/soreg/.
51. *Shelton J., Mocanu V., Dang JT., Abualhassan N., Birch DW., Switzer NJ., Karmali S.* Implications of technical factors in development of early sleeve stenosis after laparoscopic sleeve gastrectomy: an analysis using the metabolic and bariatric surgery accreditation and quality improvement program database. *Obes Surg.* 2021;31(6):2373–2379. doi: 10.1007/s11695-021-05288-y.
52. *Spota A., Cereatti F., Granieri S. et al.* Endoscopic Management of Bariatric Surgery Complications According to a Standardized Algorithm. *Obes Surg.*, 2021, Oct; No 31(10), pp. 4327–4337.
53. *Sroka G., Milewski D., Shteinberg D., Mady H., Matter I.* Minimizing Hemorrhagic Complications in Laparoscopic Sleeve Gastrectomy--a Randomized Controlled Trial. *Obes Surg.*, 2015 Sep;25(9):1577-83. doi: 10.1007/s11695-015-1580-3. PMID: 25596939.
54. *Susmallian, Sergio & Danoch, Revital & Raskin, Benjamin & Raziel, Asnat & Barnea, Royi & Pikkel, Dvora.* (2020). Assessing Bleeding Risk in Bariatric Surgeries: A Retrospective Analysis Study. *Digestive Diseases*. 38. 10.1159/000506456.
55. *Stroh C., Köckerling F., Volker L., Frank B., Stefanie W., Christian K., Christiane B., Thomas M.* Obesity Surgery Working Group, Competence Network Obesity. Results of more than 11,800 Sleeve gastrectomies: data analysis of the German Bariatric Surgery Registry. *Ann Surg.* 2016;263(5):949–955. doi: 10.1097/SLA.0000000000001559.
56. *Taha O., Abdelaal M., Talaat M., Abozeid M.* A Randomized Comparison Between Staple-Line Oversewing Versus No Reinforcement During Laparoscopic Vertical Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg.* 2018 Jan;28(1):218-225. Doi: 10.1007/s11695-017-2835-y. PMID: 28741238.
57. *Talha A., Abdelbaki T., Farouk A., Hasouna E., Azzam E., Shehata G.* Cholelithiasis after bariatric surgery, incidence, and prophylaxis: randomized controlled trial. *Surg Endosc*, 2020, № 34(12), pp. 5331–5337. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07323-7>.
58. *Tamir A.H., Nesreen M., H.K Wael:* Clinical–radiologic evaluation of the complications of laparoscopic sleeve gastrectomy: value of multidetector CT Egypt *J Radiol Nucl Med*, 46 (2015), pp. 879-884.
59. *Yeung K.T.D., Penney N., Ashrafian L., Darzi A., Ashrafian H.* Does Sleeve Gastrectomy Expose the Distal Esophagus to Severe Reflux?: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.*, 2020, № 271(2), pp. 257–265. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003275>.

ՀՏԴ 616.5-002-02:616.97

DOI:10.54503/0514-7484-2024-64.3-102

Շալիցոիդ մելանոցիտային պրոլիֆերացիաներ

Խ.Մ.Խաչիկյան¹, Հ.Ա.Հովհաննիսյան², Ա.Ա.Քեչիշյան¹,
Ա.Հ.Հակոբյան², Ա.Պ.Թոփչյան¹

¹Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2

²Այրվածքաբանության և մաշկաբանության ազգային կենտրոն
0054, Երևան, Դավթաշեն, 25ա

Բանալի բառեր. Շալիցի նևուս, Ռիդի նևուս, Շալիցի նևուսի գունակային ձև,
Շալիցի նևուսի ոչ գունակային ձև, շալիցոիդ մելանոմա

Բնութագիրը, պատմությունը

Շալիցոիդ մելանոցիտային պրոլիֆերացիաները թե՛ կլինիկորեն, թե՛ ախտահյուսվածքաբանորեն և թե՛ դերմատոսկոպիորեն շատ տարաբնույթ են և ներառում են այնպիսի ախտորոշումներ, ինչպիսիք են՝

- «Շալիցի դասական նևուս» (ՇՆ),
- «Շալիցի դիսպլաստիկ նևուս»,
- «Շալիցի անգիոմատոզ նևուս» (Շալիցի դիսպլաստիկ նևուսի ենթատեսակներից մեկը),
- «Ատիպիայով Շալիցի նևուս»,
- «Շալիցոիդ մելանոման, որը վերաճել է Շալիցի նևուսից»,
- «Շալիցոիդ մելանոման, որը զարգացել է *de novo*»,
- «Չարորակացման անհայտ ներուժով մելանոցիտային ուռուցքը» և այլն:

ՇՆ-ն ձեռքբերովի բարորակ մելանոցիտային նևուս է, որն առաջինը 1948-ին նկարագրել է ամերիկացի ախտահյուսվածքաբան Սոֆի Շալիցը՝ կոչելով այն յուվենիլ մելանոմա [8]:

ՇՆ-ն միակի, հստակ եզրագծված, ոչ մազածածկ, ամուր համակազմվածքի, մաշկից քիչ բարձր կամ հաճախ գմբեթաձև, հարթ կամ գորտնուկային մակերեսով, մի քանի մմ-ից մինչև 2 սմ տրամագծով, արագ հարաճող և ի վերջո զարգացման ստատիկ փուլի անցնող (ընդամենը ամիսների ընթացքում արագորեն մեծանում են, կանգ առնում, երբեմն ինքնուրույն ապաճում) բարորակ հանգույցիկ կամ հանգույց է (պրոլիֆերատիվ միավոր), որը 50-75% դեպքերում հանդիպում է ման-

կական և նախաարբունքային շրջաններում ու առավելապես տեղակայվում դեմքին, հետույքի շրջանում և ստորին վերջույթներին [6-8]:

Սոֆի Շալիցից հետո ՇՆ-ի ձևաբանական և կենսաբանական հատկանիշները լայնորեն ուսումնասիրվել են: Ապացուցվել է, որ ՇՆ-ն բարորակ նորագոյացություն է, որը բարորակ է, սակայն, միայն նախաարբունքային հասակում, իսկ հետարբունքային շրջանում այն ձեռք է բերում չարորակության մեծ ներուժ: Արդարև, տարիների ընթացքում հիվանդների շրջանում արձանագրվել են նաև եզակի մետաստազներ, որոնք ըստ երևույթին շալիցոիդ մելանոմայի (ՇՄ) կեղծ բացասական ախտորոշման հետևանք են եղել [7, 8]:

Մինչ օրս հիմնախնդիրը շարունակում է մնալ դերմատոպաթոլոգիայի ամենաբարդ և ամենից հաճախ դատական հայցեր հարուցող ախտորոշումներից մեկը, իսկ ՇՆ-ն՝ մելանոմայից անպայմանորեն տարբերակման ենթակա թիվ մեկ ախտաբանությունը, քանի որ ախտահյուսվածքաբանական բազմաթիվ ախտանիշներ համընկնում են:

ՇՆ-ն ուսումնասիրող հեղինակներից Գ.Կ. Վերադիմոն այն համեմատել է գառան մորթի հագած գայլի հետ [5]:

Դերմատոսկոպիայի (ԴՄԿ) մեթոդի ներդրումը, ՇՆ-ի և ՇՄ-ի դերմատոսկոպիական հատկանիշների բացահայտումը նշանակալիորեն բարելավեցին իրավիճակը, բարձրացրին կլինիկական ախտորոշման որակը և խնդրի լուծման որոշակի հստակեցում մտցրին [4-6, 10]:

Շալիցի ուռուցքների մասին մեր ըմբռնումների էվոյուցիայի արդյունքում ներկայումս «Շալիցի ուռուցք» ասելով հասկանում ենք՝

(a) բարորակ Շալիցի նևուս (բարորակ մելանոցիտային նորագոյացություն),

(b) ատիպիկ Շալիցի նևուս (մելանոցիտային նորագոյացություն, որն օժտված է չարորակության միջին ներուժով),

(c) Շալիցի մելանոմա (չարորակ մելանոցիտային նորագոյացություն, շալիցոիդ մելանոմաների առանձին խումբ):

«Շալիցի ախտահարումներ» և «շալիցոիդ ախտահարումներ» եզրույթները, ըստ ԱՄԿ 2018 թվականի ուղեցույցի, տարբեր են: «Շալիցի ախտահարումը» առնվազն 1 գենետիկական ալտերացիայի առկայություն է ենթադրում, այն դեպքում, երբ «շալիցոիդ ախտահարումները» ՇՆ-ի հետ ընդամենը դերմատոսկոպիական և կամ ախտահյուսվածքաբանական ձևաբանական նմանություն ունեն:

Ներկայումս շալիցոիդ ախտահարումների միայն շուրջ 50%-ն է գուգորդվում հայտնի որևէ գենոմային վերակառուցման, այսպես կոչված HRAS-մուտացիայի կամ այլ, մինչ օրս անհայտ գենոմային մուտացիաների հետ, որը դասակարգման դժվարություններ է ստեղծում:

HRAS-գենը պատկանում է Ras-օնկոգենների ընտանիքին, որը պարունակում է եւս 2 գեն՝ KRAS և NRAS, որոնց շնորհիվ արտադրվող սպիտակուցները մեծ դեր ունեն բջիջների կիսման, հասունացման և ինքնառնչացման գործընթացներում:

Դերմատոսկոպիական նկարագիրը Շալիցի նևուս

ՇՆ-ի դերմատոսկոպիական պատկերը պայմանավորված է նրա կլինիկական տեսակով՝ չգունակավորված (վարդագույն-կարմրավուն, անգամ սպիտակավուն նրբերանգների) և գունակավորված (կարմրա-շագանակագույն-սևագույն նրբերանգների):

Դերմատոսկոպիայում ՇՆ-ն նկարագրվում է աստղապայթյունային նևուսների շարքում, չնայած այն հանգամանքին, որ բացի աստղալուսասփյուռ պատտերնից դերմատոսկոպիական այլ պատտերներ էլ են նրան բնորոշ:

ՇՆ-ն ախտահյուսվածքաբանորեն էպիթելոիդային բջջային նևուս է [4, 8, 10]:

Ռիդի նևուս

Ռիդի նևուսը կլինիկորեն երկնագույն կամ սև միակի հանգույցիկ է ու քիչ է տարբերվում ՇՆ-ից: Դերմատոսկոպիայում այն նույնպես նկարագրվում է աստղապայթյունային նևուսների շարքում, ՇՆ-ի հատկանիշների հետ համատեղ, դերմատոսկոպիական հիմնական բնորոշիչը՝ խիստ գունակավորված աստղալուսասփյուռ պատտերնն է՝ պսևդոպոդներով:

Ռիդի նևուսը ախտահյուսվածքաբանորեն իլիկանման-բջջային նևուս է [5, 6]:

Ոչ գունակային Շալիցի նևուսի դերմատոսկոպիան

Ոչ գունակային ՇՆ-ի զարգացման վաղ շրջանի ԴՄԿ-ին բնորոշ են՝

- վարդագույն համասեռ ֆոնը,
- անոթային ուրույն պատտերնը (հաշվի առնել, որ թե՛ ՇՆ-ի հանգուցիկային-հանգուցային ձևի, թե՛ ՇՄ-ի դեպքերում անոթները միանգամայն տարբեր կարող են լինել, սակայն ՇՆ-ի դեպքում դրանք առանձնանում են իրենց համաչափ բաշխվածությամբ),
- կետային-կծիկային անոթների ձևով,
- հերակալանման անոթների ձևով,
- գծային անկանոն անոթների ձևով,

- շրջուն սպիտակ կամ բացասական գունակային ցանցը կամ ցանցային ապագունակավորումը (անոթները եզերված են սպիտակ լուսապսակով, բացասական գունակային ցանցով շրջապատված կետային անոթները դիտվում են ՇՆ-ի տափակ, ոչ ներսփռված ձևերի դեպքում, իսկ բացասական գունակային ցանցով շրջապատված կծիկային անոթները դիտվում են ՇՆ-ի հանգուցիկային-հանգուցային, առավել ներսփռված ձևերի դեպքում),
- գլոբուլային պատտերներ (տե՛ս գունակային ՇՆ-ի գլոբուլային պատտերներ),
- աստղալուսասփյուռ պատտերներ (տե՛ս գունակային ՇՆ-ի աստղալուսասփյուռ պատտերներ),
- քրիզալիդային պատտերներ (բարակ, փայլուն սպիտակ գծեր-գուլեր, որոնք առավել ակնհայտ են պոլյարիզացիայով (իմերսիայի դեպքում մաշկային կառույցների, օրինակ՝ կոլագենի խորությունը և անոթների առկայությունը պարզորոշ չեն) ու վկայում են բուն մաշկում կոլագենի մեծ քանակի կուտակման մասին (ֆիբրոզ կազմափոխություն, ֆիբրոպլազիա), [4- 8, 10]:

Գունակային Շպիցի նևուսի դերմատոսկոպիան

Գունակային Շպիցի նևուսի զարգացման ԴՄԿ-ին բնորոշ են՝

- գլոբուլային պատտերներ (կենտրոնում առկա է կապտասևավուն գունակավորում, ծայրամասում՝ խոշոր շագանակասևավուն հավասարաչափ բաշխված կանոնավոր հատիկներ՝ համակցված ցանցաձև թերգունակավորման հետ),
- աստղալուսասփյուռ պատտերներ (կենտրոնում առկա է կապտասևավուն-գորշավուն մուգ, ծայրամասում՝ ավելի բաց՝ շագանակավուն գունակավորում, կանոնավոր ճառագայթներով և կամ պսևոպոդներով ձևավորված եզրագիծ),
- գունակային դրական ցանցային պատտերներ,
- բացասական գունակային ցանցը կամ ցանցային ապագունակավորումը (ի տարբերություն ոչ գունակային ՇՆ-ի՝ միափայլ ցանցային սպիտակ գծերը շրջապատում են ոչ թե անոթները, այլ գունակային գլոբուլները. ՇՆ-ին հատկանշական են միայն բացասական գունակային ցանցով շրջապատված գլոբուլները, այն դեպքում, երբ առանց բացասական գունակային ցանցի գլոբուլները դիտվում են երեխաների մելանոցիտային բարորակ նևուսների դեպքում), [4-6, 10]:

Շպիցի նևուսի դերմատոսկոպիան զարգացման ուշ շրջանում

Շպիցի նևուսի զարգացման ուշ շրջանում դիտվում են՝

- հոմոգեն և կառուցվածքագուրկ պատտերներ,
- ատիպիկ (բազմաբաղադրիչ) պատտերներ (ատիպիկ շպիցոիդ նևուս, առկա են մի քանի պատտերներ, կառուցվածքային ասիմետրիա, դերմատոսկոպիական տարաբնույթ հատկանիշներ, հատկանշական է առավելապես շպիցոիդ մելանոմային, նվազման կարգով՝ ՇՆ-ին), [4, 6, 10]:

Շպիցի նևուսի դերմատոսկոպիական հատկանիշների հաճախադեպությունը

Վերը շարադրված դերմատոսկոպիական հատկանիշները, ըստ հաճախադեպության, հետևյալն են՝

- աստղալուսասփյուռ պատտերն (շուրջ 50% դեպքերում),
- կետային անոթային պատտերն (շուրջ 20% դեպքերում),
- գլոբուլային պատտերն (շուրջ 17% դեպքերում),
- ատիպիկ (բազմաբաղադրիչ) պատտերն (շուրջ 10% դեպքերում):

Ինչպես տեսնում ենք, Շպիցի նևուսի ատիպիկ բազմաբաղադրիչ ձևը ավելի քան հաճախադեպ է (շուրջ 10%) ու դժվար նույնականացման ենթակա և անհրաժեշտ է անպայմանորեն տարբերակել մելանոմայից:

Շպիցի նևուսի դերմատոսկոպիական հատկանիշների էվոյուցիան և ինվոյուցիան

Ժամանակի ընթացքում ՇՆ-ի դերմատոսկոպիական հատկանիշները փոփոխվում են: Կարող է տեղի ունենալ՝

- բարորակ էվոյուցիա. օրինակ, աստղալուսասփյուռ ՇՆ-ն բոլոր կողմերի ուղղությամբ համաչափ մեծանում է, կայունանում, կորցնում է պսևդոպոդները, ձևավորվում է կապտասևավուն համասեռ պատկեր,
- չարորակ էվոյուցիա. աստղալուսասփյուռ ՇՆ-ն բոլոր կողմերի ուղղությամբ անհամաչափ է մեծանում, դառնում է ասիմետրիկ, ատիպիկ, ի վերջո առաջանում է կենտրոնական գերգունակավորումով և ծայրամասային ցանցաձև պատկեր,
- ինվոյուցիա. 50% դեպքերում աստղալուսասփյուռ ՇՆ-ն (starburst pattern) աստիճանաբար ապաճում է և անհետանում. ՇՆ-ի մուգ կենտրոնական գոտին պահպանվում է միայն ամենակենտրոնում, իսկ ծայրամասում այն գունազրկվում է և հանդես գալիս բաց շագանակագույն նուրբ ցանցի ձևով (աստ-

դալուսասփյուռ պատտերնը վերածվում է աստղային փոշու պատտերնի՝ starburst pattern to stardust pattern), [1, 2, 5]:

Ախտահյուսվածքաբանությունը

ՇՆ-ի ախտահյուսվածքաբանական պատկերը բնորոշվում է ճարտարապետական և բջջաբանական բազմաթիվ առանձնահատկություններով և այլ մեկանոցիտային նորագոյացություններից տարբերվում է՝

- համաչափությամբ (սիմետրիա, բարորակության կարևոր հատկանիշ է),
- հստակ սահմանագծվածությամբ (դեմարկացիա, բարորակության կարևոր հատկանիշ է),
- փշաձև շերտի բջիջների օրթոկերատոզով, հիպերգրանուլոզով և հիպերպլազիայով,
- էպիթելիդ և կամ իլիկանման մեկանոցիտների առկայությամբ (դերմո-էպիդերմալ շերտից վերև), որոնք չափերով ավելի մեծ են, քան այլ մեկանոցիտային գոյացությունների դեպքում, ունեն խոշոր կորիզ և ընդարձակ ցիտոպլազմա,
- մեկանոցիտների մատուրացիայի բացակայությամբ,
- պեջենտիդային մեկանոցիտների բացակայությամբ,
- Կամինոյի մարմնիկների առկայությամբ (կլոր էոզինոֆիլային մարմնիկներ, էական նշանակություն չունեն),
- ռեզրեսիայի բացակայությամբ,
- պերիվասկուլյար լիմֆոցիտային ներսփռանքի առկայությամբ:

ՇՆ-ի շարադրված ախտահյուսվածքաբանական հատկանիշները կարևոր են տարբերակիչ ախտորոշման տեսակետից, սակայն վերջնական չեն [3, 6, 7, 9]:

Տարբերակիչ ախտորոշումը

Մաշկի շպիցոիդ ախտահարումները կլինիկական ճանաչման, կենսաբանական վարքի և բուժման ռազմավարության ընտրության տեսակետից ուռուցքների բարդ և հակասական ախտաբանություններ են:

Չնայած այն հանգամանքին, որ ՇՆ-ն բարորակ է, նրա և ՇՄ-ի կլինիկական, դերմատոսկոպիական և ախտահյուսվածքաբանական հատկանիշները շատ հաճախ համընկնում են՝ խիստ դժվարացնելով ուռուցքի ճշգրիտ նույնականացման հնարավորությունը: Ավելին, ախտահյուսվածքաբանորեն անվտանգ ախտորոշման հնարավորությունն այս դեպքերում նույնպես սահմանափակ է, քանի որ բիոպսիան հանձնարարելի չէ: Տվյալ դեպքում չպետք է մոռանալ, որ դերմա-

տոսկոպիայի միջազգային հանրության ուղեցույցներով առաջնահերթ է համարվում դերմատոսկոպիական ախտորոշումը [4, 6, 10]:

ՇՄ-ից հատկապես անհրաժեշտ է տարբերակել ատիպիկ ՇՆ-ն, քանի որ այն նախ և առաջ բազմաբաղադրիչ է, միաժամանակ առկա են թե՛ գունակային (գլոբուլային պատտերն, աստղալուսասփյուռ պատտերն) և թե՛ ոչ գունակային (համասեռ վարդագույն ֆոն, խրիզալիդանման կառույցներ, ցանցաձև ապագունակավորում) ՇՆ-ի հատկանիշներ:

Հաշվի առնելով ՇՆ-ի բարդ բնույթը և ՇՄ-ից տարբերակելու առաջիկ հստակ հնարավորության բացակայությունը՝ նախականիչ նկատառումներով ՇՆ-ն գրեթե մշտապես հեռացնում են:

Շպիցոիդ մելանոմա

ՇՄ-ն դիտվում է տարբեր տարիքային խմբերում, սակայն առավել հաճախ մեծահասակների շրջանում (արձանագրվում է անգամ երեխաների մոտ):

ՇՄ-ները կլինիկորեն փոփոխվող հանգուցային գոյացություններ են (բծերով և հանգուցիկներով հազվադեպ են արտահայտվում), 1 սմ և ավելի տրամագծով, սովորաբար ամելանոտիկ բնույթի:

ՇՄ-ի հանգուցները կարող են խոցավորվել, պատվել կեղևով և այլն:

Շպիցոիդ մելանոմայի դերմատոսկոպիան

Շպիցոիդ մելանոմայի դեպքում դերմատոսկոպիական պատկերը հաճախ ատիպիկ է, ասիմետրիկ, բազմաբաղադրիչ, կառուցվածքագուրկ (այլ կերպ ասած, առկա են մելանոմասպեցիֆիկ հատկանիշներ):

Շպիցոիդ մելանոման կարող է նմանակեղծել ոչ միայն Շպիցի գունակային և ոչ գունակային նևուսներ, այլև հեմանգիոմա, պիոզեն գրանուլոմա, բազալբջջային քաղցկեղ, քսանթոգրանուլոմա և այլն:

Շպիցոիդ մելանոմայի ախտահյուսվածքաբանությունը

Շպիցոիդ մելանոմայի ախտահյուսվածքաբանական պատկերը բնորոշվում է՝

- բարձր աստիճանի բջջաբանական ատիպիայով (ավելի, քան Շպիցի ատիպիկ նևուսի դեպքում է),
- էպիթելիոիդ և կամ իլիկանման մելանոցիտների առկայությամբ,
- վերջիններիս էոզինոֆիլային ցիտոպլազմայով,

- խոշոր, պլեոմորֆ և հիպերքրոմ կորիզներով,
- անկանոն եզրերով բազմաթիվ կորիզակներով:

Տարբերակիչ ախտորոշումը շատ բարդ է, քանի որ բազմակորիզային այսօրինակ մեկանոցիտներ են հայտնաբերվում նաև Շպիցի նևուսի դեպքում [3, 5, 6, 9]:

Բուժական մոտեցումները

Առաջնորդվելով դերմատոսկոպիայի միջազգային հանրության ուղեցույցներով [4]՝

- Շպիցոիդ հատկանիշներով հանգույցների դեպքում դերմատոսկոպիական հետազոտությունը կրկնում են յուրաքանչյուր 14 օրը 1 անգամ, ու եթե հաջորդական 2 այցելությունների միջև հանգույցի աճ է արձանագրվում, ապա այն հեռացնում են, եթե ոչ, ապա մշտադիտարկումը շարունակում են կատարել յուրաքանչյուր 4 շաբաթը, ապա՝ 8 շաբաթը 1 անգամ և դադարեցնում այն դեպքում, երբ 6 ամսվա ընթացքում աճ չի արձանագրվում: Եթե ՇՆ-ն ենթարկվում է ինվոլյուցիայի, ապա մշտադիտարկում են մինչև լիակատար անհետացումը:
- Շպիցոիդ հատկանիշներով տափակ և մաշկից շատ քիչ բարձր տարրերի դեպքում դերմատոսկոպիական մշտադիտարկումը կատարում են 3 ամիսը 1 անգամ պարբերականությամբ, առավելագույնը՝ 6 ամսվա ընթացքում: Աճի դեպքում ՇՆ-ն հեռացվում է:
- Մինչև 12 տարեկան երեխաների շրջանում բուժական մոտեցումները հետևյալն են՝
 - Շպիցոիդ հատկանիշներով դերմատոսկոպիորեն ասիմետրիկ բծերը, հանգույցիկները և հանգույցներն անհրաժեշտաբար հեռացվում են, քանի որ չարորակության ներուժը բարձր է և ոչ հստակ (շպիցոիդ մեկանոմայի առկայությունը չի բացառվում, ընդարձակ վիրահատություն, առանց հարակից ավշային հանգույցի բիոպսիայի),
 - Շպիցոիդ հատկանիշներով դերմատոսկոպիորեն սիմետրիկ հանգույցիկները և կամ հանգույցները անկախ տարիքից հեռացվում են կամ խստիվ մշտադիտարկվում (հաշվի առնել, որ օջախն արագորեն՝ ամիսների ընթացքում աճում է, ապա աճը կանգ է առնում, և ապա կարող է անգամ ապաճել, ընդարձակ վիրահատություն, առանց հարակից ավշային հանգույցի բիոպսիայի),

- շպիցոիդ հասկանիշներով դերմատոսկոպիորեն սիմետրիկ տափակ բծերը խստիվ մշտադիտարկվում են՝ հաշվի առնելով տարիքը:

ՇՆ-ի ելքը հեռացնելուց հետո բարենպաստ է:

Ընդունված է 25.10.23

Шпицоидные меланоцитарные пролиферации

**Х.М.Хачикян, О.А.Оганисян, А.А.Кешишян, А.А.Акопян,
А.П.Топчян**

Шпицоидные меланоцитарные пролиферации – это обширная совокупность нозологических форм опухолевой патологии кожи, в числе которых – классический невус Шпица, диспластический невус Шпица, ангиоматозный невус Шпица, невус Шпица с атипией, шпицоидная меланома, меланоцитарная опухоль с неизвестным злокачественным потенциалом и другие.

Наиболее распространенным и проблемным из них является классический приобретенный доброкачественный невус Шпица, морфологические и биологические особенности которого широко изучались на протяжении десятилетий. Но по сей день он продолжает оставаться одной из сложнейших проблем в дерматопатологии. Дело в том, что клинические, дерматоскопические и гистопатологические симптомы невуса Шпица и шпицоидной меланомы часто перекрываются, и обязательно возникает необходимость четкого их разграничения.

Представлены клинические, гистопатологические и дерматоскопические особенности классического невуса Шпица и шпицоидной меланомы кожи, эволюция и инволюция доброкачественных и злокачественных дерматоскопических признаков невуса Шпица, дифференциальная диагностика, а также современные терапевтические подходы.

Spitzoid Melanocytic Proliferations

**Kh.M.Khachikyan, H.A.Hovhannisyan, A.A.Keshishyan, A.H.Hakobyan,
A.P.Topchyan**

Spitzoid melanocytic proliferations are an extensive set of nosological forms of skin tumor pathology, including classic nevus Spitz, dysplastic nevus Spitz, angiomatous nevus Spitz, nevus Spitz with atypia, Spitzoid melanoma, melanocytic tumor with unknown malignant potential and others.

The most common and problematic of them is the classic acquired benign nevus Spitz, the morphological and biological features of which have been widely studied for decades. But today it continues to be one of the most difficult problems in dermatopathology. The point is that the clinical, dermoscopic and histopathological symptoms of Spitz nevus and Spitzoid melanoma often overlap, and there is a need for their clear distinction.

In this article clinical, histopathological, and dermoscopic features of the classic Spitz nevus and Spitzoid melanoma of the skin, evolution and involution of benign and malignant dermoscopic signs of the Spitz nevus, differential diagnosis, and modern therapeutic approaches are presented.

Գրականություն

1. *Argenziano G., Agozzino M., Bonifazi E. et al.* Natural evolution of spitz nevi. *Dermatology* 2011; 222: 256–260.
2. *Brunetti B., Briatico G., Scharf C. et al.* Stardust Pattern as Evolution of Pigmented Spitz Nevi During Childhood. *Dermatol Pract Concept* 2023; 13(1): e2023041.
3. *Kamino H.* Spitzoid melanoma. *Clinics in Dermatology*, 2009; 27: 545–555.
4. *Lallas A. Apalla Z., Ioannides I. et al.* Update on dermoscopy of Spitz/Reed naevi and management guidelines by the International Dermoscopy Society. *British Journal of Dermatology* 2017; 177: 645–655.
5. *Moscarella E., Piccolo V., Argenziano G. et al.* Problematic lesions in children. *Dermatol Clin* 2013; 31(4): 535–47.
6. *Neri I., Dika E., Ravaioli G.M., Patrizi A.* Spitz nevi: defining features and management in children. *G Ital Dermatol Venereol* 2014; 149(6): 675–82.
7. *Spatz A., Barnhill R. L.* The Spitz tumor 50 years later: Revisiting a landmark contribution and unresolved controversy. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1999; 40(2): 223–228.
8. *Spitz S.* Melanomas of childhood. *Am J Pathol* 1948; 24: 591–609.
9. *Verardino G.C., Rochoael M.C.* Spitz nevi in the classic histopathological pattern - lamb in wolf's clothing. *An Bras Dermatol.*, 2015; 90(1): 91–95.
10. *Zhao-Rui L., Jie L.* Spitz Nevus with Specific Dermoscopic Features. *International Journal of Dermatology and Venereology* 2(2) 2019: 112–114.

UDC 614 (479.25)

DOI:10.54503/0514-7484-2024-64.3-112

Iodized Salt Use in Bread Baking and Iodine Intake through Bread Commonly Consumed in Armenia

H. Ts. Aslanyan^{1,3}, G. G. Vardanyan², A. K. Gevorgyan³,
G. A. Gerasimov⁴, I. Parvanta⁴, A. A. Haroyan¹

¹*National Institute of Health after S. Avdalbekyan, Ministry of Health (NIH/MoH);
0010, Yerevan, 49/4 Komitas Ave.;*

²*Food Safety Inspection Body (FSIB) of the Government of the
Republic of Armenia (RA)
0051, Yerevan, 49/2 Komitas Ave.;*

³*Republican Veterinary-Sanitary and Phytosanitary Laboratory
Services Center of FSIB,
0041, Yerevan, Erebyun St., 12 Building;*

⁴*Iodine Global Network, Ottawa, Canada K4A 4W8.*

Keywords: processed foods (PF), bread, salt; iodine, standard, universal salt iodization (USI), coverage, regulatory monitoring, Iodine Global Network (IGN).

Introduction

There is growing international recognition that most of the total salt intake comes from processed foods (PF)¹; therefore, such commercially manufactured foods with iodized salt in their recipes are the main source of dietary iodine among consumers [3-6, 12, 14, 16, 17, 23, 25-27]. Given this evidence, the use of iodized salt in food processing should be an important part of regulatory monitoring of a country USI² programme implementation [9, 14, 22, 23].

Bread is staple food in many parts of the world: it is considered to be the foodstuff that provides the most dietary salt [1, 7, 8, 10, 18, 20]. Using the example of 15 countries from different parts of Europe, it is shown that the residents of the region consume on average 59 kg of bread per year (that is 162 g/day) [11]. The daily consumption of bread is quite high in Turkey – 285

¹ The term 'processed foods' refers to large-scale commercially produced and manufactured foods including bread, instant noodles, bouillon cubes and other salty condiments.

² The concept of universal salt iodization (USI) entails the iodization of all food-grade salt (i.e. salt used in both households and during food processing) [27].

g/day, followed by Bulgaria and Ukraine with figures of 260 and 244 g/day, respectively. Relatively little bread is consumed in the United Kingdom, Spain, Slovenia, Finland and Denmark – 88, 101, 115, 115, 125 g/day. In many European countries, bread provides the highest proportion of salt compared to other PFs – 20-25% [7, 8, 20, 24]. Of the total salt consumption by the population, bread accounts for: in Ireland – 25.9%; Turkey – 25.5%; Belgium – 24.8%; France - 24.2% and Spain -19.1% [20]. Bread is also the leading source of salt in the diet in countries such as New Zealand (26%) and Australia (≈20%) [8]. Among the other processed foods, use of iodized salt in bread baking has long been considered the most feasible delivery strategy for iodine [12].

About 61% of edible salt consumed in Armenia comes from processed foods. Bread is the basic component of the diet and a key source of dietary salt. In 2017, the consumption of bread was at the level of 295 g/day [21], exceeding significantly the consumption levels of this product in most European countries and almost identical to this indicator (about 300 g/day) in the countries of the East Mediterranean region [1]. The average per capita salt intake from bread was estimated at 3.75 g/day, comprising 38.3% of salt obtained from PFs and discretionary household salt [4]. Furthermore, as a major source of iodine in the diet, bread provided approximately 40% of the recommended daily intake (RDI) of iodine, being equal to the share of iodine provided through consumption of household iodized salt. Overall, about 3/4 of daily iodine intake was attributed to iodized household salt and bread containing iodized salt [3] considering average iodine content in salt of 40 mg/kg.

While the WHO recommends to conduct national iodine surveys every 3-5 years, the high cost and complicated logistics of such surveys are significant barriers to their implementation. Recognizing the need for less complex and costly data collection approaches, the IGN developed an on-going programme monitoring and surveillance methodology (called USI FORTIMAS), using sentinel site³ data collection, that could allow for reliable analysis and interpretation of data on coverage of iodized salt and iodine nutrition status among target population groups at a much lower cost, than “statistically representative” cross-sectional surveys [18, 19]. IGN recommended piloting the FORTIMAS methodology adapted to tracking “effective coverage” of iodized salt in Armenia.

The primary objective of piloting the overall FORTIMAS is to assess the feasibility and acceptability of the IGN new “USI FORTIMAS” methodology for monitoring the national iodization programme, using sentinel site data collection approach. This part of the overall study is designed to assess the

³ “Sentinel site” refers to a community - a large town or a district, within a defined region, where population level data on household coverage of dietary iodized salt & urinary iodine could be collected to feasibly confirm sustained high coverage of quality dietary iodized salt & adequate population iodine status in the area over time.

coverage of iodized salt in bakeries and measure iodine intake through bread commonly consumed in Armenia.

Material and Methods

Selection of sentinel sites for the overall study. Population level data on iodine status and iodized salt coverage were collected within 7 sentinel sites: 3 districts within the capital of Yerevan (Nor-Nork, Erebuni, Malatia-Sebastia) and 4 marzes (provinces) across the country. The sites were selected on the premise that adequate iodine status (measured by mUIC level) among the population of the sentinel territories will reflect the iodine status of the people in other regions of the country with a similar high coverage of iodized salt, assuming a relatively homogeneous market distribution of iodized salt among the communities of the marz.

Salt collection in sentinel bakeries. Two typical⁴ bakeries producing “ordinary” (European style) bread and lavash (Armenian flat bread) were selected at each of the 7 sentinel sites (14 bakeries in total) located in the catchment area of the selected secondary schools. One sample of food-grade salt was collected from each of 14 bakeries and transported to the designated Laboratory Services Center (LSC) of the FSIB for subsequent iodine analysis, using a validated quantitative assessment tool - iodometric titration (GOST R 51575).

Salt content in bread. Salt content in bread (finished product) was calculated from the baker’s recipe (BR) dividing salt concentration in dough to commonly applied index 1.25 [1, 20]. Based on the average concentration of salt in bread, the average daily intake of salt from the product is calculated using the percent product weight as salt multiplied by the estimated average daily consumption of the product.

Using information on daily per capita consumption of bread, salt content in bread (in per cents) and iodine content of iodized salt, the average daily iodine intake from iodized salt used in bread baking was estimated.

Results and Discussion

According to data from National Statistics Agency (ARMSTAT), in 2022 people in Armenia consumed a total of 8,09 kg bread per month or **266 g per day** [21]. The consumption of two categories of bread: **I**) a large group of “ordinary” breads, including popular premium wheat breads (>80%), such as “matnakash”, “naan”, white or brown loafs, baguettes, etc. and **II**) lavash (Armenian flat bread) amounted to 6.99 and 1.10 kg/month, respectively. The

⁴ “Typical” refers to bakeries where most of the families within the catchment area of each sentinel school purchase bread and bread products (relatively large ones).

ratio of consumption of these two main categories of bread (86,4% and 13,6%) is obtained in order to calculate the weighted average of iodized salt consumption from “average” bread (daily salt intake) taking into account the expected difference in the amounts of salt mixed with the flour (in dough).

Data presented in Table 1 show that salt content in ordinary wheat breads and traditional flat bread “lavash” is 1.37 and 1.57 g per 100 g of the product, respectively.

Table 1
Average salt levels in bread calculated from “baker’s recipe”, 24-27 November 2023

Bread category	Consumption, kg/month	% of the total	Samples, n	Salt content, Mean $\pm$ SD, g/100 g	95% CI	CV, %
I. Ordinary bread	6.99	86,4%	10	1.37 $\pm$ 0.18	1.25 $\div$ 1.49	8,97%
II. Lavash	1.10	13,6%	10	1.57 $\pm$ 0.27	1.39 $\div$ 1.75	16,9%
Abbreviations: CI – confidence interval, CV – coefficient of variation, SD – standard deviation						

The weighted average for salt content in bread is: $(1.37 \times 86.4\% + 1.57 \times 13.6\%) \div 100\% = \mathbf{1.397 \text{ g/100 g}}$ (approx. 1.4%); this integral figure is close to the average value of salt content in ordinary breads, since the share of ordinary breads in the total consumption of bread products is much larger. In our earlier study of 2019-2021 [3, 4], the results from computational and experimental analyses were approximated as $1.45 + 1.33 = 2.78 \div 2 = 1.39 \text{ g/100 g}$. Thus, our current estimate confirms almost the same value of dietary salt content in 100 g of “averaged” bread.

Based on daily consumption of bread in Armenia (266 g/day) and the average concentration of salt in bread ($\approx 1.4\%$), the average daily salt intake from bread is calculated: $0.014 \times 266 = 3.72 \text{ g}$ of salt, which makes **up to**⁵ 37.2% of the total average daily consumption of salt by the population of the country.

The results of the measurement of iodine content in salt samples collected in 14 bakeries of the selected seven sentinel sites are presented in the below Table 2. These data demonstrate a rather high coverage of bakeries of quality iodized salt: only one out of 14 sentinel bakeries has been using non-iodized

⁵ Approximation “**up to**” is used, as 39.6 is the percentage from the lowest daily salt intake derived from the STEPS Survey of 2016 [2], which found a mean salt intake at **9.8 g/day** among 18-69 aged people. In a parallel study [15], sodium content was measured in urine of reproductive age women: UNaC/UCr ratios approximated an average sodium intake of 5.5 g/day, equivalent to a salt intake of **13.9 g/day**. Our **dietary assessment** of the contribution of PFs to salt intake of 2020 [3] yielded an average intake of **10.6 g** salt from household salt and key salt-containing foods. Finally, the Global Fortification Data Exchange [13] provides an estimate of salt intake for the country at **12.5 g/capita/day**.

salt; the other 13 have been baking breads using adequately iodized salt with iodine content within the range of the national standard (25 - 55 mg/kg)⁶. Mean and median of iodine content in salt sampled in the 13 sentinel bakeries were **38.0 ± 6.86** and **37.0** mg/kg, respectively (the salt sample “6b” without iodine was excluded from this calculation). The 95% CI 33.82 ÷ 42.18 show the range of likely values of the parameter; the coefficient of variation CV – 18.1% is intermediate.

Table 2

Iodine levels in salt used for bread baking in sentinel bakeries

Sentinel site (administrative territory – district or marz)	Code of sentinel school	Code of Sentinel bakery	Bakery salt iodine content, mg/kg
1. Yerevan, community Nor Nork	1.	1a.	39.1
		1b.	37.0
2. Yerevan, community Erebuni	2.	2a.	31.7
		2b.	31.7
3. Yerevan, community Malatia-Sebastia	3.	3a.	43.3
		3b.	37.0
4. Armavir marz, city of Echmiadzin	4.	4a.	29.6
		4b.	45.4
5. Kotayk marz, city of Abovyan	5.	5a.	34.9
		5b.	34.9
6. Shirak marz, city of Gyumri	6.	6a.	43.3
		6b.	0 (No iodine)
7. Ararat marz, city of Ararat	7.	7a.	32.7
		7b.	53.9

Mean 38.0 ± 6.86; Median - 37.0 mg/kg

Earlier [3], we provided an estimate of relative contribution of household salt and salt-containing processed foods (including bread products) to population iodine intake. Then, the study was based on interviews of artisan bakers for collecting information on the extent to which iodized salt was used in bread baking. It was also assumed, that the iodized salt was at the average level of the national salt iodine standard, i.e. 40 mg/kg. In this study, the iodized salt coverage of sentinel bakeries is assessed through direct personal sampling of salt used in common bread baking facilities, and the iodine content in salt from bakeries is defined through direct measurement of iodine in the FSIB laboratory.

All available information and data, including results of measurement of iodine content in iodized salt from sentinel bakeries, are consolidated in the

⁶ High proportion (>81%) of iodized salt used for production of bread commonly consumed in Armenia was revealed in a small sample-size survey in 2018, through interviewing a small group (n=34) of artisan bakers [3, 6].

table 3 and the average daily iodine intake from salt in the staple of the country diets is estimated. In addition, the percent of the daily Recommended Nutrient Intake (RNI) for iodine in adult (non-pregnant) population, being currently met by the use of iodized salt in bread baking, is calculated.

Table 3
Average daily iodine intake (mcg) from salt in bread products and percentage daily RNI iodine from iodized salt from estimated per capita consumption of bread products

Daily per capita bread consumption (g)	Salt content, (% product weight)	Daily salt intake from the product (g)	Percent of total salt used in the product that is iodized	Current iodine intake (mcg) from daily intake of the product* (g)	Percent of RNI for iodine in adult population, i.e. 150 mcg/day
266	1.4	3.72	92.8	91.83	61,22

* based on % iodized salt for bread baking with 30% iodine loss (when mean 38 mg/kg iodine in salt is reduced by 30%, we get 26.6 mg/kg, which is multiplied by 3.72 g daily salt intake; the resulting value of 98.95 is multiplied by 92.8%, resulting current iodine intake (mcg) from daily intake of the product at 91.83 which constitutes 61,22% of iodine RNI).

To summarize, the results of this study confirm that bread products commonly consumed in Armenia remain the major source of food-grade salt in diets of the population of the country. Being adequately iodized (at normal levels) and used by the most typical bakeries countrywide (by 13 out of 14 sentinel bakeries, i.e. > 90%), quality iodized salt used in bread recipes continues to provide rather large share of RNI (61,2%), which is almost identical to the value of the same indicator (66,4%) from the “National Assessment of the actual or potential contribution of industrially processed food salt to population iodine intake, 2020” [3]. Our findings can be used along with other indicators of USI FORTIMAS, such as “Expected coverage of the population with quality iodized salt supplies”, “Household coverage of iodized salt”, “Median urinary iodine concentration (mUIC) in the pregnant women population” and “Thyroid stimulating hormone (TSH) in neonates” to assess the feasibility and acceptability of the IGN new methodology for monitoring of the national iodization programme. Regulatory monitoring can be reoriented to concentrate focus on major source of iodine, such as iodized salt in bread recipe, to ensure effectiveness of the national salt iodization program.

Accepted 27.05.24

Использование йодированной соли в хлебопечении и потребление йода с обычным хлебом в Армении

**Г.Ц.Асланян, Г.Г.Варданян, А.К.Геворкян, Г.А.Герасимов,
И.Парванта, А.А.Ароян**

Исследование проводилось в рамках международного проекта Глобальной сети по йоду по оценке осуществимости и приемлемости новой методологии «USI FORTIMAS» для мониторинга программы йодирования соли с применением метода сбора данных на дозорных участках. В настоящей публикации представлены данные по охвату дозорных пекарен йодированной солью с определением уровней потребления йода с наиболее широко используемыми в Армении сортами хлеба.

Установлено, что широко потребляемые в Армении хлебные изделия являются основным источником соли в рационе питания населения страны. При этом, адекватно йодированная соль (38 мг йода/кг соли), используемая 13 из 14 дозорных пекарен, обеспечивает довольно большую долю рекомендованной нормы потребления (РНП) йода – 61,2% от суточной потребности. Этот результат практически совпадает с аналогичным показателем (66,4%), выявленным в 2020 году при оценке фактического или потенциального вклада йодированной соли, используемой в производстве промышленно-обработанных пищевых продуктов, в потребление йода населением Армении. Представленные данные будут использованы вместе с другими показателями, такими как «Ожидаемый охват населения качественной йодированной солью», «Охват домохозяйств йодированной солью» и др. при определении возможности использования методологии «USI FORTIMAS» для мониторинга национальной программы йодирования соли. Нормативный мониторинг необходимо переориентировать, сосредоточив внимание на основных источниках йода, таких как йодированная соль в рецептах хлеба.

Յոդացված աղի օգտագործումը հացաթխման մեջ և յոդի սպառումը սովորական հացի միջոցով Հայաստանում

**Հ.Ց.Ասլանյան, Գ.Գ.Վարդանյան, Ա.Կ.Գևորգյան, Գ.Ա.Գերասիմով,
Ի.Պարվանտա, Ա.Ա.Հարոյան**

Ուսումնասիրությունն իրականացվել է Յոդի գլոբալ ցանցի միջազգային նախագծի շրջանակներում, որը նպատակ ունի գնահատելու USI FORTIMAS նոր մեթոդաբանության իրագործելիությունը աղի յոդացման ծրագրի մոնիթորինգի համար՝ օգտագործելով դետքային կետերում տվյալների հավաքագրման մոտեցումը: Այս հրապարակման մեջ ներկայացված են յոդացված աղով դետքային փոերի ընդգրկվածությունը, և միաժամանակ գնահատվել է Հայաստանում առավել հաճախ օգտագործվող հացատեսակների միջոցով յոդի սպառման մակարդակը:

Հաստատվել է, որ Հայաստանում լայն սպառում ունեցող հացամթերքը շարունակում է մնալ երկրի բնակչության սննդակարգում կերակրի աղի հիմնական աղբյուրը: Ըստ այդմ, պատշաճ յոդացված աղը (38 մգ/կգ), որն

օգտագործվում է առավել տիպիկ փոերի կողմից (14 դետքային փոերից 13-ը), ապահովում է յոդի RNI-ի բավականին մեծ բաժինը (61,2%): Վերջինս գրեթե նույնական է 2020 թվականին «Բնակչության կողմից սպառվող յոդի քանակում պատրաստի սննդամթերքի արտադրության մեջ օգտագործվող աղի ներդրման որոշմանը» նվիրված հետազոտության ընթացքում արձանագրված նույն ցուցանիշի արժեքին (66,4%) USI FORTIMAS-ի մյուս ցուցանիշների հետ միասին, այս աշխատանքի արդյունքները կօգտագործվեն աղի յոդացման ազգային ծրագրի շրջանակներում՝ IGN նոր մեթոդաբանության կիրառման իրագործելիությունը որոշելու համար:

Առաջարկվում է մոնիթորինգի համակարգը վերակողմնորոշել, որպեսզի ծրագրի կանոնակարգման աշխատանքները կենտրոնանան յոդի հիմնական աղբյուրների վրա, ինչպիսին է հացի բաղադրատոմսերում կիրառվող յոդացված աղը:

References

1. *Al-Jawaldeh A., Al-Khamaiseh M.* Assessment of salt concentration in bread commonly consumed in the Eastern Mediterranean Region, EMHJ, 2018, v. 24, No. 1, 18-24. <https://www.researchgate.net/publication/324233423>
2. "ARMENIA STEPS Survey, 2016-2017. Fact Sheet": https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/Armenia_2016_STEPS_FS.pdf.
3. *Aslanyan H.* Assessment of the actual or potential contribution of industrially processed food salt to population iodine intake (Final National Report: Republic of Armenia), 2020, National Institute of Health, MoH, RA, 2020, p. 26, <http://nih.am/am/reports/132/am> <https://nih.am/assets/pdf/atvk/b3f06f006d1098a05156ab9ded11a445.pdf>.
4. *Aslanyan H.Ts., Andriasyan D.M., Khachatryan N.D.* Comparative assessment of sources of dietary salt in Armenia. Armenian Journal of Health & Medical Sciences, #2/ Vol. II / 2022, p.40-49.
5. *Aslanyan H. Ts., Bazarchyan A. A., Gerasimov G. G.* Iodized salt in processed foods in Armenia. IDD Newsletter, 2020 May, v 48, No 2, p 13-14. https://www.ign.org/newsletter/may20_armenia.pdf.
6. *Aslanyan H.Ts., Sergeeva N. E., Zaqaryan A. A.* About assessment of the extent to which iodized salt is used in processed foods and food processors' level of knowledge on iodine nutrition. J.MedSciArm., 2018, v.LVIII, N 4, pp. 3-14.
7. *Belz M. C. E., Ryan L. A. M., Arendt E. K.* The Impact of Salt Reduction in Bread: A Review, Critical Reviews in Food Sci. & Nutr., 2012, 52:6, 514-524. <https://www.researchgate.net/publication/221977731>.
8. *Brinsden H., He F. J., Jenner K. H., MacGregor G. A.* Surveys of the salt content in UK bread: Progress made and further reductions possible, 2013, BMJ Open 3(6)e002936.
9. *Brown IJ., Tzoulaki I., Candeias V., Elliott P.* (2009) Salt intakes around the world: implications for public health. Int. J. Epidemiol. 38, 791–813.
10. Draft Assessment Report. Proposal P230. Consideration of mandatory fortification with iodine, Food Standards Australia New Zealand (FSANZ), 18 August 2006, 242 pages.
11. *Eglite, A., & Kunkulberga, D.* (2017). Bread choice and consumption trends. In Baltic Conference on Food Science and Technology FOODBALT "Food for consumer well-being" (Vol. 11, pp. 178-182). Jelgava, Latvia: Latvia University of Life Sciences and Technologies.

12. Gerasimov G.A. Increasing iodine intakes in populations through the use of iodized salt in bread baking. IDD Newsletter, V. 33, N 3, August 2009, 9-12 (<https://ign.org/app/uploads/2023/04/IDD-NL-2009-3.pdf>).
13. Global Fortification Data Exchange (GFDx) https://fortificationdata.org/country-fortification-dashboard/?alpha3_code=ARM&lang=en.
14. Guidance on the Monitoring of Salt Iodization Programmes and Determination of Population Iodine Status. IGN/UNICEF, 2018.
15. Hutchings N., Aghajanova E., Baghdasaryan S., Qefoyan M., Sullivan C., He X., van der Haar F., Braverman L., Bilezikian J. P. Constituent analysis of iodine intake in Armenia. Public Health Nutrition. 2018 Nov; 21(16):2982-2988. doi: 10.1017/S1368980018002197. Epub 2018 Sep 7. PMID: 30189914; PMCID: PMC10261023.
16. James W. P. T., Ralph A., Sanchez-Castillo C. P. The dominance of salt in manufactured food in the sodium intake of affluent societies. Lancet, 1987: 426-429.
17. Partearroyo T., Samaniego-Vaesken M. L., Ruiz E. et al. Sodium Intake from Foods Exceeds Recommended Limits in the Spanish Population: ANIBES Study, Nutrients, 2019, 11(10): 2451. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6835313/>.
18. Parvanta I., Gerasimov G. Assessment of pilot round of Turkmenistan FORTIMAS System data (consultancy report). Sep. 13, 2019.
19. Parvanta I., Verster A., Johnson Q. FORTIMAS: An approach for tracking the population coverage and impact of a flour fortification program. Smarter Futures, Brussels, 2014. (<http://www.smarterfutures.net/fortimas>)
20. Quilez J., Salas-Salvado J. Salt in bread in Europe: potential benefits of reduction. Nutrition Reviews, 2012, 70(11):666-78. <https://www.researchgate.net/publication/232740468>.
21. SOCIAL SNAPSHOT AND POVERTY IN ARMENIA. Statistical and analytical report based on the findings of 2018, 2019, 2020, 2021, 2022 Household's Integrated Living Conditions Survey, ARMSTAT, <https://www.armstat.am/am/?nid=82&id=2095>; <https://www.armstat.am/en/?nid=207>.
22. Spohrer R., Garrett GS., Timmer A., Sankar R., Kar B., Rasool F., Locatelli-Rossi L. Processed foods as an integral part of universal salt iodization programs: a review of global experience and analyses of Bangladesh and Pakistan. Food Nutr Bull 2012;33(4 Suppl):S272-80.
23. Spohrer R., Larson M., Maurin C., Laillou A., Capanzana M., Garrett GS. The growing importance of staple foods and condiments used as ingredients in the food industry and implications for large-scale food fortification programs in Southeast Asia. Food Nutr Bull 2013;34(2 Suppl):S50-61.
24. Survey on Members States' Implementation of the EU Salt Reduction Framework, Report 2012, p. 26 https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/nutrition_physical_activity/docs/salt_report1_en.pdf.
25. Van der Haar F. Strengthening IDD prevention in Eastern Europe and Central Asia IDD Newsletter, v.43, N4, November 2015, p. 6-7.
26. WHO, Sodium Reduction, Key facts, 14 September, 2023 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/salt-reduction>
27. World Health Organization, Guideline: fortification of food-grade salt with iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders. Geneva: World Health Organization, 2014.

УДК 612.1

DOI:10.54503/0514-7484-2024-64.3-121

Влияние комплексов меди $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ и $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CF}_3})_2$ на организм крыс, облученных радиоизотопным технецием

А.Г. Карапетян¹, В.С. Григорян^{1,2}, А.М. Даллакян¹,
Г.Г. Хачатрян³

¹ Институт физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА,
0028, Ереван, ул. Бр. Орбели, 22,

² Университет традиционной медицины,
0040, Ереван, ул. Маршала Бабаджаняна, 3,

³ Национальный центр ожогов и дерматологии,
0054, Ереван, Давташен, 25а

Ключевые слова: митотический индекс, хромосомные aberrации, процент полиплоидных клеток в костномозговых клетках бедренной кости, цитогенетические показатели, облучение, радиоизотопный технеций

Известно, что важным повреждающим ДНК фактором является облучение организма ионизирующим излучением (ИИ), прямым признаком которого является дестабилизация хромосом [5,9]. Радиационно-индуцированные повреждения кариотипа являются важным показателем как для биологической индикации тяжести лучевых поражений, так и для прогнозирования развития отдаленных неблагоприятных эффектов ИИ.

На протяжении многих лет проводились исследования, направленные на поиск чувствительных биологических маркеров, специфичных для радиационного воздействия [3,8].

В настоящее время одними из немногих биологических показателей – маркеров (наряду с ЭПР-спектроскопией эмали зубов), являются хромосомные aberrации (ХА) в лимфоцитах периферической крови [4].

Одной из приоритетных задач современной радиобиологии является поиск новых, эффективных радиозащитных соединений. В этой области особый интерес представляют металлоорганические комплексы, обладающие высокой антиоксидантной активностью. Возможность защитить организм от поражающего действия ионизирующей радиации у подобных комплексов была отмечена как в научных трудах некоторых авторов [6,7], так и в работах сотрудников Института физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА [1,2].

В работе проведен цитогенетический скрининг новых синтезированных химических комплексов: $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ и $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CF}_3})_2$.

Материал и методы

С целью исследования возможного благоприятного радиопротекторного действия комплексных соединений меди $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ (комплекс 1) и $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CF}_3})_2$ (комплекс 2) на облученный организм, мы изучили цитогенетические показатели в 4 группах экспериментальных животных (белые, беспородные, половозрелые крысы-самцы средней массой 180 г, по 10 крыс в каждой группе). Цитогенетическое обследование включало анализ хромосом с окраской Гимза.

В I группу вошли интактные животные; II группу составили животные, находившиеся под воздействием радиоизотопа технеция (Tc), которым внутрибрюшинно вводили изотоп активностью 4,8 мКи в объеме 2 мл – чистое облучение; III группу составили животные, которым внутрибрюшинно вводили комплекс меди $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ дозой 50 мг/кг в объеме 2 мл за час до введения изотопа Tc (облучение + соединение меди $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ (комплекс 1, рис. 1а); в IV группу были вовлечены животные, которые до облучения получили соединение $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CF}_3})_2$ (комплекс 2, рис. 1б).

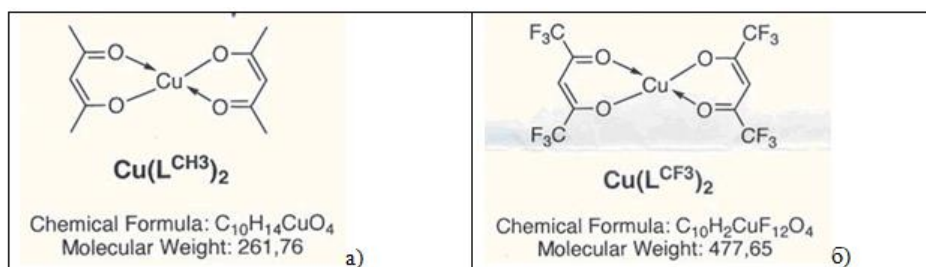


Рис. 1. Структуры и формулы $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ (а) и $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CF}_3})_2$ (б)

Изучали выживаемость и цитогенетические параметры (по методу Форда-Воллама), определяли митотический индекс (МИ), ХА и процент полиплоидных клеток (ППК) в костномозговых клетках бедренной кости (подсчет в 1000 клетках в каждом препарате).

Анализ данных проводился с помощью ряда специализированных статистических пакетов: Statsoft и SPSS-10.0. Использовали регрессионный и корреляционный методы анализа.

Результаты и обсуждение

Была рассчитана выживаемость животных в 4 группах. В группе интактных животных выживаемость составила 100%, во II группе составила 40%, в III группе при инъекции соединения $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ – 100%, а

в группе IV – 90%. Динамика выживаемости была описана регрессионными уравнениями:

$$\begin{aligned}y_1 &= y_4 = 100 + 0 \lg(x), \\y_2 &= 77,5018 - 30,38 \lg(x), \\y_3 &= 104,38 - 10,53 \lg(x),\end{aligned}$$

где x – день эксперимента, y_1 – выживаемость интактных животных, y_2 – выживаемость при чистом облучении, y_3 – при облучении + инъекция $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$, а y_4 – при облучении + инъекция $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CF}_3})_2$. Приведенные регрессионные уравнения дают возможность с помощью экстраполяции определять изменение процента выживаемости в отдаленных сроках эксперимента и прогнозировать дальнейший исход эксперимента.

Анализируя кариотип и пролиферативную активность вышеуказанных клеток, мы получили цитогенетические показатели этих групп, результаты которых приведены в таблице (приведены только достоверные значения изменений цитогенетических показателей).

Таблица

Цитогенетические показатели 4 групп: норма, чистое облучение, облучение + $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ и облучение + $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CF}_3})_2$ на 30-е сутки эксперимента

Показатели	Норма (I группа)	Тс (II группа)	Тс + $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ (III группа)	Тс + $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CF}_3})_2$ (IV группа)
МИ, %	20,35±2,8	9,8±0,96	19,1±0,8*	15,8±0,17*
ХА, %	2,6±0,26	6,8±0,74	3,7±0,4*	4,4±0,48*
ППК, %	0,5±0,08	4,6±0,53	1,2±0,3*	2,1±0,26*

* достоверное различие при сравнении показателей II группы (чистое облучение с III и IV группами)

При анализе результатов исследования групп животных – чистое облучение, облучение + комплекс 1 и облучение + комплекс 2, мы обнаружили значительную разницу в цитогенетических показателях между этими группами. Так, по всем 3 показателям наблюдается достоверное различие между интактными и облученными животными ($p < 0,05$), т.е. эти показатели могут рассматриваться как маркеры облучения Тс. По показателям МИ, ХА и ППК обнаружено достоверное различие у облученных по сравнению с группами: облучение + $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ и облучение + $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CF}_3})_2$ спустя 30 суток, что свидетельствует о радиопротекторном свойстве соединений. Показатель выживаемости и результаты мультирегрессионной зависимости при применении $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ подтверждают наибольшую эффективность этого соединения относительно $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CF}_3})_2$.

На рис. 2 приведены результаты мультирегрессионных зависимостей взаимовлияния цитогенетических показателей при инъекции $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$

и $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CF}_3})_2$. Приведены также уравнения мультирегрессионной зависимости между МИ, ХА и ППК в норме (х), при чистом облучении (у) и применении медьорганических комплексов (z) до облучения.

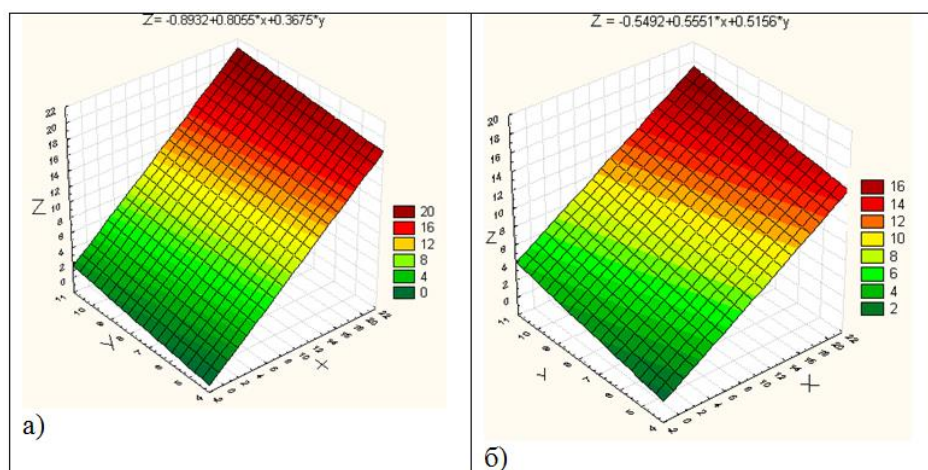


Рис. 2. Результаты мультирегрессионного анализа взаимовлияния цитогенетических показателей при инъекции $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ (а) и $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CF}_3})_2$ (б)

Мультирегрессионный анализ цитогенетических показателей, наряду со стандартными статистическими методами, подтвердил наибольшую эффективность соединения $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ относительно $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CF}_3})_2$.

При облучении Тс были обнаружены следующие нарушения: двойной фрагмент, делеция, полиплоид (рис. 3). Их количество было резко уменьшено после введения комплексов 1 и 2, что также подтверждает эффективность их благотворного (радиопротекторного) действия.

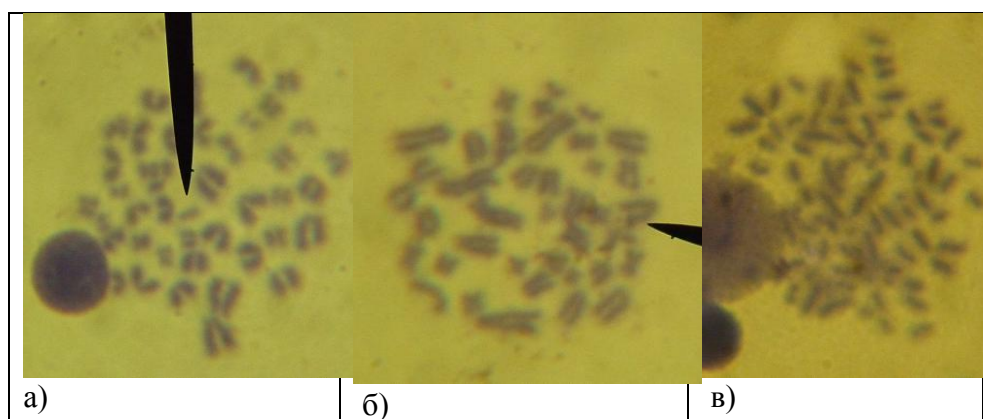


Рис. 3. Цитогенетические нарушения, обнаруженные при влиянии технеция: а) двойной фрагмент, б) делеция, в) полиплоид

Исследуя все 3 цитогенетических показателя, мы обнаружили достоверное различие между интактными и облученными животными, т.е. эти показатели могут рассматриваться как маркеры облучения изотопом Тс. Определив выживаемость и цитогенетические показатели МИ, ХА и ППК в костномозговых клетках бедренной кости, выявили, что наибольшим значением выживаемости была отмечена группа с инъекцией комплекса 1.

По этим 3 показателям обнаружено достоверное различие у облученных по сравнению с группой облучение + $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ и облучение + $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CF}_3})_2$ спустя 30 суток, что свидетельствует о радиопротекторном свойстве обоих соединений и доказывает благотворное влияние этих соединений. Анализ выживаемости, изменения цитогенетических показателей, мультирегрессионный анализ при использовании 2 комплексов также подтверждает наибольшую эффективность $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ относительно $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CF}_3})_2$.

Результаты исследований свидетельствуют о необходимости продолжения работ в направлении поиска средств, обладающих терапевтическим воздействием при радиационных поражениях.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке РА в рамках научного проекта № 21Т-1F126

Поступила 28.03.24

$\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ և $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CF}_3})_2$ պղնձի համալիրների ազդեցությունը ռադիոիզոտոպ տեխնեցիումով ճառագայթված առնետների օրգանիզմի վրա

**Ա.Գ. Կարապետյան, Վ.Ս. Գրիգորյան, Ա.Մ. Դավաթյան ,
Գ.Հ. Խաչատրյան**

Բջջի վրա իոնացնող ճառագայթման (ԻՃ) ազդեցության առաջին և անմիջական նշաններից մեկը քրոմոսոմների ապակայունացումն է: Կարիոտիպի ճառագայթահարման հետևանքով առաջացած վնասը կարևոր ցուցանիշ է ինչպես ճառագայթային վնասվածքների ծանրության կենսաբանական ցուցման, այնպես էլ ԻՃ երկարաժամկետ անբարենպաստ հետևանքների զարգացումը կանխատեսելու համար:

Նոր, արդյունավետ ռադիոպաշտպանիչ միացությունների որոնումը ժամանակակից ռադիոկենսաբանության առաջնահերթ խնդիրն է: Այս ոլորտում առանձնահատուկ հետաքրքրություն են ներկայացնում բարձր հակաօքսիդանտ ակտիվությամբ օրգանամետաղական համալիրները:

Այս աշխատանքի նպատակն է որոշել $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ և $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CF}_3})_2$ համալիրների հնարավոր ռադիոպաշտպանիչ հատկությունները:

Որոշված են ապրելունակության և ցիտոգենետիկ պարամետրերը՝ միտոտիկ ինդեքսը, քրոմոսոմային շեղումները և պոլիպլոիդ բջիջների տոկոսը ոսկրածուծի բջիջներում (յուրաքանչյուր պատրաստուկում 1000 բջջի հաշվարկ):

I խումբը ներառում էր ինտակտ կենդանիներ, II խումբը բաղկացած էր ռադիոիզոտոպային տեխնեցիումի ազդեցության ենթարկված կենդանիներից, III խումբը բաղկացած էր կենդանիներից, որոնց ներերակային ներարկվել է պոնձի կոմպլեքս $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ 50 մգ/կգ 2 մլ ծավալով Tc-ի ընդունումից մեկ ժամ առաջ՝ իզոտոպ (ճառագայթում + պոնձի միացություն՝ $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$, (կոմպլեքս 1): IV խմբում ներառված էին կենդանիներ, որոնք ստացել էին $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CF}_3})_2$, (կոմպլեքս 2) միացությունը մինչև ճառագայթումը:

$\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ համալիրի ներարկումով խմբերն ունեցել են ամենաբարձր ապրելունակությունը:

Ցուցանիշների առումով՝ քրոմոսոմային շեղումներ և պոլիպլոիդ բջիջների քանակ, զգալի տարբերություն է հայտնաբերվել ճառագայթվածների մեջ՝ համեմատած «ճառագայթում + $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ », «ճառագայթում + $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CF}_3})_2$ » խմբերի հետ (30 օր հետո), ինչը ցույց է տալիս միացությունների ռադիոպաշտպանիչ հատկության առկայությունը: Ապրելունակության վերլուծությունը, բջջագենետիկ պարամետրերի փոփոխությունները, մուլտիոգենետիկ վերլուծությունը 2 կոմպլեքսների օգտագործմամբ հաստատում են $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ -ի ամենամեծ արդյունավետությունը $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CF}_3})_2$ -ի համեմատ:

Ցիտոգենետիկ պարամետրերի մուլտիոգենետիկ վերլուծությունը նույնպես հաստատեց $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ միացության ամենաբարձր ճառագայթապաշտպանիչ հատկությունը $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CF}_3})_2$ -ի համեմատ:

Հետազոտության արդյունքները վկայում են ճառագայթային վնասվածքների դեպքում բուժական ազդեցություն ունեցող միացությունների որոնման ուղղությամբ աշխատանքները շարունակելու անհրաժեշտության մասին:

Effect of Copper Complexes $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ and $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CF}_3})_2$ on the Organism of Rats Irradiated with Radioisotope Technetium

A.G. Karapetyan, V.S. Grigoryan, A.M. Dallakyan, G.H. Khachatryan

One of the first and direct signs of the impact of ionizing radiation (IR) on a cell is the destabilization of chromosomes. Radiation-induced damage to the karyotype is an important indicator both for biological indication of the severity of radiation injuries and for predicting the development of long-term adverse effects of IR.

The search for new, effective radioprotective compounds is a priority task of modern radiobiology. In this area, organometallic complexes with high antioxidant activity are of particular interest.

The purpose of this work is to determine the possible radioprotective properties of the $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ and $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CF}_3})_2$ complexes.

Determined survival, life expectancy and cytogenetic parameters: mitotic index, chromosome aberrations and % of polyploid cells in the bone marrow cells of the femur (count in 1000 cells in each preparation).

Group I included intact animals; Group II consisted of animals exposed to the radioisotope technetium, group III consisted of animals that were intraperitoneally injected with copper complex $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ at a dose of 50 mg/kg in a volume of 2 ml one hour before the administration of the Tc isotope (“irradiation + copper compound $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ (complex 1). Group IV included animals that received the compound $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CF}_3})_2$ (complex2) before irradiation.

The groups with the injection of $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ complex had the highest survival .

In terms of indicators: chromosomal aberrations and the number of polyploid cells, a significant difference was found in those irradiated compared with the “irradiation + $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CF}_3})_2$ ” group (after 30 days), which indicates the radioprotective property of the compound. Analysis of survival, changes in cytogenetic parameters, multiregression analysis using 2 complexes confirms the greatest efficiency of $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ relative to $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CF}_3})_2$.

Multiregression analysis of cytogenetic parameters also confirmed the highest efficiency of the $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ compound relative to $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CF}_3})_2$.

The results of the research indicate the need to continue work in the direction of searching for agents that have a therapeutic effect in radiation injuries.

Литература

1. Карапетян А.Г., Сантини К., Малакян М.Г. Оценка длительности и эффективности радиозащитного действия новых синтезированных соединений. Мед. наука Армении НАН РА, 2019, т. LIX, 2, с. 12–19.
2. Карапетян А.Г., Даллакян А.М., Тоноян В.Д. Цитогенетическая оценка радиозащитных свойств Cu и Mn хелатов Шиффовых оснований Никотинил-L-аминокислот. Мед. наука Армении НАН РА, 2019, т. LIX, 3, с. 34–40.
3. Мазник Н.А., Винников В.А. Уровень aberrаций хромосом в лимфоцитах периферической крови у эвакуантов из 30-км зоны ЧАЭС, у жителей радиоактивно-загрязненных территорий в отдаленные сроки после Чернобыльской аварии. Радиационная биология. Радиоэкология, 2002, т. 42, 6, с. 704–710.
4. Мазник Н.А. Результаты динамического цитогенетического обследования и биологической дозиметрии у лиц, эвакуированных из 30-километровой зоны ЧАЭС, Радиационная биология. Радиоэкология, 2004, т. 44, 5, с. 566–573.
5. Мазурик В.К., Михайлов В.Ф. Радиационно-индуцируемая нестабильность генома феномен, молекулярные механизмы, патогенетическое значение. Радиобиология и радиоэкология, 2001, т. 41, 3, с. 272–289.
6. Малакян М.Г., Баджиян С.А., Матосян В.А., Тоноян В.Д., Бабаян К.Н., Егиазарян Д.Э. Аминокислотные Шиффовы основания и их Cu(II) хелаты – новые высокоэффективные радиопротекторы. Вестник Российской военно-медицинской академии, 2008, т. 3, 23, с. 219.
7. Малакян М.Г., Баджиян С.А., Матосян В.А. Исследование радиозащитной и антирадикальной активности Шиффовых оснований, производных никотинальдегида и L-аминокислот. Новые технологии в медицине и экспериментальной биологии, 2007, с. 44–46.
8. Нугис В.Ю., Дудочкина Н.Е. Цитогенетические показатели в отдаленные сроки после острого облучения людей. Компьютерный метод ретроспективной оценки дозы. Радиационная биология. Радиоэкология, 2007, т. 47, 1, с. 74–79.
9. Bonassi S., Kirsh-Volders M., Stromberg U. et al. Human population studies with cytogenetic biomarkers; review of literature and future perspectives. Environmental and Molecular Mutagenesis, 2005, v. 45 (2), p. 258–270.

ՀՏԴ 615.322:58

DOI:10.54503/0514-7484-2024-64.3-128

Անտոցիանների պարունակությունը բալի պտուղների լիոֆիլ փոշում և դրա հակաբորբոքային ազդեցությունը

Ք.Մ.Շամիլյան¹, Հ.Վ.Թոփչյան², Ա.Գ.Ժամհարյան³,
Տ.Վ.Հովհաննիսյան², Թ.Ա.Պատիկյան¹, Ա.Կ.Հովսեփյան¹,
Մ.Գ.Բալասանյան¹

¹ԵՊԲՀ Ֆարմակոլոգիայի ամբիոն,

²Դեղերի տեխնոլոգիայի ամբիոն,

³Ֆարմացիայի ամբիոն

0025, Երևան, Կորյունի փ., 2

Բանալի բառեր. Բալենի սովորական, անտոցիաններ, էթանոլային լուծամզվածք, մեթանոլային լուծամզվածք, լիոֆիլիզացիա, հակաբորբոքային ազդեցություն

Մարդկանց և կենդանիների մասնակցությամբ կատարված *in vitro* և *in vivo* փորձերով ապացուցված է անտոցիանների բարձր կենսաբանական ակտիվությունը, ներառյալ վերջիններիս՝ օրգանիզմում ընթացող օքսիդատիվ սթրեսի գործընթացներին հակազդելու ունակությունը [5], նյարդապաշտպան ազդեցությունը [17], սիրտ-անոթային ակտիվությունը [7], հակաքաղցկեղային [13] և հակամանրէային ակտիվությունները [9]: Դեղաբանական ակտիվության նման լայն ոլորտը պայմանավորված է անտոցիանների՝ ազատ ռադիկալները կապելու [15] և մի շարք ֆերմենտների (ցիկլօօքսիգենազ, միտոգեն ակտիվացված պրոտեին կինազ), [11] և բորբոքային ցիտոկինների գործառույթները ճնշելու հատկություններով [6]:

Ընդ որում անտոցիանները նույնիսկ շատ մեծ քանակությամբ կիրառման պարագայում գրեթե չեն ցուցաբերում կողմնակի ազդեցություններ, ինչն էլ հենց հնարավորություն է ընձեռում դրանք օգտագործելու մի շարք հիվանդությունների կանխարգելման և բուժման գործընթացներում [7]: Սակայն անտոցիաններով հարուստ բույսերից դրանց բարձր պարունակությամբ դեղաձևեր ստանալու տեխնոլոգիական մոտեցումները շատ կարևորվում են, քանի որ վերջիններիս քանակությունը, կախված էքստրակցիայի պայմաններից (միջավայրի pH, ջերմաստիճան), կարող է շատ խիստ տատանվել [16]:

Այս ամենն առաջ է քաշում բույսերից դեղաձևեր ստանալու նոր տեխնոլոգիական մոտեցումների մշակումը, որոնք հնարավորություն կտան ստանալու բարձր պարունակությամբ կենսաբանական ակտիվ միացություններ:

Ժամանակակից դեղագործության կարևոր նվաճումներից կարելի է համարել սառեցմամբ-չորացման (լիոֆիլիզացիայի) եղանակով բուսական փոշիների ստացումը [3]: Լիոֆիլիզացիայի գործընթացի արդյունքում բույսերը պահպանում են կենսաբանական ակտիվ միացությունների քանակական կազմը գրեթե ամբողջությամբ, բացի դրանից, լիոֆիլիզացիան հնարավորություն է տալիս երկար պահպանելու ստացված լուծամզվածքները: Հաշվի առնելով, որ կայուն դեղաբանական ազդեցություն ստանալու նպատակով անհրաժեշտ է համապատասխան բուսատեսակի բավականին մեծ քանակության կիրառումը [12,14], շահեկան է բույսերն օգտագործել լիոֆիլիզացված փոշիների տեսքով: Լիոֆիլիզացիայի ենթարկված պտուղների պարագայում կարողանում ենք տվյալ բուսատեսակից թարմ պտուղների համեմատ շուրջ 85 տոկոսով ավելի փոքր քանակությամբ ընդունելու պարագայում ստանալ անտոցիանների նույն քանակությունը: Բացի դրանից, լիոֆիլիզացիայի շնորհիվ ամբողջ տարվա ընթացքում, անկախ եղանակից, բուժառուները հնարավորություն են ունենում ամեն օր ընդունելու իրենց անհրաժեշտ անտոցիանների քանակությունը [2]:

Վերը նշվածը հիմք է հանդիսացել օգտագործելու լիոֆիլ չորացման եղանակը՝ անտոցիաններով հարուստ դեղաձև ստանալու նպատակով: Որպես անտոցիանների աղբյուր ընտրվել են Բալենի սովորականի պտուղները, որոնք, բացի նրանից, որ պարունակում են ցիանիդինի և վերջինիս ածանցյալների մեծ քանակություն, նաև ցուցաբերում են հակաբորբոքային, հակաօքսիդանտային հիպոլիպիդեմիկ, հակազերճնշումային հատկություններ և շատ խոստումնալից են բժշկության մեջ նոր դեղաձևի՝ լիոֆիլ փոշի ստանալու համար, համեմատելով լիոֆիլ չորացման և էքստրակցիայի այլ եղանակներով ստանալու պայմաններում անտոցիանների քանակական պարունակությունները:

Նյութը և մեթոդները

Փորձերն իրականացվել են ՀՀ Կոտայքի մարզից հավաքված, Բալի սառեցված պտուղների կիրառմամբ, որոնցից ստացվել են տարբեր լուծամզվածքներ և լիոֆիլ փոշի: Հումքից պատրաստվել են 70% և 40% էթանոլային, մինչև pH=3 թթվեցրած 70%-մեթանոլային լուծամզվածքներ՝ արագացված կոտորակային մացեռացիայի հակա-

հոսքային ընդունված եղանակով, 96% էթանոլային լուծամզվածք՝ կոնսերվացման մեթոդով, և լիոֆիլ փոշի:

Լիոֆիլիզացիայի համար պատրաստվել են տարբեր նմուշներ, որոնք միմյանցից տարբերվում են ըստ ցենտրիֆուգման արագության, ուլտրաձայնի և ջրային բաղնիքի կիրառման գործընթացի: Այսպես, բոլոր 5 նմուշները ստանալու համար Բալի պտուղները նախապես մանրացրել են, այնուհետև A1, B1 և C նմուշների համար նախատեսված մանրացրած հումքը ենթարկվել է ցենտրիֆուգման, համապատասխանաբար՝ 1000պտ/ր, 7000պտ/ր և 14000պտ/ր արագություններով, հինգ րոպեի ընթացքում, որից հետո վերնստվածքային հեղուկներն անջատվել են, լցվել սրվակների մեջ մոտավորապես 1սմ հաստությամբ շերտով (մոտ 2մլ) և ենթարկվել լիոֆիլիզացիայի: Նույն կերպ նաև պատրաստվել են A2 և B2 նմուշները, սակայն մինչ ցենտրիֆուգումը A2 նմուշի հումքը նախապես մշակվել է ուլտրաձայնի կիրառմամբ՝ ջրային բաղնիքով, իսկ B2 նմուշի պարագայում ուլտրաձայնը կիրառվել է առանց ջրային բաղնիքի: Ուլտրաձայնային մշակումից հետո A2 և B2 նմուշների հումքը ենթարկվել է ցենտրիֆուգման, համապատասխանաբար 1000 պտ/ր և 7000 պտ/ր արագություններով, որից հետո նորից անջատվել են վերնստվածքային հեղուկները և, ըստ վերոնշյալ գործընթացի, ենթարկվել լիոֆիլիզացիայի:

Լիոֆիլ չորացումը կատարվել է երեք փուլով՝ սառեցման, սուբլիմացիայի և դեսուբլիմացիայի: Սառեցման փուլում նախապես մինչև -20°C ($\pm 2^{\circ}\text{C}$) նմուշը տեղադրվել է խցիկի մեջ 1 Մթն ճնշման պայմաններում, որի ջերմաստիճանը մինչև -42°C է: Սառեցումը համարվել է ավարտված (տեղադրումից մոտավորապես 4 ժամ անց), երբ խցիկի բոլոր հատվածներում ջերմաստիճանները հավասարվել են: Սուբլիմացիայի փուլն ապահովելու համար ստեղծվել է վակուում մոտ 95-105 Պա ճնշմամբ: Սուբլիմացիայի փուլը համարվել է ավարտված, երբ խցիկում սկսել են գրանցվել ջերմաստիճանային փոփոխություններ (փուլի տևողությունը միջինում կազմել է 8 ժամ): Այնուհետև մեկնարկել է դեսուբլիմացիայի փուլը, որի համար աստիճանաբար խցիկի ջերմաստիճանը բարձրացվել է մինչև 35°C , իսկ ճնշումը՝ իջեցվել մինչև 20-35 Պա: Ջերմաստիճանը 35°C հասնելուց հետո (որին հասնելու համար պահանջվում է մոտավորապես 12 ժամ) գործընթացը շարունակվել է ջերմաստիճանի կայուն արժեքի պահպանմամբ՝ մոտավորապես 4 ժամ [8]:

Ստացված լուծամզվածքներում անտոցիանների իսկությունը որոշվել է նրբաշերտ քրոմատոգրաֆիայի եղանակով՝ 100:17:13 հարաբերությամբ էթիլացետատ-մեթիլ սպիրտ-ջուր լուծիչների համա-

կարգում: Քրոմատոգրաֆիկ թիթեղի վրա ստացված չորացված քրոմատագիրը դիտվել է ցերեկային և ուլտրամանուշակագույն (ՈՒՄ) լույսի տակ 5% NaOH-ի էթանոլային լուծույթով մշակելուց առաջ և հետո: Նրբաշերտ քրոմատոգրաֆիայի եղանակով լուծամզվածքներում անտոցիանների իսկությունը որոշելիս թիթեղի վրա ստացվել են 4 հետքեր, որոնց տարբերակումը կատարվել է ըստ դրանց գունային երանգների [10]:

Լուծամզվածքներում անտոցիանների քանակական որոշումն իրականացվել է սպեկտրալուսաչափական եղանակով՝ ՄՖ-46 մակնիշի սպեկտրաչափի օգնությամբ, 510Նմ ալիքի երկարության պայմաններում: Քանակական պարունակությունը մգ%-ներով որոշվել է վերահաշվարկված՝ ըստ ցիանիդին-3,5-դիգլիկոզիդի:

Լիոֆիլիզատում պարունակվող անտոցիանների քանակական որոշումն իրականացվել է դիֆերենցիալ սպեկտրաչափական եղանակով [18]:

Բալի պտուղների հակաբորբոքային ակտիվությունը գնահատվել է 25 սեռահասուն, սպիտակ, ոչ ցեղական, 180-240գ կշռով արու առնետների վրա: Կենդանիների մասնակցությամբ իրականացված բոլոր փորձերը կատարվել են Բիոէթիկայի ինստիտուցիոնալ կոմիտեի հետազոտվող կենդանիների օգտագործման և խնամքի ղեկավար սկզբունքների համաձայն: Կենդանիները բաժանվել են 3 խմբի՝ առաջին՝ ստուգիչ խմբի կենդանիներին ($n=8$) ներորովայնային (ն/ո) ներարկվել է 0,5մլ NaCl-ի իզոտոնիկ լուծույթ, երկրորդ ($n=9$) և երրորդ ($n=8$) փորձարարական խմբերի առնետներին համապատասխանաբար ն/ո ներարկվել են 0,5 մլ Բալի պտուղների լիոֆիլ փոշուց ստացված լուծույթ և կետոպրոֆեն՝ 10 մգ/կգ դեղաչափերով: Բալի պտուղների լիոֆիլ փոշուց լուծույթ ստանալու համար 0,18 գրամ լիոֆիլ զանգվածը լուծվել է 1,1մլ ֆիզիոլոգիական լուծույթում, այնուհետև լուծույթը ստանալուց 4 ժամ անց կատարվել է ցենտրիֆուգում 20 բոպե տևողությամբ, 4500 պտույտ/ր հաճախականությամբ, որից հետո վերնստվածքային հեղուկն առանձնացվել և ներարկվել է առնետներին: Ուսումնասիրվող միացությունների հակաբորբոքային ակտիվությունը գնահատվել է առնետների ականջի՝ քսիլոլով մակաձված սուր բորբոքման փորձարարական մոդելում՝ ըստ աջ բորբոքված և ձախ՝ ինտակտ ականջների զանգվածների տարբերության հաշվարկի: Հետազոտվող լուծույթների ն/ո ներարկումից 60ր անց քլորալ հիդրատով (350մգ/կգ) անզգայացման պայմաններում առնետի աջ ականջի արտաքին և ներքին մակերեսները մշակվել են 80 մկլ քսիլոլով, որից մեկ ժամ հետո կտրվել են կենդանիների ականջները և հավասարեցվել համապատասխան դակիչ սարքի օգնությամբ՝ 1սմ

տրամագիծ ունեցող շրջանաձև հատվածների: Այնուհետև ականջները կշռվել են, և ականջների զանգվածների տարբերությամբ գնահատվել է բորբոքման աստիճանը [4]:

Ստացված տվյալների վիճակագրական վերլուծությունը կատարվել է IBM SPSS Statistics 20 և Microsoft Excel ծրագրերով: Ստացված տվյալները ներկայացված են խմբային միջին արժեքի և ստանդարտ շեղման ($M \pm SD$) տեսքով: Տվյալների համեմատության համար կիրառվել է Ստյուդենտի t -չափանիշի երկկողմանի տարբերակը, տվյալները համարվել են վիճակագրորեն նշանակալի առաջին տիպի (α) սխալի 0,05-ից փոքր հավանականության դեպքում:

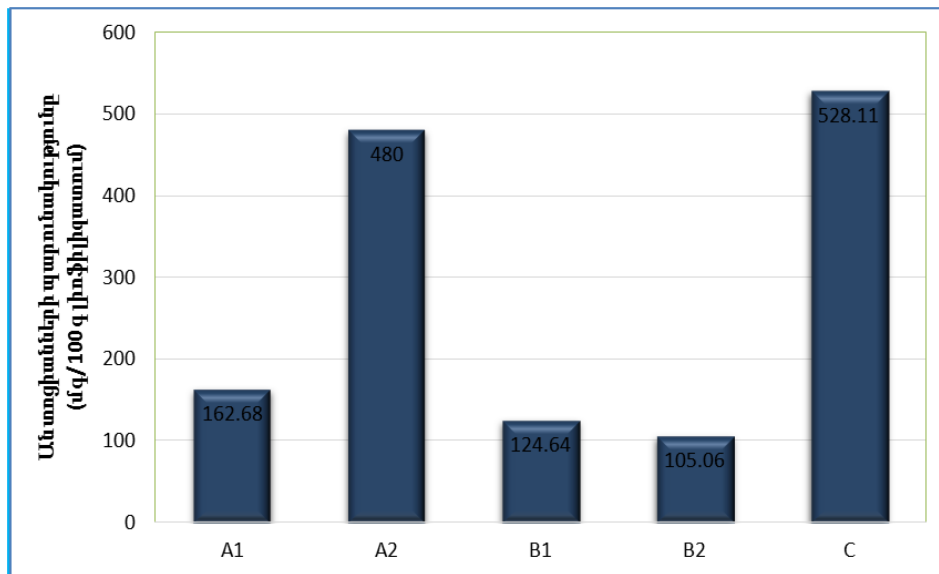
Արդյունքները և քննարկումը

Լուծամզվածքների նրբաշերտ քրոմատոգրաֆիկ ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ բոլոր լուծամզվածքները պարունակում են ցիանիդինի (R_f -ի արժեք՝ $0,4 \pm 0,02$) և դելֆինիդինի (R_f -ի արժեք՝ $0,18 \pm 0,02$) շարքին պատկանող անտոցիաններ, ինչի ապացույցն են պուրպուր-մանուշակագույն գունավորմամբ հետքերը, իսկ մեթանոլային լուծամզվածքում նաև պելարգոնիդին-3-գլյուկոզիդ (R_f -ի արժեք՝ $0,64 \pm 0,02$):

Սպեկտրաչափական ուսումնասիրությունները վկայում են, որ անտոցիանների քանակական պարունակություններն ուսումնասիրվող լուծամզվածքներում, ինչպես նաև լիոֆիլ փոշու տարբեր նմուշներում միմյանցից տարբերվում են: Այսպես, թթվեցրած մեթանոլային և 70% էթանոլային լուծամզվածքներում դրանց պարունակությունը կազմում է 39,35մգ% և 38,34մգ%: 40%-անոց էթանոլային և 96% էթանոլով կոնսերվացված լուծամզվածքներում անտոցիանների էլքը ավելի սակավ է և կազմում է համապատասխանաբար 18,6 և 28,7մգ%:

Նշված եղանակով անտոցիանների քանակական պարունակության ուսումնասիրությամբ պարզաբանվեց, որ Բալի պտուղների լիոֆիլ փոշում այդ կենսաբանական ակտիվ միացությունների էլքը կախված է ուլտրաձայնի ջրային բաղնիքով կամ առանց բաղնիքի կիրառումից, ինչպես նաև ցենտրիֆուգման արագությունից: Ինչպես վկայում են նկար 1-ում բերված տվյալները, անտոցիանների առավելագույն էլքը (528,11 մգ/100 գրամ փոշում) արձանագրվում է Բալի լիոֆիլ փոշու նմուշում, որը ստացվել է 14000 պտույտ/րոպե արագությամբ ցենտրիֆուգումից հետո՝ առանց ուլտրաձայնի և ջրային բաղնիքի կիրառման: Այս պայմաններում անտոցիանների քանակությունը վերահաշվարկված թարմ հումքի քանակի համար կկազմի 89,78մգ, քանի որ լիոֆիլ չորացման գործընթացի արդյունքում ստացված փոշին կազ-

մում է թարմ հումքի 17%-ը: Փաստորեն ստացված լիոֆիլիզատում անտոցիանների քանակի համեմատությունը Բալի պտուղներից ստացված էքստրակտներում դրանց պարունակության հետ ցույց է տալիս, որ անտոցիանների պարունակությունը լիոֆիլիզատում 2,3 անգամ գերազանցում է 70% էթանոլային էքստրակտում վերջինիս պարունակությունը, ինչը հիմք հանդիսացավ Բալի պտուղների հակաբորբոքային ազդեցությունն ուսումնասիրելիս կիրառելու լիոֆիլ եղանակով ստացված Բալի պտուղների փոշին [1]:

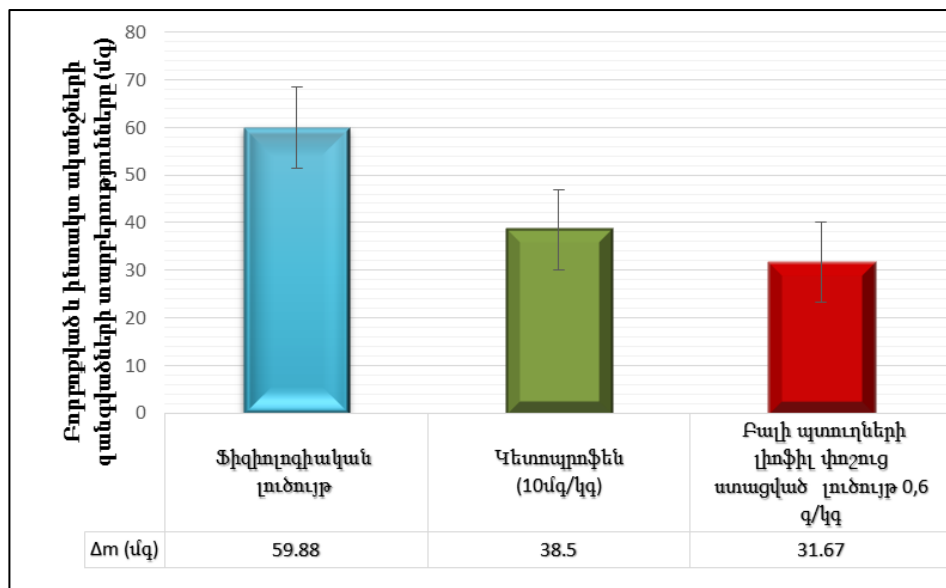


Նկար 1. Տարբեր եղանակներով ստացված Բալի պտուղների լիոֆիլ փոշիներում անտոցիանների քանակական պարունակությունը (տվյալները ներկայացված են միջին արժեքներով՝ հաշվի առնելով կրկնակի չափումներից ստացված տվյալները),
(A1,A2,B1,B2,C-նմուշների ստացման ուղիները տե՛ս «Նյութը և մեթոդները» բաժնում)

Բալի պտուղների հակաբորբոքային ազդեցության բացահայտման նպատակով կատարված փորձերը ցույց են տալիս, որ Հայաստանում աճող Բալի պտուղներն օժտված են արտահայտված հակաբորբոքային ակտիվությամբ: Այսպես, քսիլոլով առնետների ականջի բորբոքման մոդելում առնետներին 0,5 մլ ֆիզիոլոգիական լուծույթ ներարկելուց մեկ ժամ հետո բորբոքված և ինտակտ ականջների զանգվածների տարբերությունը կազմել է $59,88 \pm 11,99$ մգ: Բալի պտուղների լիոֆիլ փոշու լուծույթի նույն ծավալով ներարկումից հետո բորբոքված և ինտակտ ականջների զանգվածների տարբերությունը շատ ավելի փոքր է և կազմել է $31,67 \pm 13,67$ մգ: Նշված տվյալները, որոնք

վկայում են բորբոքված և ինտակտ ականջների զանգվածների տարբերության փոքրացման մասին Բալի պտուղների լիոֆիլ փոշու ազդեցությամբ, մատնանշում են, որ բուժված կենդանիների մոտ բորբոքումն արտահայտված է ավելի թույլ, և փաստորեն ուսումնասիրվող պատրաստուկը մոտ 47,11%-ով կանխում է բորբոքման զարգացումը:

Ստացված տվյալները փաստորեն վկայում են Բալի պտուղների հակաբորբոքային ազդեցության մասին, որի արտահայտվածությունը բնութագրելու նպատակով վերջինս համեմատվել է Կետոպրոֆենի հակաբորբոքային ազդեցության հետ նույն մոդելի պայմաններում: Այսպես, Կետոպրոֆենի կիրառմամբ կատարված փորձերում բորբոքված և ինտակտ ականջների զանգվածների տարբերությունը կազմել է $38,50 \pm 9,44$ մգ, որն էլ մատնանշում է այն փաստը, որ ֆիզիոլոգիական լուծույթի կիրառմամբ կատարված փորձերի համեմատ Կետոպրոֆենը նվազեցնում է բորբոքումը 35,7%-ով (նկար 2):



Նկար 2. Բալի պտուղների լիոֆիլ փոշու (0,6 գ/կգ) և Կետոպրոֆենի (10 մգ/կգ) հակաբորբոքային ազդեցությունները առնետների ականջների քսիլոլով մակածված բորբոքման մոդելում

Ստացված տվյալները հիմք են՝ պնդելու, որ Բալի պտուղների լիոֆիլ փոշու և Կետոպրոֆենի հակաբորբոքային ազդեցությունը համադրելի են:

Այսպիսով, իրականացված փորձարարական ուսումնասիրությունը հիմք է՝ եզրակացնելու, որ սառեցմամբ-չորացման տեխնոլո-

գիական մոտեցումը հնարավորություն է տալիս ստանալու անտոցիանների բարձր պարունակությամբ պատրաստուկ, որի արտահայտված հակաբորբոքային ազդեցությունը հեռանկար է բացում՝ վերջինս կիրառելու որպես տարատեսակ բորբոքումները կանխող արդյունավետ միջոց:

Շնորհակալ է 06.05.24

Содержание антоцианов в лиофильном порошке плодов вишни и его противовоспалительное действие

**К.М.Шамилян, А.В.Топчян, А.Г. Жамгарян, Т.В.Оганнисян,
Т.А.Пстикян, А.К. Овсепян, М.Г.Баласанян**

Исследовано содержание антоцианов в различных экстрактах и лиофилизированном порошке плодов вишни флоры Армении.

Выявлено, что лиофильный порошок, полученный по разработанной нами методике лиофилизации, содержит богатый состав антоцианов, превосходящий содержание последнего в 40%, 70%, 96% этанольных и 70% метанольном экстрактах плодов вишни.

Изучение противовоспалительного действия лиофильного порошка плодов вишни в дозе 0,6 г/кг показало, что внутрибрюшинное введение раствора исследуемой лекарственной формы крысам сопровождается проявлением противовоспалительного эффекта введенного раствора в модели индуцированного ксилолом воспаления уха крыс. Установлено, что после введения животным раствора лиофильного порошка плодов вишни на 47,11% предотвращается увеличение массы воспаленного уха по сравнению с контрольным.

Полученные данные открывают перспективы по разработке новых противовоспалительных средств с богатым составом антоцианов на основе лиофильного порошка плодов вишни.

The Content of Anthocyanins in Freeze-Dried Cherry Fruit and its Anti-Inflammatory Effect

**K.M. Shamilyan, H.V. Topchyan, A.G. Zhamharyan, T.V. Hovhannisyan,
T.A. Pstikyan, A.K. Hovsepyan, M.G. Balasanyan**

Experiments were carried out to investigate the content of anthocyanins in different extract and freeze-dried powder of Armenian sour cherry fruits.

It was revealed, that the freeze-dried powder of sour cherry fruits has a rich content of anthocyanins, exceeding the content of aforementioned substances containing 40%, 70%, 96% ethanolic, and 70% methanolic extracts.

Our investigations showed, that intraperitoneal injection of sour cherry fruit freeze-dried powder solution (0,6 g/kg) to rats provides anti-inflammatory effect

development in the rat's ear xylene-induced inflammation model by leading to inflamed and control ears' mass difference reduction by 47,11%.

The obtained data open new perspectives for using freeze-dried powder of sour cherry, as an anthocyanin-rich raw material with potent anti-inflammatory effects.

Գրականություն

1. Ademović Z., Mehić J., Suljagić J., Jašić M., Juul N. Influence Of Processing Technology On Bioactive Components Of Sour Cherry.// *Technologica Acta*, June 2017, vol. 10, issue 1.
2. Bhatta S., Janežić T. S., & Ratti C. (2020). Freeze-Drying of Plant-Based foods. *Foods*, 9(1), 87. <https://doi.org/10.3390/foods9010087>.
3. Fissore D., Harguindeguy M., Ramirez D. V., & Thompson T. N. (2020). Development of Freeze-Drying cycles for pharmaceutical products using a micro Freeze-Dryer. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 109(1), 797–806. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.10.053>
4. Hussain A., Aslam B., Muhammad F., & Faisal M. N. (2021). In vitro Antioxidant Activity and In vivo Anti-inflammatory Effect of *Ricinus communis* (L.) and *Withania somnifera* (L.) Hydroalcoholic Extracts in Rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 64. <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2021200783>.
5. Kirakosyan A., Seymour E., Llanes D. E. U., Kaufman P. B., & Bolling, S. F. (2009). Chemical profile and antioxidant capacities of tart cherry products. *Food Chemistry*, 115(1), 20–25. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.11.042>.
6. Ma Z., Du B., Li J., Yang Y., & Zhu F. (2021). An Insight into Anti-Inflammatory Activities and Inflammation Related Diseases of Anthocyanins: A Review of Both In Vivo and In Vitro Investigations. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(20), 11076. <https://doi.org/10.3390/ijms222011076>.
7. Mattioli R., Francioso A., Mosca L., & Silva P. (2020). Anthocyanins: A comprehensive review of their chemical properties and health effects on cardiovascular and neurodegenerative diseases. *Molecules*, 25(17), 3809. <https://doi.org/10.3390/molecules25173809>.
8. Nowak D., & Jakubczyk E. (2020). The Freeze-Drying of Foods—The characteristic of the process course and the effect of its parameters on the physical properties of food materials. *Foods*, 9(10), 1488. <https://doi.org/10.3390/foods9101488>.
9. Petruskevicius A., Viškelis P., Urbonavičienė D., & Viškelis P. (2023). Anthocyanin accumulation in berry fruits and their antimicrobial and antiviral properties: An overview. *Horticulturae*, 9(2), 288. <https://doi.org/10.3390/horticulturae9020288>.
10. Saha S., Singh J., Paul A., Sarkar R., Khan Z., & Banerjee K. (2020). Anthocyanin profiling using UV-VIS spectroscopy and liquid chromatography mass spectrometry. *Journal of AOAC INTERNATIONAL*, 103(1), 23–39. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.19-0201>.
11. Salehi B., Sharifi-Rad J., Cappellini F. et al. (2020). The therapeutic potential of anthocyanins: Current approaches based on their molecular mechanism of action. *Frontiers in Pharmacology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01300>.
12. Salvador A., Del Mar Camacho M., & Martínez-Navarrete N. (2022). Influence of formulation on the quality and stability of a freeze-dried Mandarin product. *Current Research in Food Science*, 5, 1047–1053. <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2022.06.004>.
13. Shi N., Chen X., & Chen T. (2021). Anthocyanins in colorectal cancer prevention review. *Antioxidants*, 10(10), 1600. <https://doi.org/10.3390/antiox10101600>.
14. Silva-Espinoza M. A., Del Mar Camacho M., Martínez-Monzó J., & Martínez-Navarrete N. (2021). Impact of the Freeze-Drying conditions applied to obtain an orange snack on energy consumption. *Foods*, 10(11), 2756. <https://doi.org/10.3390/foods10112756>.

15. Tena N., Martín J., & Asuero A. G. (2020). State of the art of anthocyanins: antioxidant activity, sources, bioavailability, and therapeutic effect in human health. *Antioxidants*, 9(5), 451. <https://doi.org/10.3390/antiox9050451>.
16. Yamazaki M., Ishida A., Suzuki Y. et al. (2021). Ethylene Induced by Sound Stimulation Enhances Anthocyanin Accumulation in Grape Berry Skin through Direct Upregulation of UDP-Glucose: Flavonoid 3-O-Glucosyltransferase. *Cells*, 10(10), 2799. <https://doi.org/10.3390/cells10102799>.
17. Zaa C. A., Marcelo A., An Z., Medina-Franco J. L., & Velázquez M. a. V. (2023). Anthocyanins: molecular aspects on their neuroprotective activity. *Biomolecules*, 13(11), 1598. <https://doi.org/10.3390/biom13111598>.
18. Зыкин П. А., Андреева Е. А., Lykholay A. N., Tsvetkova N., & Voylovkov A. V. (2018). Anthocyanin Composition and Content in Rye Plants with Different Grain Color. *Molecules*, 23(4), 948. <https://doi.org/10.3390/molecules23040948>.

Клиническая медицина

УДК 616.311.2:616.36-002

DOI:10.54503/0514-7484-2024-64.3-138

Клиническая картина слизистой полости рта у пациентов с ВИЧ-инфекцией до и после комплексного лечения**В.Ю.Азатян, Л.К.Есаян***ЕГМУ им. М. Гераци, кафедра терапевтической стоматологии
0025, Ереван, ул.Корюна, 2**Ключевые слова:* ВИЧ-инфекция, слизистая оболочка рта, комплексное лечение, пробиотик

Среди важных проблем современной практической стоматологии вопросы совершенствования диагностики, профилактики, лечения заболеваний слизистой оболочки рта (СОР), несмотря на многочисленные исследования, проводимые во всем мире, остаются актуальными и имеют большую социальную значимость [14, 17, 20].

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) вызывается вирусом из семейства ретровирусов подсемейства лентивирусов – вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). При ВИЧ - инфекции избирательно поражаются Т-системы иммунитета. Инфицирование происходит при половом контакте, переливании крови или ее продуктов, а также внутривутробно. Начиная с последних десятилетий XX века по настоящее время наблюдается рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией [10, 23].

ВИЧ остается одной из глобальных проблем общественного здравоохранения: на сегодняшний день он унес более 35 млн человеческих жизней. В 2022 г. от причин, связанных с ВИЧ, во всем мире погибло около 1,5 млн человек. На конец 2022 года в мире насчитывалось примерно 37,8 млн человек с ВИЧ-инфекцией, а 2,7 млн человек приобрели ВИЧ-инфекцию в 2022 г. [25]. В Армении с 1988г. по 31 октября 2022 г. было зарегистрировано 4583 случая ВИЧ-инфекции [5, 6].

ВИЧ-инфекция имеет важное медико-социальное значение, так как ВИЧ-инфицированные длительно остаются бессимптомными источниками инфекции и погибают от СПИДа в детородном и трудоспособном возрасте [25]. Этими клинико-эпидемиологическими особенностями ВИЧ-инфекции объясняется ее исключительная социальная значимость, поскольку под угрозой находится демографическая ситуация [2].

Поражения полости рта у людей, зараженных ВИЧ, относятся к числу первых симптомов заболевания, характеризующихся большим разнообразием. Врач-стоматолог может оказаться первым специалистом, к которому обратился ВИЧ-инфицированный пациент [4, 9]. ВОЗ предлагает использовать заболевания СОР при ВИЧ-инфекции как важный диагностический критерий [25]. Поражения СОР выступают клиническими маркерами ВИЧ-виремии и подавления иммунной системы в результате прогрессирования ВИЧ-инфекции [16, 19, 24].

Появление ранних признаков иммунодефицита именно в полости рта понятно: сопутствующее подавление иммунитета способствует пролиферации условно-патогенных микроорганизмов, а также «растормаживанию» системы сдерживания опухолевого роста, что вызывает характерные поражения этой области. Обнаружение поражений на коже и слизистых позволило заподозрить ВИЧ-инфекцию у 10% пациентов с впервые установленным диагнозом [21].

Чаще всего в основе дифференциальной диагностики подобной патологии лежит визуальный осмотр и анализ клинических особенностей течения заболевания. Развитие патологии прямо связано с уменьшением количества CD 4⁺ - клеток и увеличением вирусной нагрузки и является независимым индикатором прогрессирования ВИЧ-инфекции. У лиц с неизвестным статусом по ВИЧ подобные изменения в полости рта могут служить признаком возможного наличия ВИЧ-инфекции, хотя сами по себе не являются диагностическим критерием [8, 11, 13, 15]. Связанная с ВИЧ патология полости рта присутствует у 30–80% ВИЧ-инфицированных лиц [7, 16, 18, 22]. У ВИЧ-положительных пациентов, не получающих лечения, наличие определенных проявлений такого рода в полости рта может служить признаком прогрессирования заболевания [12].

Исходя из вышеизложенного целью работы явилось изучение клинической картины полости рта у пациентов с ВИЧ-инфекцией до и после комплексного лечения.

Материал и методы

Основной базой проведения настоящего исследования являлись АОЗТ Инфекционная клиническая больница «Норк», ЗАО Клинический центр «Арменикум» и Стоматологическая поликлиника №1 ЕГМУ им. М. Гераци г. Еревана с 2018 по 2020 гг.

Обследовано 90 пациентов с ВИЧ-инфекцией до и после комплексного лечения, которые составили основную группу: 9 (10%) женщин и 81 (90%) мужчин. Средний возраст пациентов – $45,2 \pm 8,34$ (СЗ±СО). Окончательный диагноз ВИЧ-инфекции: устанавливался на основании реакции WESTERN-BLOT.

Обследовано 100 пациентов контрольной группы – это лица с поражениями СОР без ВИЧ-инфекции: 38 (38%) женщин и 62 (62%) мужчин. Средний возраст пациентов контрольной группы составил $37,99 \pm 16,66$ (СЗ $\pm$ СО).

Стоматологический статус изучен у всех пациентов основной и контрольной группы.

Комплексное лечение включало применение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) [25] для достижения супрессии вирусной нагрузки ВИЧ, стоматологическое лечение (санация полости рта) и пробиотик.

Внедрение в клиническую практику пробиотиков является одним из прорывов в медицине в борьбе с инфекцией [1, 3]. Все пациенты с ВИЧ-инфекцией получали “Брефовил” саше (производитель Sacura Italy, S.R.L., активные вещества: *Saccharomyces boulardii* 8 mld UFC и цинк 10 мг). Препарат использовали местно в виде полосканий и питья по 2 саше в течение 10 дней.

Этические вопросы исследования

Для сохранения этического аспекта работы, каждому участнику исследования разъясняли цель и принцип добровольного участия. Письменное добровольное согласие об информированности было получено от всех участников. Исследования проводились с предварительного согласия главного врача и заведующего отделением клиники.

Исследование одобрено Этическим комитетом Ереванского государственного медицинского университета им. М.Гераци и соответствует принципам, обозначенным в «Хельсинкской декларации» (Хельсинки, Финляндия), пересмотренной в октябре 2000г. (Эдинбург, Шотландия).

Статистический анализ

Нами использованы различные методы статистики. Дескриптивный анализ включил следующие показатели: процентное распределение в группе (%) при категорических данных, среднее значение (СЗ), отклонение от среднего значения (СО), минимальные и максимальные значения для непрерывных данных. Статистически достоверная разница между группами пациентов была рассчитана методом χ^2 для категорических данных и методом t-критерия Стьюдента при сравнении каждой отдельной группы с контрольной группой или между двумя группами. Все непрерывные данные были предварительно рассмотрены на распределение для использования параметрических и непараметрических методов анализа. Для оценки эффективности лечения были использованы статисти-

ческие методы одновыборочного t-критерия и критерия знаковых рангов Вилкоксона.

Для статистических анализов были использованы пакеты статистических программ SPSS IBM, R и Excel 2013. Excel 2013 был использован для ввода данных, SPSS IBM и R – для статистических анализов. Достоверным считалось общепринятое в медицинских исследованиях значение $p < 0,05$.

Критерии по всем вышеперечисленным методам исследования отражены в разработанной нами «Медицинской карте стоматологического пациента» (табл. 1).

Таблица 1

Медицинская карта стоматологического пациента

АНКЕТНЫЕ ДАННЫЕ	
ФИО № истории болезни или амбулаторной карты Возраст Адрес и № телефона Пол: муж. жен.	
Зубная формула	<u>1817161514131211 2122232425262728</u> 4847464544434241 3132333435363738
Состояние всех отделов СОР	
Цвет	бледно-розовый розовый ярко-красный синюшный
Поверхность	нарушен рельеф (шероховатый) не нарушен рельеф
Язык	гладкий наличие налета наличие десквамаций
Губы	эрозии на губах трещины в углах рта
Небо, щеки	геморрагии телеангиэктазии

Результаты и обсуждение

Для изучения стоматологического статуса учитывались жалобы пациентов и данные клинического осмотра полости рта, который включал: внешний осмотр губ и углов рта, оценку состояния различных отделов СОР.

Пациенты предъявляли жалобы на неприятные ощущения в полости рта, сухость во рту, стянутость губ, болезненность в углах рта, чувство жжения и покалывания в языке, изменение вкуса, обложенность языка, шероховатость СОР. Данные клинического осмотра представлены в табл. 2.

Таблица 2

Состояние различных отделов СОР при ВИЧ-инфекции и в контрольной группе

Признак		Контроль n=100		ВИЧ-инфекция n=90	
		абс.	%	абс.	%
Эрозии на губах	нет	99	99	46	51,1
	есть	1	1	44	48,9
Трещины в углах рта	нет	99	99	24	26,7
	есть	1	1	66	73,3
Цвет СОР	синюшный	4	4	0	0
	ярко-красный	2	2	74	82,2
	розовый	16	16	6	6,7
	бледно-розовый	78	78	10	11,1
Нарушение рельефа СОР	нет	97	97	22	24,4
	есть	3	3	68	75,6
Геморрагии на слизистой щек и твердом небе	нет	100	100	83	92,2
	есть	0	0	7	7,8
Телеангиэктазии на слизистой щек	нет	100	100	84	93,3
	есть	0	0	6	6,7
Цвет языка	ярко-красный	10	10	17	18,9
	красный	2	2	66	73,3
	розовый	88	88	7	7,8
Наличие налета на поверхности языка	нет	100	100	0	0
	есть	0	0	90	100
Очаги десквамации эпителия на поверхности языка	нет	100	100	41	45,6
	есть	0	0	49	54,4

Как видно из табл. 2, при осмотре губ пациентов с ВИЧ-инфекцией наблюдались слабо болезненные эрозии – у 48,9% (44) и болезненные трещины в углах рта – у 73,3% (66) пациентов, что достоверно отличалось от контрольной группы, где данные признаки поражения были у 1% (1) обследованных ($p<0,001$). С такой же высокой достоверностью у пациентов с ВИЧ-инфекцией чаще встречались нарушения рельефа СОР – 75,6% (68), в контрольной группе данный признак поражения встречался у 3% (3) обследуемых.

При ВИЧ-инфекции выявлены симптомы, которые отсутствовали в

контрольной группе: геморрагии на слизистой щек и твердом небе – 7,8% (7) обследованных (разница данных по сравнению с контрольной группой достоверна, $p < 0,00471$) и телеангиэктазии на слизистой оболочке щек – в 6,7% (6) случаев ($p < 0,0103$).

При исследовании языка также обнаружены симптомы, которые отсутствовали в контрольной группе: наличие налета – у 100% (90) обследованных, очаги десквамации эпителия – у 54,4% (49) (по сравнению с контрольной группой статистически достоверна для обоих симптомов в одинаковой степени, $p < 0,001$).

Как видно из рис. 1, абсолютно патогномичным является наличие налета на поверхности языка, характерными симптомами являются также нарушение рельефа СОР и трещины в углах рта.

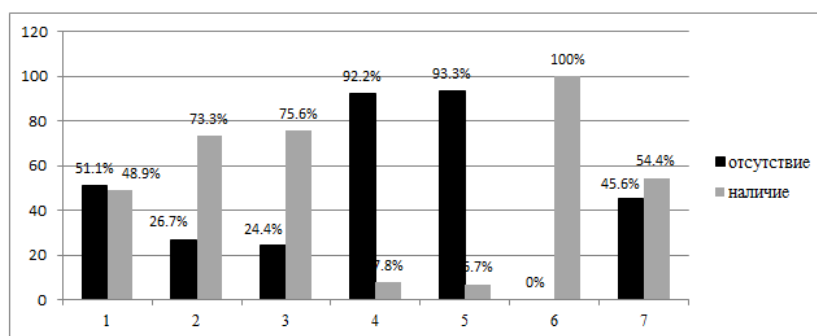


Рис. 1. Состояние различных отделов СОР при ВИЧ-инфекции: 1 – эрозии на губах, 2 – трещины в углах рта, 3 – нарушение рельефа СОР, 4 – геморрагии на слизистой щек и твердом небе, 5 – телеангиэктазии на слизистой щек, 6 – наличие налета на поверхности языка, 7 – очаги десквамации эпителия на поверхности языка

При объективном исследовании преддверия и собственно полости рта у пациентов с ВИЧ-инфекцией синюшный цвет слизистой оболочки не выявлялся ни в одном случае, тогда как в контрольной группе данный цвет наблюдался у 4% (4) пациентов, аналогично недостоверная разница

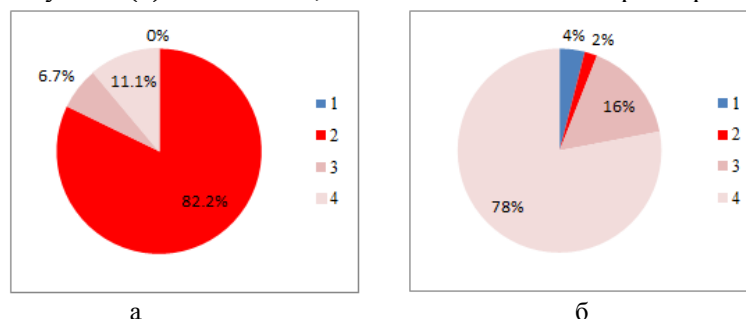


Рис. 2 а, б. Цвет СОР при ВИЧ-инфекции (а) и в контрольной группе (б) (1 – синюшный, 2 – ярко-красный, 3 – розовый, 4 – бледно-розовый)

данных отмечалась при наличии розового цвета, который выявлялся у 6,7% (10) ($p>0,542$). Статистически достоверная разница наблюдалась при определении ярко-красного цвета, который отмечался у 82,2% (74) обследованных с ВИЧ-инфекцией, практически в 41 раз чаще, чем в контрольной группе ($p<0,001$), бледно-розовый цвет при ВИЧ-инфекции, наоборот, выявлен в 7 раз реже (у 11,1% (6) пациентов), чем в контрольной группе, где данный признак наблюдался у 78% (78) ($p<0,001$) (рис. 2 а, б).

При объективном исследовании языка пациентов с ВИЧ-инфекцией ярко-красный цвет выявлялся у 18,9% (17) обследованных, что достоверно отличалось от контрольной группы, где данный признак наблюдался у 10% (10) пациентов ($p<0,05$), розовый цвет – в 11 раз чаще в контрольной группе, чем в группе с ВИЧ-инфекцией (88%, 7,8% соответственно) ($p<0,001$). Наибольшая статистически достоверная разница наблюдалась при выявлении красного цвета языка – почти в 37 раз (73,3% – в группе с ВИЧ-инфекцией и 2% – в контрольной группе) ($p<0,001$) (рис. 3 а, б).

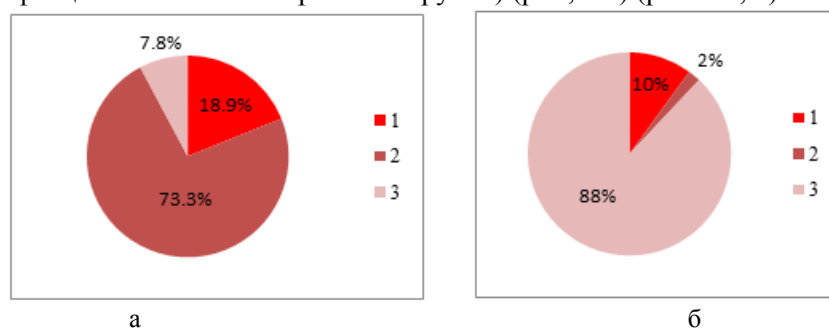


Рис. 3 а, б. Цвет языка при ВИЧ-инфекции (а) и в контрольной группе (б)
(1– ярко-красный, 2 – красный, 3 – розовый)

Тактика проведения лечебных мероприятий зависит от состояния гигиенического статуса полости рта, клинико-топографических особенностей поражения СОР и пародонта, иммунного статуса, а также тяжести основного заболевания.

План стоматологического лечения пациентов:

1. Определение гигиенического состояния полости рта.
2. Обучение правилам и методам рациональной индивидуальной гигиены (подбор средств гигиены).
3. Проведение профессиональной гигиены полости рта с использованием гигиенических щеток и полировочных резиновых чашек абразивных паст.
4. Орошение полости рта 0,2% раствором хлоргексидина, раствором фурацилина 1:5000.
5. Аппликационная анестезия СОР и десны.
6. Щадящее, с помощью ручных инструментов, удаление над- и поддесневых зубных отложений и некротизированных мягких тканей.

Описанный выше протокол выполнялся в клинических условиях (5 дней) до полного очищения от некротизированных тканей. Затем проводился комплекс профессиональной гигиены полости рта с использованием ручных кюреток для окончательного удаления над- и поддесневых зубных отложений, полирование поверхностей зубов гигиеническими щетками, резиновыми чашечками с использованием паст, а также сглаживание поверхности корня специальными борами.

Проводилась местная медикаментозная терапия по показаниям (ферменты, иммуномодуляторы, противогрибковые, антибактериальные препараты, кератопластики).

Местное лечение полости рта проводилось на фоне этиотропного (противовирусного) лечения ВИЧ-инфекции (см. главу «Материал и методы»).

Результаты клинического осмотра СОР у пациентов с ВИЧ-инфекцией после проведенного комплексного лечения приведены в табл. 3.

Таблица 3

Состояние различных отделов СОР при ВИЧ-инфекции до и после лечения

Признак		До лечения (n=50)		После лечения (n=50)	
		абс.	%	абс.	%
Эрозии на губах	нет	27	54	36	72
	есть	23	46	14	28
Трещины в углах рта	нет	7	14	25	50
	есть	43	86	25	50
Цвет СОР	синюшный	0	0	0	0
	ярко-красный	37	74	19	38
	розовый	3	6	26	52
	бледно-розовый	10	20	5	10
Нарушение рельефа СОР	нет	12	24	29	58
	есть	38	76	21	42
Геморрагии на слизистой щек и твердом небе	нет	44	88	48	96
	есть	6	12	2	4
Телеангиэктазии на слизистой щек	нет	45	90	48	96
	есть	5	10	2	4
Цвет языка	ярко-красный	16	32	9	18
	красный	27	54	18	36
	розовый	7	14	23	46
Наличие налета на поверхности языка	нет	0	0	22	44
	есть	50	100	28	56
Очаги десквамации эпителия на поверхности языка	нет	22	44	37	74
	есть	28	56	13	26

Как видно из табл. 3 и рис. 4, у пациентов с ВИЧ-инфекцией только при трещинах в углах рта и нарушениях рельефа СОР разница данных до и после лечения была достоверной ($p < 0,001$). Трещины в углах рта после лечения наблюдались в 1,7 раза реже, а нарушение рельефа СОР – в 1,8 раза. Разница в частоте встречаемости эрозий на губах, геморрагий и телеангиэктазий до и после лечения была недостоверной ($p > 0,08$, $p > 0,18$ и $p > 0,25$ соответственно).

Наличие налета и очагов десквамации эпителия на поверхности языка с достоверной разницей отличалось до и после лечения ($p < 0,001$ и $p < 0,003$ соответственно). Эти критерии наблюдались почти в 2 раза реже после лечения.

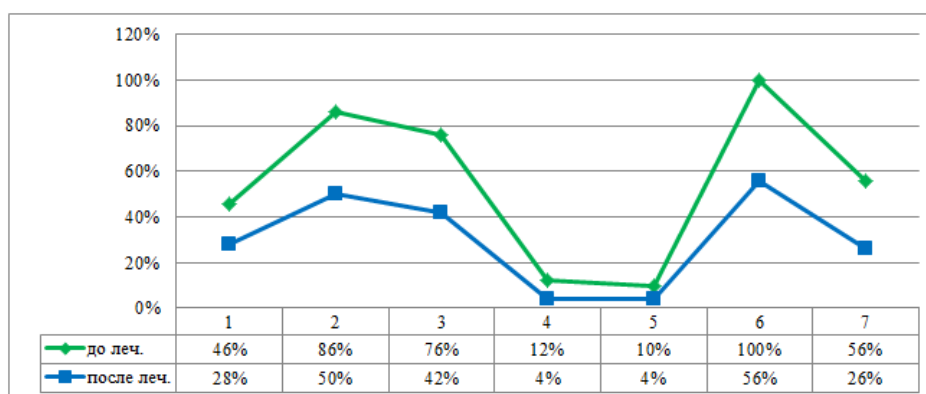


Рис. 4. Состояние различных отделов СОР при ВИЧ-инфекции до и после лечения: 1 – эрозии на губах, 2 – трещины в углах рта, 3 – нарушение рельефа СОР, 4 – геморрагии на слизистой щек и твердом небе, 5 – телеангиэктазии на слизистой щек, 6 – наличие налета на поверхности языка, 7 – очаги десквамации эпителия на поверхности языка

При осмотре преддверия и собственно полости рта у пациентов с ВИЧ-инфекцией до лечения СОР синюшного цвета не наблюдалось ни в какой группе обследованных.

Частота выявления красного цвета СОР уменьшилась почти в 2 раза, а розового цвета – увеличилась в 8,7 раза.

В обоих случаях разница данных до и после лечения высоко достоверна ($p < 0,001$) в отличие от частоты выявления бледно-розового цвета, когда разница данных не была достоверной ($p > 0,183$) (рис. 5а).

При осмотре языка после лечения ярко-красный и красный цвета наблюдались у меньшего количества обследуемых пациентов с ВИЧ-инфекцией, однако, разница данных статистически недостоверна ($p > 0,3$, $p > 0,062$ соответственно). Розовый цвет языка после лечения выявлен у

46% пациентов, что в 3,2 раза превышало количество обследованных до лечения, у которых был установлен данный признак ($p<0,001$) (рис. 5б).

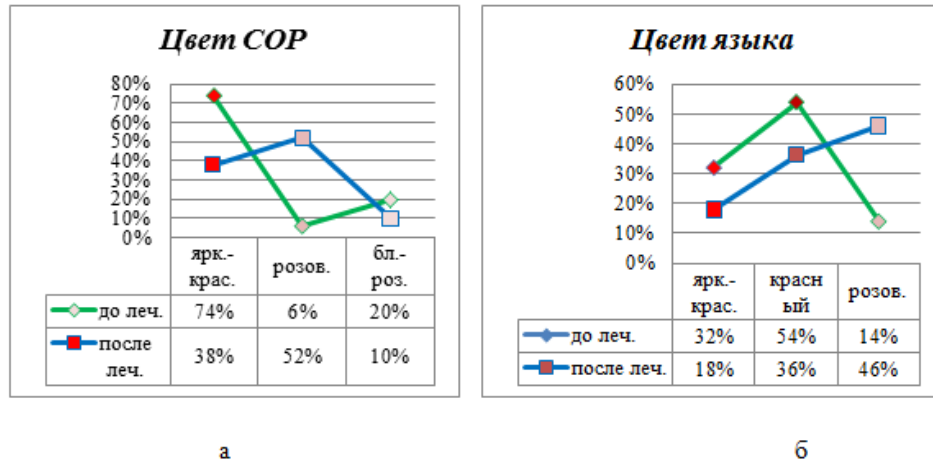


Рис. 5. Цвет СОР (а) и языка (б) при ВИЧ-инфекции до и после лечения

Таким образом, при сравнительном изучении поражений СОР до и после комплексного лечения при ВИЧ-инфекции установлено, что основные патогномичные симптомы достоверно претерпевают динамику в сторону улучшения и выявляются с меньшей частотой.

Поступила 24.01.24

ՄԻԱՎ վարակով բուժառուների բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի կլինիկական պատկերը համալիր բուժումից առաջ և հետո

Վ. Յու.Ազատյան, Լ.Կ.Եսայան

Ժամանակակից պրակտիկ ստոմատոլոգիայի կարևոր խնդիրներից են բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի (ԲԽԼ) հիվանդությունների ախտորոշման, կանխարգելման, բուժման հիմնահարցերը:

Աշխատանքի նպատակն է ուսումնասիրել ՄԻԱՎ վարակով բուժառուների բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի կլինիկական պատկերը համալիր բուժումից առաջ և հետո:

Հետազոտվել է ՄԻԱՎ վարակով 90 բուժառու համալիր բուժումից առաջ և հետո, որոնցից 9-ը (10%) կանայք էին, իսկ 81-ը (90%)՝ տղամարդիկ, որոնց միջին տարիքը՝ $45,2 \pm 8,34$, ինչպես նաև հսկիչ խմբում 100 մարդ՝ 38 (38%) կին և 62 (62%) տղամարդ, միջին տարիքը՝ $37,99 \pm 16,66$: Հսկիչ խումբը կազմում են ԲԽԼ ախտահարումներ ունեցող անձինք՝ առանց ՄԻԱՎ վարակի:

Ստոմատոլոգիական կարգավիճակն ուսումնասիրելու համար հաշվի են առնվել բուժառուների զանգատները և ԲԽԼ կլինիկական հետազոտության տվյալները, որոնք ներառում են շրթունքների և բերանի անկյունների արտաքին հետազոտություն, ինչպես նաև ԲԽԼ տարբեր հատվածների վիճակի գնահատում:

Այսպիսով, ԲԽԼ ախտահարումների համեմատական ուսումնասիրության ժամանակ ՄԻԱՎ վարակի համալիր բուժումից առաջ և հետո, պարզվել է, որ հիմնական պաթոգնոմոնիկ ախտանիշները հավաստի ենթարկվում են դրական դինամիկայի և հայտնաբերվում են ավելի քիչ հաճախականությամբ:

Clinical Picture of the Oral Mucosa in Patients with HIV- Infection Before and After Complex Treatment

V.Yu. Azatyan, L.K. Yessayan

Among the important problems of modern practical dentistry, the issues of improving the diagnosis, prevention, treatment of diseases the oral mucosa (OM).

The aim of the work was to study the clinical picture of the oral cavity in patients with HIV infection before and after complex treatment.

90 patients with HIV infection were examined before and after complex treatment: which 9 (10%) were women and 81 (90%) were men. The average age of the patients was 45.2 ± 8.34 , as well as 100 patients in the control group: 38 (38%) women and 62 (62%) men. The average age of patients in the control group was 37.99 ± 16.66 . The control group consisted of individuals with lesions of the OM without HIV infection.

To study the dental status, patients' complaints and data from a clinical examination of the oral cavity were taken into account, which included: external examination of the lips and corners of the mouth, assessment of the condition of various parts of the oral mucosa.

Thus, in a comparative study of lesions of the oral cavity before and after complex treatment for HIV infection, it was found that the main pathognomonic symptoms reliably undergo dynamics towards improvement and are detected with less frequency.

Литература

1. *Бондаренко В.М.* Обоснование и тактика назначения различных форм пробиотических препаратов. Фарматека, 2012, 13, с.77- 87.
2. Глобальная стратегия сектора здравоохранения ВОЗ по ликвидации ВИЧ 2016 – 2021. 2016, 59с.
3. *Калюжин О.В.* Возможности использования пробиотиков для укрепления противоинойфекционной защиты в свете иммуногемеостатической роли микробиоты. Эффективная фармакотерапия, 2013, 27(2), с.12-25.
4. *Полянская Л.Н.* Особенности проявлений ВИЧ-инфекции в полости рта. Современная стоматология, 2017, 1, с.60–63.
5. Ինֆեկցիոն հիվանդությունների ազգային կենտրոն: 2022 թ.: Հասանելի է առցանց. <https://ncid.am/statistics/> : Մուտք գործվել է 27 նոյեմբերի 2022 թ.:

6. Պապոյան Ա.Ս., Գրիգորյան Ս.Ռ., Պետրոսյան Ժ.Վ., Գրիգորյան Տ.Ռ., Հովհաննիսյան Ռ.Ս. Հայաստանի Հանրապետությունում ներդրված ՄԻԱՎ վարակի նկատմամբ ընտրանքային համաճարակաբանական հսկողության համակարգի նշանակությունը հանրային առողջապահության տեսանկյունից: Հայաստանի համաճարակաբանների, բժշկական մանրէաբանների և մակաբուծաբանների IV համագումարի նյութեր (միջազգային մասնակցությամբ), Եր., 2019, էջ 127-132:
7. Andrusiów S., Pawlak Z., Zendran I., Pajczkowska M., Janczura A., Inglot M. Oral cavity fungal flora among HIV-positive people. *Przegl Epidemiol.* 2020, 74(1):33-42. doi: 10.32394/pe.74.04.
8. Atallah-Yunes S.A., Murphy D.J., Noy A. HIV-associated Burkitt lymphoma. *Lancet Haematol.* 2020, 7(8): e594-e600. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30126-5.
9. Castillejos-García I., Ramírez-Amador V.A., Carrillo-García A., García-Carrancá A., Lizano M., Anaya-Saavedra G. Type-specific persistence and clearance rates of HPV genotypes in the oral and oropharyngeal mucosa in an HIV/AIDS cohort. *J Oral Pathol Med.*, 2018, 47(4): 396-402. doi: 10.1111/jop.12687.
10. Denault D., Gardner H. OSHA bloodborne pathogen standards. Book. StatPearls Publishing. 2022, ID: NBK570561.
11. Fidel P.L.J., Moyes D., Samaranayake L., Hagensee M.E. Interplay between oral immunity in HIV and the microbiome. *Oral Dis.* 2020, Suppl 1: 59-68. doi: 10.1111/odi.13515.
12. Fidel P.L.J., Thompson Z.A., Lilly E.A. et al. Effect of HIV/HAART and other clinical variables on the oral mycobiome using multivariate analyses. *mBio.* 2021, 12(2): e00294-21. doi: 10.1128/mBio.00294-21.
13. Gonzalez-Serna A., Macias J., Palacios R. et al. HEPAVIR study group. Incidence of recently acquired hepatitis C virus infection among HIV-infected patients in southern Spain. *HIV Med.*, 2021, 22(5): 379-386. doi: 10.1111/hiv.13039.
14. Higuchi Y., Tsushima F., Sumikura K., Sato Y., Harada H., Kayamori K., Ikeda T. Diagnosis and treatment of oral focal mucinosis: a case series. *J Med Case Res.* 2019, 13(1): 108. doi: 10.1186/s13256-019-2033-8.
15. Jambeiro de Souza A., Gomes-Filho I.S., Lima da Silva C.A. et al. Factors associated with dental caries, periodontitis and intra-oral lesions in individuals with HIV / AIDS. *AIDS Care.* 2018, 30(5): 578-585. doi: 10.1080/09540121.2017.
16. Johnson N.W., Gabriela Anaya-Saavedra G., Webster-Cyriaque J. Viruses and oral diseases in HIV-infected individuals on long-term antiretroviral therapy: what are the risks and what are the mechanisms? *Oral Dis.*, 2020, 26 Suppl 1: 80-90. doi: 10.1111/odi.13471.
17. Kapila Y.L. Oral health's inextricable connection to systemic health: special populations bring to bear multimodal relationships and factors connecting periodontal disease to systemic diseases and conditions. *Periodontol.*, 2000. 2021, 87(1): 11-16. doi: 10.1111/prd.12398.
18. Kawaharada M., Satoshi Maruyama S., Abé T. et al. Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders in the oral cavity: a clinicopathologic study of 4 cases and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.*, 2021, 132(6): 687-697. doi: 10.1016/j.oooo.2021.05.015.
19. Kolisa Y.M., Veerasamy Yengopal V., Khumbo Shumba K., Igumbor J. The burden of oral conditions among adolescents living with HIV at a clinic in Johannesburg, South Africa. *PLoS One.* 2019, 14(10): e0222568. doi: 10.1371/journal.pone.0222568.
20. Martínez-García M., Hernández-Lemus E. Periodontal inflammation and systemic diseases: an overview. *Front Physiol.* 2021, 12:709438. doi: 10.3389/fphys.2021.709438.
21. Nittayananta W., Tao R., Jiang L., Peng Y., Huang Y. Oral innate immunity in HIV infection in HAART era. *J Oral Pathol Med.*, 2016, 45(1): 3-8. doi: 10.1111/jop.12304.

22. Pakfetrat A., Falaki F., Delavarian Z., Dalirsani Z., Sanatkhan M., Zabihi Marani M. Oral manifestations of human immunodeficiency virus-infected patients. Iran J Otorhinolaryngol., 2015, 27(78): 43-54.
23. Queiros C., da Costa J.B. Oral transmission of sexually transmissible infections: a narrative review. Acta Med Port. 2019, 32(12): 776-781. doi: 10.20344/amp.12191.
24. Ruiz-Mojica C.A., Brizuela M. Viral infections of the oral mucosa. Book. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022, Bookshelf ID: NBK585132.
25. World Health Organization (WHO). HIV, 2022, Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids#:~:text=HIV%20continues%20to%20be%20a,2.0%20million%5D%20people%20acquired%20HIV>. Accessed 14 January, 2024.

ՀՏԴ 616.89-008.441.44+343.95

DOI:10.54503/0514-7484-2024-64.3-151

Ինքնասպանությունների ուսումնասիրությունը հոգեկան առողջության խանգարում ունեցող անձանց շրջանում

Մ. Ս. Բիշարյան, Ա. Բ. Դավաթյան

ՀՀ ԱՆ դատաբժշկական գիտագործնական կենտրոն ՊՈԱԿ
0025, Երևան, Հերացի 5/1

Բանալի բառեր. ինքնասպանություն, սուիցիդ, հոգեկան առողջություն, հոգեկան խանգարում

Ներածություն

Ըստ գրականության տվյալների՝ ինքնասպանությունը կամ սուիցիդը (լատիներենից *sui caedere*՝ ինքն իրեն սպանել) ինքն իրեն կյանքից կանխամտածված զրկելն է [2], որպես կանոն լինում է ինքնուրույն և կամավոր [1]: Բավականին բարդ հարց է էֆթանազիան ինքնասպանության մեջ ներառելը [6]:

Ըստ գրականության տվյալների՝ ներկայումս աշխարհի բազմաթիվ երկրներում ինքնասպանությունից մահացությունը հանրային առողջության հրատապ խնդիրներից մեկն է [5]:

Ըստ Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության տվյալների՝ յուրաքանչյուր տարի 700.000 – 800.000 մարդ ինքնասպան է լինում: Յուրաքանչյուր ինքնասպանության համար զգալիորեն ավելի շատ ինքնասպանության փորձեր կան, ազգաբնակչության շրջանում ինքնասպանության համար ռիսկի գործոնը նախորդ ինքնասպանության փորձն է: Ինքնասպանությունը 15-19 տարիքային խմբում մահվան չորրորդ հիմնական պատճառն է: Ցածր և միջին եկամուտ ունեցող երկրներին բաժին է ընկնում աշխարհում ինքնասպանությունների մակարդակի 77% -ը: Աշխարհում ինքնասպանության ամենատարածված եղանակներն են՝ թունաքիմիկատների օգտագործումը, կախվելը և հրազենի միջոցով ինքնասպանությունը: Մոտավորապես յուրաքանչյուր 40-45 վայրկյանը մեկ մեկը ինքնասպանություն է գործում, ընդ որում երիտասարդ անձանց (15-29 տարեկան) մահվան դեպքերի շարքում աշխարհի մասշտաբով ինքնասպանությունները զբաղեցնում են երկրորդ տեղը [4]: Յուրաքանչյուր օր աշխարհում ինքնասպանություն է գործում մոտ 3000 մարդ:

Ինքնասպանությունների ցուցանիշներն ամենացածրն են Լատինական Ամերիկայի, արաբական և ասիական մի շարք երկրներում: Ինքնասպանությունների միջին մակարդակ արձանագրվում է Կենտրոնական և Հյուսիսային Եվրոպայի երկրներում, Հյուսիսային Ամերիկայում, Հարավարևելյան Ասիայում և Խաղաղ օվկիանոսի արևմտյան հատվածի երկրներում (Ավստրալիա, Կանադա, Հնդկաստան, Նոր Զելանդիա, ԱՄՆ): Ինքնասպանությունների ամենաբարձր ցուցանիշները նշվում են Լիտվայում, Բելառուսում, Ռուսաստանում, Շրի Լանկայում, Ղազախստանում, Հունգարիայում, Ճապոնիայում, Ուկրաինայում և Լատվիայում [3]:

Հայաստանի Հանրապետությունում տվյալ հիմնախնդրի բժշկատնային և ասպեկտները գործնականում ուսումնասիրված չեն:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտության օբյեկտը Հայաստանի Հանրապետությունում 2011 – 2020 թթ. ընթացքում արձանագրված ինքնասպանություններն են:

Ուսումնասիրության մեջ ներառվել են 2011 – 2020 թթ. ժամանակահատվածում գրանցված ինքնասպանությունների այն դեպքերը, որոնք վերաբերում են նաև հոգեկան առողջության խնդիրներ ունեցող անձանց: Նշված տեղեկատվությունը վերցվել է «Դատաբժշկական գիտագործնական կենտրոն» ՊՈԱԿ-ի արխիվից, ՀՀ ՆԳՆ ոստիկանության կողմից տրամադրված պաշտոնական տվյալներից, ՀՀ առողջապահության նախարարության «Ակադեմիկոս Ս. Ավդալբեկյանի անվան առողջապահության ազգային ինստիտուտ ՓԲԸ»-ի առողջապահության տեղեկատվական վերլուծական կենտրոնի «Առողջություն և առողջապահություն» վիճակագրական տարեգրքերի տվյալներից և ՀՀ ազգային վիճակագրական ծառայությունից:

Օգտագործվել են ռետրոսպեկտիվ և վիճակագրական մեթոդներ:

Արդյունքները և քննարկումը

Աղյուսակ 1

Ինքնասպանությունների քանակը ՀՀ-ում 2011 - 2020 թթ. ընթացքում
(բացարձակ թվեր)

-	Տարիներ									
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Ինքնասպանությունների քանակը ՀՀ-ում	195	214	206	168	208	195	157	179	153	183

Աղյուսակ 1-ում պատկերված է ինքնասպանությունների քանակը ՀՀ-ում 2011 – 2020 թթ. ընթացքում:

Աղյուսակ 2

Հսկողության տակ գտնվող հոգեկան առողջության խանգարման ախտորոշումով պացիենտների ինքնասպանությունները ՀՀ-ում 2012 - 2020 թթ. ընթացքում

-	Տարիներ									
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	ընդհանուր
Ինքնասպանությունների քանակը հսկողության տակ գտնվող հոգեկան առողջության խանգարումով պացիենտների մոտ	17	27	14	18	18	13	14	16	20	157

Աղյուսակ 2-ում բերված է հսկողության տակ գտնվող հոգեկան առողջության խանգարման ախտորոշումով պացիենտների ինքնասպանությունների քանակը (բացարձակ թվեր) ՀՀ-ում 2012 - 2020 թթ. ընթացքում: Նշված 9 տարիների ընթացքում արձանագրվել է 157 ինքնասպանության դեպք, որը կազմում է նշված տարիների բոլոր ինքնասպանությունների 8,4%-ը: 2011 թ. վերաբերյալ տեղեկատվություն չի հայտնաբերվել:

Աղյուսակ 3

Հոգեկան առողջության խանգարումով անձանց ինքնասպանությունները ՀՀ-ում 2011 - 2020 թթ. ընթացքում

-	Տարիներ										
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	ընդհ.
Ինքնասպանությունների քանակը հոգեկան առողջության խանգարումով անձանց մոտ	18	26	47	26	28	23	21	17	20	25	251

Աղյուսակ 3-ում նշված է հոգեկան առողջության խանգարումով անձանց ինքնասպանությունների քանակը (բացարձակ թվեր) ՀՀ-ում 2011 - 2020 թթ. ընթացքում: Նշված 10 տարիների ընթացքում արձանագրվել է 251 ինքնասպանության դեպք, որը կազմում է նշված տարիների բոլոր ինքնասպանությունների 13,5%-ը:

Աղյուսակ 4

Հոգեկան առողջության խանգարումով անձանց ինքնասպանությունների վերլուծությունը ՀՀ-ում 2011 – 2020 թթ. ընթացքում 100000 բնակչության նկատմամբ

-	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Ինքնասպանությունների թվաքանակը հոգեկան առողջության խանգարումով անձանց մոտ	18	26	47	26	28	23	21	17	20	25
Հաշվառման մեջ գտնվող հոգեկան առողջության խանգարում ախտորոշումով անձանց թվաքանակը	45116	45239	46048	50395	51167	52129	54025	55459	57164	58461
Ցուցանիշ	39,89715	57,47253	102,0674	51,59242	54,72277	44,12131	38,87089	30,65328	34,98705	42,76355
Հոգեկան առողջության խանգարման պատճառից մահացության թվաքանակը	7	7	6	5	14	6	10	14	1	8
Մահաբերություն	15,51556	15,47337	13,02988	9,921619	27,36139	11,50991	18,50995	25,24387	1,749353	13,68434
Ինքնասպանություն / այլ մահեր հարաբերություն	2,571429	3,714286	7,833333	5,2	2	3,833333	2.1	1,214286	20	3,125

Աղյուսակ 4-ում տրված է հոգեկան առողջության խանգարումով անձանց ինքնասպանությունների վերլուծությունը, որը ցույց է տալիս, որ ինքնասպանությունների ցուցանիշը 100000 մարդու հաշվով զգալիորեն գերազանցում է ընդհանուր հանրապետական ցուցանիշը: Ինքնասպանությունների քանակը զգալիորեն ավելի է, քան այլ պատճառներից մահացությունը՝ 2-20 անգամ, միջինում՝ 5,2 անգամ:

Ելնելով վերոգրյալից՝ գալիս ենք եզրահանգման, որ սուիցիդալ ռիսկի գործոնների շարքում է դասվում նաև հոգեկան առողջության խնդիր ունենալու հանգամանքը:

Ընդունված է 18.06.24

Исследование самоубийств среди людей с психическими расстройствами

М. С. Бишарян, А. Б. Даллакян

Данная статья посвящена самоубийствам, которые совершаются людьми с психическими расстройствами. В работе представлен обзор трудов современных авторов, которые рассматривали различные аспекты данной проблемы. В статье изложено исследование самоубийств в Республике Армения. Объектом исследования явились данные о суицидах в РА за 2011-2020 годы. Приведены статистические данные самоубийств в целом и среди людей с психическими расстройствами. Аналогичные исследования в дальнейшем помогут в разработке методик, эффективных профилактических работ, направленных на предупреждение самоубийств.

Suicide Research among People with Mental Disorders

M. S. Bisharyan, A. B. Dallakyan

This article is devoted to suicides that occur among people with mental disorders. The paper presents an overview of the works of modern authors who have considered aspects of this problem. The article presents a study of suicides in the Republic of Armenia. The object of the study was data on suicides in the Republic of Armenia for 2011-2020. Statistical data on suicides in general and among people with mental disorders are presented. Similar studies will further help in the development of methods of effective preventive work aimed at preventing suicide.

Գրականություն

1. *Анциупов А.Я., Шипилов А.И.* Словарь конфликтолога. 2-е изд. СПб., 2006, с. 381-526.
2. *Блейхер В.М., Крук И.В.* Толковый словарь психиатрических терминов. Под ред. канд. мед. наук С. Н. Бокова. В 2-х томах, т. 2, Ростов-на-Дону, 1996.
3. *Иванова А.Е., Сабгайда Т.П., Семёнова В.Г., Антонова О.И. и соавт.* Смертность российских подростков от самоубийств. М., 2011.
4. *Предотвращение самоубийств: глобальный императив.* Всемирная организация здравоохранения, 2014.
5. *Preventing suicide: a global imperative.* Geneva: World health organization, 2014.
6. *Richard Huxtable.* Euthanasia, Ethics and the Law: From Conflict to Compromise. Routledge, 2007.

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Ակնարկներ

<i>Շուքուրյան Մ.Ա., Պետրոսյան Պ. Կ., Թադևոսյան Գ.Բ., Լուսինյան Ն.Ա., Հարությունյան Ա.Գ., Սարգսյան Գ.Վ., Խանդանյան Գ.Լ., Պետրոսյան Գ.Բ., Ասլանյան Ա.Ռ., Շուքուրյան Ա.Կ.</i>	
Լսողական փողի տոպոգրաֆիան, անատոմաֆունկցիոնալ առանձնահատկությունները և նրա դերը միջին և ներքին ականջի ախտաբանության մեջ ...	3
<i>Աբրահամյան Ս.Հ., Խուդավերդյան Ա.Դ., Ղարդյան Գ.Կ., Սարգսյան Շ. Ս., Ջուլիակյան Կ.Ս., Աբրահամյան Լ.Ռ.</i>	
Արգանդի միուման՝ որպես վաղաժամ ծննդաբերության պատճառ	20
<i>Բադալյան Հ.Ա.</i>	
Մագնեզիումի անբավարարություն , ախտորոշիչ խնդիրներ, ստանդարտ մակարդակների որոշում	35
<i>Քարամյան Ն. Ս., Առուստամյան Մ. Կ., Բադեյան Ա. Ս., Անտոնյան Պ. Ս., Գյուլչյան-Գժդրյան Հ. Կ.</i>	
Մենինգիտա. էթիոլոգիան, դասակարգումը, պրոգնոստիկ գործոնները, կլինիկական պատկերը, ախտորոշումը, բուժումը	47
<i>Հարությունյան Գ. Վ.</i>	
Ստամոքսի քաղցկեղի հետվիրահատական բարդությունների նախաՎիրահատական կանխորոշման արդի վիճակը	67
<i>Շահբազյան Ս. Ս.</i>	
Ստամոքսի լապարասկոպիկ երկայնակի մասնահատման մոտակա և հեռավոր բարդությունները. ժամանակակից պատկերացումներ	83
<i>Խաչիկյան Խ.Ս., Հովհաննիսյան Հ.Ա., Քեշիշյան Ա.Ա., Հակոբյան Ա.Հ., Թովկյան Ա.Պ.</i>	
Շպիցոիդ մելանոցիտային պրոլիֆերացիաներ	102

Փորձառարական և կանխարգելիչ բժշկություն

<i>Ասլանյան Հ.Յ., Վարդանյան Գ.Գ., Գևորգյան Ա.Կ., Գերասիմով Գ.Ա., Պարվանտա Բ., Հարոյան Ա.Ա.</i>	
Յոդացված աղի օգտագործումը հացաթխման մեջ և յոդի սպառումը սովորական հացի միջոցով Հայաստանում	112
<i>Կարապետյան Ա.Գ., Գրիգորյան Վ.Ս., Դալլաբյան Ա.Ս., Խաչատրյան Գ.Հ.</i>	
$\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ և $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CF}_3})_2$ պղնձի համալիրների ազդեցությունը ռադիոիզոտոպ տեխնեցիումով ճառագայթված առնետների օրգանիզմի վրա	121
<i>Շամիրյան Ք.Ս., Թովկյան Հ.Վ., Ժամհարյան Ա.Գ., Հովհաննիսյան Տ.Վ., Պատիկյան Թ.Ա., Հովսեփյան Ա.Կ., Բալասանյան Մ.Գ.</i>	
Անտոցիանների պարունակությունը բալի պտուղների լիոֆիլ փոշում և դրա հակաբորբոքային ազդեցությունը	128

Կլինիկական բժշկություն

<i>Ազատյան Վ. Յու., Շապյան Լ.Կ.</i>	
ՄԻԱՎ վարակով բուժառուների բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի կլինիկական պատկերը համալիր բուժումից առաջ և հետո	138
<i>Բիշարյան Մ. Ս., Դալլաբյան Ա. Բ.</i>	
Ինքնապանությունների ուսումնասիրությունը հոգեկան առողջության խանգարում ունեցող անձանց շրջանում	151

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

<i>Шукурян М.А., Петросян П.К., Тадевосян Г.И., Лусинян Н.А., Арутюнян А.Г., Саргсян Г.В., Ханданян Г.Л., Петросянц Г.И., Асланян А.Р., Шукурян А.К.</i>	
Топография, анатомо-функциональные особенности слуховой трубы и ее роль в развитии патологии среднего и внутреннего уха	3
<i>Абрамян С. О., Худавердян А.Д., Гардян Г.К., Саргсян Ш. С., Джулакян К. С., Абрамян Л.Р.</i>	
Миома матки, как причина преждевременных родов	20
<i>Бадалян А.А.</i>	
Дефицит магния – проблемы диагностики, определения нормативных уровней	35
<i>Карамян Н.С., Арустамян М.К., Бадеян А.М., Антонян П.М., Геокчян-Кждрян А.К.</i>	
Менингиома: этиология, классификация, прогностические факторы, клиническая картина, диагностика, лечение	47
<i>Арутюнян Г. В.</i>	
Современные взгляды на предоперационное прогнозирование послеоперационных осложнений у больных раком желудка	67
<i>Шахбазян С.С.</i>	
Современные представления о ближайших и отдаленных осложнениях при продольной резекции желудка	83
<i>Хачикян Х.М., Оганисян О.А., Кешишян А.А., Акопян А.А., Топчян А.П.</i>	
Шпиццидные меланоцитарные пролиферации	102

Экспериментальная и профилактическая медицина

<i>Асланян Г.Ц., Варданян Г.Г., Геворкян А.К., Герасимов Г.А., Парванта И., Ароян А.А.</i>	
Использование йодированной соли в хлебопечении и потребление йода с обычным хлебом в Армении	112
<i>Карпетян А.Г., Григорян В.С., Даллакян А.М., Хачатрян Г.Г.</i>	
Влияние комплексов меди $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ и $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CF}_3})_2$ на организм крыс, облученных радиоизотопным технецием	121
<i>Шамилян К.М., Топчян А.В., Жамгарян А.Г., Оганисян Т.В., Пстикян Т.А., Овсепян А.К., Баласанян М.Г.</i>	
Содержание антоцианов в лиофильном порошке плодов вишни и его противовоспалительное действие	128

Клиническая медицина

<i>Азатян В.Ю., Есаян Л.К.</i>	
Клиническая картина слизистой полости рта у пациентов с ВИЧ-инфекцией до и после комплексного лечения	138
<i>Бишарян М. С., Даллакян А. Б.</i>	
Исследование самоубийств среди людей с психическими расстройствами	151

CONTENTS

Reviews

<i>Shukuryan M.A., Petrosyan P.K., Tadevosyan G.I., Lusinyan N.A., Harutyunyan A.G., Sargsyan G.V., Khandanyan G.L., Petrosyan G.I., Aslanyan A.R., Shukuryan A.K.</i>	
Topography of the Auditory Tube, Anatomic and Functional Features, and Its Role in the Pathology of the Middle and Inner Ear	3
<i>Abrahamyan S.H., Khudaverdyan A.D., Ghardyan G.K., Sargsyan Sh. S., Julhakyants K. S., Abrahamyan L.R.</i>	
Uterine Fibroids as a Cause of Premature Birth	20
<i>Badalyan A.A.</i>	
Magnesium Deficiency – Diagnostic Problems, Determining Standard Levels	35
<i>Karamyan N.S., Arustamyan M.K., Badeyan A.M., Antonyan P.M., Geokchyan-Kzhdryan H.K.</i>	
Meningioma: Etiology, Classification, Prognostic Factors, Clinical Findings, Diagnostics and Treatment	47
<i>Harutyunyan G. V.</i>	
Current Status of Preoperative Prediction of Postoperative Complications in Patients with Gastric Cancer	67
<i>Shahbazyan S.S.</i>	
Contemporary Concept of Short-term and Long-term Complications of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy	83
<i>Khachikyan Kh.M., Hovhannisyan H.A., Keshishyan A.A., Hakobyan A.H., Topchyan A.P.</i>	
Spitzoid Melanocytic Proliferations	102

Experimental and Preventive Medicine

<i>Aslanyan H. Ts., Vardanyan G. G., Gevorgyan A. K., Gerasimov G. A., Parvanta I., Haroyan A. A.</i>	
Iodized Salt Use in Bread Baking and Iodine Intake through Bread Commonly Consumed in Armenia	112
<i>Karapetyan A.G., Grigoryan V.S., Dallakyan A.M., Khachatryan G.H.</i>	
Effect Of Copper Complexes $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ and $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CF}_3})_2$ on the Organism of Rats Irradiated with Radioisotope Technetium	121
<i>Shamilyan K.M., Topchyan H.V., Zhamharyan A.G., Hovhannisyan T.V., Pstikyan T.A., Hovsepyan A.K., Balasanyan M.G.</i>	
The Content of Anthocyanins in Freeze-Dried Cherry Fruit and its Anti-Inflammatory Effect	128

Clinical Medicine

<i>Azatyanyan V.Yu., Yessayan L.K.</i>	
Clinical Picture of the Oral Mucosa in Patients with HIV- Infection Before and After Complex Treatment	138
<i>Bisharyan M. S., Dallakyan A. B.</i>	
Suicide Research among People with Mental Disorders	151

Հանդեսի ուղղվածությունը (պրոֆիլը)

“Հայաստանի բժշկագիտություն” հանդեսում տպագրվում են օրիգինալ հոդվածներ և ակնարկներ, որոնք լուսաբանում են փորձարարական, կանխարգելիչ և կլինիկական բժշկագիտության հարցերը:

Հոդվածների ձևավորումը

1. Հոդվածը ներկայացվում է 3 տպագիր օրինակից՝ հայերեն, ռուսերեն կամ անգլերեն լեզվով, գիտական դեկլարի մակագրությամբ, ինչպես նաև ուղեգրով՝ այն հիմնարկությունից, որտեղ կատարվել է աշխատանքը: Անհրաժեշտ է ներկայացնել նաև հոդվածի էլեկտրոնային տարբերակը կոմպակտային սկավառակի (CD) վրա (Microsoft Word for Windows 2000, Unicode Times New Roman տառատեսակով ռուսերեն և անգլերեն լեզուների և Sylfaen՝ հայերենի համար):

2. Գիտական հոդվածի ծավալը չպետք է գերազանցի 10 տպագիր էջը, ներառյալ աղյուսակները, նկարները, սեղմագրերը և գրականության ցանկը: Ակնարկների ծավալը կարող է լինել մինչև 20 էջ:

3. Ելքային տվյալները ներկայացվում են հետևյալ կերպ. ՀՏԴ ցուցիչը, հոդվածի վերնագիրը, հեղինակների անունների և հայրանունների սկզբնատառերը և ազգանունները, ապա՝ հիմնարկության անվանումը, հասցեն և բանալի բառերը (8-10): Հոդվածի վերջում դրվում են հեղինակների ստորագրությունները և հեռախոսահամարները:

4. Գիտական հոդվածը բաղկացած է հետևյալ մասերից, ա/ ներածական մաս, բ/ նյութը և մեթոդները, գ/ արդյունքները և քննարկումը: Մեղմագրերը՝ հայերեն կամ ռուսերեն և անգլերեն լեզուներով ներկայացվում են առանձին էջերի վրա:

5. Գրականության ցանկը տրվում է հոդվածի վերջում՝ առանձին էջով, այբբենական կարգով՝ նախ հայրենական, ապա օտարերկրյա հեղինակներին: Հոդվածի տեքստում հղումները բերվում են քառակուսի չակերտների մեջ թվերով:

6. Խմբագրությանը իրավունք է վերապահվում ուղղելու, խմբագրելու կամ կրճատելու ցանկացած հոդվածի տեքստը:

7. Չի թույլատրվում ներկայացնել տպագրության հոդվածներ, որոնք նախկինում տպագրվել են կամ ներկայացվել այլ հանդեսներ հրապարակման համար:

8. Հանդեսին բաժանորդագրվել կարող են ինչպես առանձին անհատները, այնպես և հիմնարկությունները:

Профиль журнала

В журнале “Медицинская наука Армении” публикуются оригинальные и обзорные статьи, освещающие вопросы экспериментальной, профилактической и клинической медицины.

Оформление статей

1. Статья должна представляться в трех распечатанных экземплярах на русском, армянском или английском языке, сопровождаться направлением учреждения, где она выполнена, иметь визу научного руководителя. Необходимо также представление статьи на компактном диске (CD), в текстовом редакторе Microsoft Word for Windows 2000, (шрифтом Unicode Times New Roman для русского и английского и Sylfaen – для армянского языка).

2. Объем научных статей не должен превышать 10 страниц машинописи, включая таблицы, рисунки, резюме и библиографию. Объем обзорных и проблемных статей допускается до 20 страниц, включая список литературы.

3. Выходные данные указываются в следующей последовательности: индекс УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, учреждение, где выполнена работа, адрес, ключевые слова (8-10). В конце статьи должны быть подписи авторов, а также номера телефонов.

4. Статья должна включать следующие разделы: а) введение, б) материал и методы, в) результаты и обсуждение. Резюме на английском и армянском языках прилагаются на отдельных страницах.

5. Библиография приводится в конце статьи на отдельной странице в алфавитном порядке, сначала отечественная, затем зарубежная. Ссылки на источники в тексте приводятся в квадратных скобках в виде цифровых обозначений.

6. Редакция оставляет за собой право исправлять, сокращать статьи.

7. Не допускается направление в редакцию статей, опубликованных ранее или направленных для печати в другие журналы.

8. Подписчиками могут быть как частные лица, так и учреждения и предприятия.

Profile of the journal

The journal "Medical Science of Armenia" publishes original articles and reviews concerning the problems of experimental, preventive and clinical medicine.

Design of the articles

1. Three copies of the article must be presented, written in Russian, Armenian or English, provided with the permit of the institution where the work has been conducted and the visa of the scientific adviser. It is also necessary to submit the text on a CD (Microsoft Word for Windows 2000 editor, font – Unicode Times New Roman for Russian and English and Sylfaen– for Armenian).

2. The scientific articles should not exceed 10 typed pages including tables, figures, summaries and bibliography. The summarising article may have a volume up to 20 pages including the references.

3. In the printer's imprint the UDK index, initials and surnames of the authors, the name of the institution where the work has been conducted and key words must be given. At the end of the

article the signatures, addresses and telephone numbers of the authors should be written.

4. The article must include following parts, a) introduction, b) material and methods, c) results and discussion. The abstracts must be presented in English and Armenian, or Russian, if the paper is in Armenian. The abstracts are presented on separate pages.

5. The references should be at the end of the paper on a separate page. The list of the literature must be given in alphabetical order, first the native and then the foreign sources. References to them (in numbers) in the text must be written in square brackets.

6. The editorial staff has a right to shorten and correct the articles.

7. The papers submitted to other journals for publication, or published before are not admitted by the editorial house.

8. Each person or institution can become a subscriber of the journal.

Редактирование и корректирование

И.Г. Апкарян, Ш.С. Геворгян

Компьютерная верстка В.Х. Папян

Изд. заказ N 1324

Сдано в производство. 25.07.2024г.

Формат 70x100¹/₁₆. 10 печ. лист

Тираж 150

Цена договорная

0019, Ереван, пр. Маршала Баграмяна, 24/4. Тел.: 560831,

E-mail: veraparyanxoreni@mail.ru, www.flib.sci.am, <https://medical.sci.am/>:

Типография НАН РА