

ISSN 0514 - 7484

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

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ
МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА АРМЕНИИ
MEDICAL SCIENCE OF ARMENIA

ԵՐԵՎԱՆ, ԵՐԵՎԱՆ, YEREVAN

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

ISSN 0514-7484
DOI:10.54503/ 0514-7484

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ
МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА АРМЕНИИ
MEDICAL SCIENCE OF ARMENIA

т. LXII, № 1

ЕРЕВАН. ԵՐԵՎԱՆ. YEREVAN
2022

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

**Հայաստանի բժշկագիտություն
Медицинская наука Армении
Medical Science of Armenia**

т. LXII, № 1



ՀՀ ԳԱԱ «ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ» ՀՐԱՏԱՐԱԿԶՈՒԹՅՈՒՆ
ЕРЕВАН-ԵՐԵՎԱՆ•YEREVAN
2022

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. Ա. Գևորգյան
Պատասխանատու քարտուղար՝ Ի. Գ. Ապկարյան

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

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

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

Редакционная коллегия: Р.А. Абрамян, М.И. Агаджанов, К.Г. Адамян, А.В. Азнаурян, В.П. Акопян, Ю.Т.Алексян, 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, О.В. Саруханян, Г.Н.Тамамян, З.А. Тер-Аветикян

Редакционный совет: В.П. Айвазян, Ш.А. Варданян, 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. A. Kevorkian
Secretary-in-Chief I.G.Apkaryan

Editorial Board: R.A. Abrahamian, K.G. Adamyan, M.I. Agajanov, Yu.T. Aleksanyan, A.V. Aznauryan, A.Darzi (Great Britain), H.M. Galstyan, E.Garabedian (France), A.M.Grjibovski (Russia/Kazakhstan), V.P. Hakopian, A.M.Kazaryan (Norway), L.M. Mkrтчian, A.A. Muradyan, M.Z. Narimanyan, H.V. Sarukhanian, 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
2022г.

Обзоры

УДК 616.28-008.14

DOI:10.54503/0514-7484-2022-61.1-3

Разнородность этиологических факторов и патогенетические механизмы развития сенсоневральной тугоухости**Г.И.Тадевосян, Н.А.Лусинян, А.Г.Арутюнян, В.А.Азнаурян,
Г.Г.Ананян, Г.И.Петросянц, М.А.Шукурян, А.Р.Асланян,
А.К.Шукурян***ЕГМУ им. М.Гераци, кафедра ЛОР болезней
0025, Ереван, ул. Корюна, 2**Ключевые слова:* сенсоневральная тугоухость, этиологические факторы, патогенетические механизмы развития тугоухости

До настоящего времени сенсоневральная тугоухость (СНТ) остается одной из основных проблем отиатрии. Число больных с перцептивными нарушениями слуха, страдающих тугоухостью и шумом, растет, в связи с чем продолжается поиск новых факторов риска, идентификация которых позволит влиять на раннюю диагностику и лечение этой патологии [10,15,16,21,29,31]. Несмотря на значительное количество работ, проводимых в этой области, четкая градация причин возникновения и патогенетические механизмы развития изменений во внутреннем ухе не до конца изучены, отсутствует также определение клинических форм с дифференциально-диагностическим обоснованием.

Сенсоневральная тугоухость является полиэтиологическим заболеванием, при поражении различных отделов слухового анализатора от преддверно-улиткового нерва до слуховой зоны в коре головного мозга, обусловленным как эндогенными, так и экзогенными факторами, в патогенезе которого играют роль определенные взаимодействия эндогенных факторов самого макроорганизма и экзогенных факторов внешней среды, а патоморфологическим субстратом является количественный дефицит невралных элементов вследствие гибели волосковых рецепторных клеток улитки с последующей атрофией и дегенерацией нейронов спирального ганглия [3,5,10,17,24].

Среди врожденных сенсоневральных нарушений слуха выделяют наследственный фактор и патологию беременности и родов. В работе органа слуха и в процессе звуковосприятия участвуют более 100 генов,

изменения в которых можно предположить по клинической картине тугоухости. Так, при врожденной тяжелой тугоухости чаще всего изменен ген белка коннексина 26, причем 80% приходится на мутацию 35delG, остальные 20% связаны с другими мутациями в этом гене. Идентифицирована основная молекулярно-генетическая причина одной из форм наследственной глухоты, обусловленной мутацией с.-23+1G > A, локализованной в донорском сайте сплайсинга (экзон1) гена GJB2 (Cx26) [27]. С патологией гена SOX1 связывают прогрессирующую тугоухость с вестибулярными симптомами, напоминающими болезнь Меньера после 16-20 лет. Изменения в генах миозина 7A, кадгерина 3 и клаудина 14, наряду с несиндромальной врожденной тугоухостью, могут вызывать клинические проявления, характерные для синдрома Ушера. Изменения в гене OTOF, кодирующем цитозольный белок внутренних волосковых клеток, отоферлин, сочетаются со слуховой нейропатией. Врожденная тугоухость, связанная с неполным развитием костного и перепончатого лабиринта, расширением вестибулярного водопровода и эндолимфатического мешка (гидропс лабиринта), обусловлена мутациями в гене SLC26A4, кодирующем белок-переносчик анионов [19].

Известно большое количество неблагоприятных факторов, приводящих к тугоухости и глухоте, в том числе указываются около 80 заболеваний, при которых развивается острое нарушение слуха по сенсоневральному типу.

Разнородность этиологических факторов, вызывающих нейросенсорные повреждения слуха, отражается в патогенетических различиях развития, однако, несмотря на многообразие этиологических факторов, большинство исследователей считают, что типичными в патогенезе являются сосудистые расстройства – нарушения кровообращения во внутреннем ухе (ВУ), ведущие к ухудшению трофики волосковых клеток спирального органа, а также других структур слуховых путей, вплоть до их дегенерации.

Среди многообразия этиологических факторов возникновения СНТ, по данным многих авторов, предпочтение отдается инфекционным заболеваниям, при которых изменения обусловлены вазотропным и нейротропным действием возбудителя, и заболеваниям, сопровождающимися нарушениями мозгового кровотока [12,16,31]. Несмотря на различные этиологические факторы и неодинаковые патологические процессы, развивающиеся в периферическом отделе слухового анализатора, имеется определенная стереотипность реакции нервной ткани на различные раздражители, причем первоначально патологические изменения носят характер воспалительной реакции. Вокруг нервных волокон в результате воспаления образуется серозно-фибринозный экссудат, содержащий лимфоциты и нейтрофилы. При слабо выраженных изменениях может наступить обратное развитие патологического процесса, при значительной воспали-

тельной реакции наблюдается распад нервных волокон с образованием соединительной ткани и дегенеративными изменениями [28]. Нейрогистологическими исследованиями было показано, что нервная ткань является легкоранимой, обладает минимальной регенераторной способностью и подвергается относительно быстрому перерождению. Уже через 24 часа после воздействия токсического агента начинается распад осевого цилиндра и миелина, с 3 - 5-го дня и до 4 - 5-й недели проявляются реактивные воспалительные изменения швановских клеток, играющих главную роль в трофике нервного волокна.

Так, нарушение функции слухового анализатора при инфекционном гепатите связывают с изменением проницаемости сосудистых стенок и их атонией в связи с интоксикацией в результате нарушения обезвреживающей функции печени.

Самой популярной в настоящее время является вирусная теория возникновения острой СНТ, главными причинами инфицирования внутреннего уха выступают вирусы гриппа, парагриппа, вирус свинки, кори, Эпштейна-Барр, опоясывающего лишая, цитомегаловирус. По данным некоторых авторов, более чем у половины пациентов с СНТ в анамнезе отмечается вирусная инфекция верхних дыхательных путей, которая предшествует острой СНТ, а связь тугоухости с заболеваниями, вызываемыми этими вирусами, подтверждается наряду с клиническими проявлениями также серологическими показателями – повышением титра соответствующих антител. На основании тщательного клинико-аудиологического и вестибулологического исследования, а также по данным реоэнцефалографии и ультразвуковой доплерографии в сопоставлении с результатами анализа биохимического состава, реологических и коагуляционных свойств крови была сформулирована внезапная нейросенсорная тугоухость как периферическое, одностороннее изолированное нарушение слуха вирусной этиологии [22]. Так при эпидемическом паротите изменения органа слуха характеризуются развитием лабиринтита с поражением сосудов ВУ, приводящего к односторонней глухоте, несмотря на одно- или двустороннее поражение околоушных слюнных желез, а опасность тугоухости возникает за 4 дня до появления припухлости слюнных желез и подчелюстных лимфоузлов и сохраняется еще 18 дней после их исчезновения. Вирусу паротита свойственна высокая нейротропность, его обнаруживают в крови и спинномозговой жидкости в первые дни заболевания.

Вирус гриппа характеризуется вазо- и нейротропностью и при гематогенном распространении поражает как волосковые чувствительные клетки кортиева органа, так и кровеносные сосуды. В эксперименте на животных, зараженных вирусом гриппа типа В, основные патогистологические находки заключались в отечности спирального ганглия, разобщенности составляющих его нейронов с образованием "пустот". Среди них

обнаруживали гигантские клетки, похожие на мегакариоциты и симпласты, представляющие собой многоядерные клетки, зараженные вирусом. Также наблюдали экстравазаты в различных отделах органа слуха, значительное кровенаполнение сосудов в перепончатом лабиринте, модиолусе, во внутреннем слуховом проходе, набухание нейроэпителиальных рецепторных клеток и "сморщивание" или "скручивание" покровной мембраны. Таким образом, возникающий в ответ на вирусное заражение отек спирального ганглия – ганглионит может явиться патоморфологическим субстратом развивающихся внезапных нейросенсорных нарушений слуха. Учитывая локализацию спирального ганглия в толще костной пластинки модиолуса, любое набухание его приведет к сдавлению нейронов с возможной их в последующем дегенерацией. Однако описанные в работах морфологического характера такие глубокие изменения, как частичное отсутствие сосудистой полоски в основном и среднем завитках, разрушение структур спирального органа, деструкция покровной мембраны, не согласуются с клиническими фактами обратимости тугоухости и восстановления слуха после раннего проведения лечения. Так купирование отека может привести к восстановлению функции нейронов спирального ганглия, что клинически может привести к улучшению слуха у части больных.

Несмотря на то, что ВУ не восприимчиво для иммунологических исследований в клинической практике, экспериментальные данные, полученные у животных, показали, что при острой нейросенсорной тугоухости ВУ способно на вызов местного антигена иммунной реакцией с синтезом иммуноглобулина. Выявлены также характерные с иммунологических позиций сдвиги значений цитокинов, в частности TNF α IL-1, которые являются критерием эндогенной интоксикации и наиболее быстро купируются при благоприятном исходе СНТ [15]. Известно также, что иммунореактивные агенты различных вирусов могут перекрестно взаимодействовать с антигенами ВУ и за счет их активации вызывать аутоиммунные заболевания.

При опоясывающем лишае поражение локализуется преимущественно в стволе слухового нерва и нередко в процесс вовлекается и вестибулярный отдел лабиринта, при цереброспинальном менингите нарушения проявляются на 3-6-й день заболевания и обусловлены нарушением защитных свойств гематоэнцефалического и гематолабиринтного барьеров.

В структуре причин СНТ интоксикационный фактор занимает 10-15%, наиболее распространенными среди которых являются ототоксические воздействия лекарственных препаратов:

- антибиотики аминогликозидного ряда – стрептомицин, гентамицин, неомицин, канамицин, тобрамицин, амикацин, нетилмицин, ванкомицин, полимиксин Б;

- другие группы антибиотиков – макролиды, эритромицин, азитромицин, кларитромицин; салицилаты;
- петлевые диуретики – этакриновая кислота, лазикс, фуросемид, верошпирон, буметанин;
- цитостатики – эндоксан, цисплатин, карбоплатин, блеомицин;
- противомаларийные препараты – хинин и его производные, квинин, хлороквин;
- антиаритмические препараты;
- трициклические антидепрессанты;
- ненаркотические анальгетики;
- местные ушные препараты, содержащие антибиотики (неомицин, полимиксин Б, хлорамфеникол);
- противовоспалительные препараты (пропиленгликоль, хлоргексидин, повидон-йод);
- окисляющие – 2% раствор уксусной кислоты.

Промышленные токсические вещества – тяжелые металлы (ртуть, свинец, бензин), растворители (толуол, стирол), прочие (мышьяк, кобальт, бензол), бромид калия, производные цианистой кислоты, фторсодержащие вещества, дисульфид углерода, тетрахлорид углерода, монооксид углерода, вещества, содержащие органические фосфаты.

Бытовые токсические вещества – никотин, алкоголь, героин, кокаин.

Ототоксическое действие аминогликозидов в основном является следствием длительного применения при туберкулезе, муковисцидозе, либо генетически детерминированной повышенной чувствительности организма к действию аминогликозидов, проявляющейся ототоксической слуховой дисфункцией, ассоциированной с мутацией A1555G в гене 12S митохондриальной РНК [33]. Ототоксические антибиотики избирательно накапливаются в пери- и эндолимфе и действуют на составляющие соединительной ткани – кислые гликозаминогликаны.

Петлевые диуретики нарушают проницаемость клеточных мембран, поэтому в лечебной практике сочетание ототоксических антибиотиков и диуретиков вызывает особенно выраженные, как правило, необратимые поражения нейросенсорных структур ВУ. Исследования ионного состава в отдельных клетках сосудистой полоски и эндолимфы после введения 120мг/кг этакриновой кислоты, проведенные методом энергетического дисперсного рентгенологического микроанализа, показали, что маргинальные и интрамедиальные клетки сосудистой полоски являются первыми мишенями ототоксического воздействия, а изменения ионного состава эндолимфы наступают позднее (Anniko M.)

Важная роль в патогенезе СНТ отводится состоянию окислительно-восстановительных процессов во ВУ, повреждающему действию свободных радикалов, образование которых провоцируется в том числе ототок-

сическими антибиотиками, противоопухолевыми препаратами, петлевыми диуретиками и др.

При ототоксическом действии салицилатов имеет место угнетение активности процессов окисления трансаминаз, в результате чего повреждаются митохондрии и рибосомы воспринимающих нейроэпителиальных клеток, приводящих к нарушению обмена нуклеиновых кислот и белков, однако биохимические процессы имеют обратимый характер. Следует иметь в виду также, что ототоксический эффект обычно проявляется симметрично и в первую очередь у больных с нарушениями функции почек и печени, у детей первых лет жизни и у лиц пожилого и старческого возраста.

Причиной возникновения СНТ могут быть травматические повреждения ВУ – механические, акустические и баротравма. Механические травмы ВУ, вследствие травм черепа и головного мозга, могут быть структурными (ушиб лабиринта) и функциональными (сотрясение лабиринта). Одной из распространенных видов травм организма являются закрытые травмы черепа. Травмы черепа, напрямую не связанные с лабиринтом, могут приводить к воздействию не прямых сил на лабиринт и вызвать его повреждение. Вследствие передачи костям черепа кинетической энергии формируется гидродинамический удар, действующий на структуры головного мозга и ВУ. Схематично сложная система взаимообусловленных реакций в патогенезе легкой черепно-мозговой травмы сведена к так называемой "цепной реакции", состоящей из четырех звеньев: дисфункция, дисциркуляция, дистрофия и атрофия [2,12].

При открытых травмах – переломах височной кости, линия перелома может проходить по лабиринту с трещиной пирамиды и повреждением слухового нерва. Акустическая травма имеет место при действии кратковременного, но чрезвычайно сильного, импульсивного звука (выстрел, крик, гудок), интенсивность которого превышает 160 дБ, в результате чего преимущественно поражается периферический отдел слухового анализатора, имеет место отек сосудистой полоски, который приводит к гипоксии улитки, окислительному стрессу и, в конечном итоге, к гибели волосковых клеток из-за активации путей некроза или апоптоза.

При минновзрывной травме сочетаются интенсивный шум и вибрация, в связи с чем неблагоприятный эффект в 2,5 раза больше, и преимущественно поражаются центральные отделы слухового анализатора.

Баротравма ВУ или перилимфатическая фистула с повреждением лабиринтных окон имеет место при резком изменении давления на овальное и круглое окно.

Воздействие интенсивного шума и вибрации приводит к профессиональной или шуминдуцированной тугоухости, которая наиболее часто регистрируется у лиц со стажем работы около 15 лет в условиях интенсивного производственного шума, 81-90 дБ, однако отрицательный эф-

фект может проявиться уже в первые годы контакта с ним. Среди всех заболеваний от воздействия физических факторов доля профессиональной СНТ составляет 53,7%. Профессиональная тугоухость в основном регистрируется у работников транспорта и связи, на обрабатывающих предприятиях и при добыче полезных ископаемых. Природа и степень выраженности поражения зависят от энергии звука и длительности его воздействия. Чем выше уровень звука и чем сильнее он нарастает, тем больше вероятность травмы ВУ – повреждения рецепторов, прежде всего в основном завитке улитки. Повышенная шумовая нагрузка может вызвать прямое механическое повреждение тонкой структуры улитки, а при длительном воздействии шума к механической травме присоединяются также нарушения метаболизма [23].

Одной из причин развития СНТ может стать повышенная акустическая нагрузка у молодежи – прослушивание аудиоплееров, причем не просто постоянное использование, но и прослушивание очень громкой музыки. МРЗ-плеер может непрерывно играть 12 часов, при этом громкость исходящей музыки доходит до 120дБ, и так как звук исходит из звукового носителя плотно вставленного в слуховой проход, то действие его является оглушающим и травмирующим. Этот звук может быть сопоставим с ревом взлетающего реактивного самолета (120-140дБ) или звуковой волной от выстрела ружья (120-140дБ). Длительное воздействие такого сильного звука на ВУ способно повредить рецепторные клетки кортиева органа и вызвать понижение слуха [9].

Среди возможных причин повреждения ВУ – острый и хронический средний отит. По данным М.Е. Загорянской и соавт. [8], причиной развития СНТ у взрослых в 25,5% случаев являются перенесенные ранее острый средний отит или хронический гнойный средний отит. При остром среднем отите медиальная стенка барабанной полости, которая является основным барьером проникновения инфекции во ВУ, подвергается выраженным микроциркуляторным расстройствам, за счет общности кровоснабжения и лимфооттока среднего и ВУ, являющимися основным патогенетическим звеном, ведущим к функциональным и морфологическим изменениям в рецепторах ВУ. На фоне выраженной воспалительной реакции и интоксикации организма при остром среднем отите отмечается снижение гранулообразования прижизненного красителя в рецепторных и ганглиозных клетках кортиева органа, снижение содержания кислой и щелочной фосфатаз в эндотелии сосудистой полоски, в цитоплазме и ядрах наружных и внутренних волосковых клеток, наиболее выраженное в нижнем завитке улитки [6].

При хроническом гнойном среднем отите медиаторы воспаления проникают через мембрану окна улитки, проницаемость которой повышена, и могут замедлять кровоток в улитке. Гистамин и свободные радикалы неблагоприятно влияют на эфферентную иннервацию наружных и

структуру внутренних волосковых клеток [18]. Эндотоксины нарушают проницаемость натрий-калиевых каналов, что приводит к изменению состава и концентрации эндолимфы. В начальном периоде эти нарушения в той или иной мере обратимы, затем они приобретают стойкий характер. При этом в первую очередь повреждаются структуры базального завитка улитки, что объясняется лучшей васкуляризацией его по сравнению с апикальной частью [25].

Адгезивные процессы в барабанной области и рубцы в области лабиринтных окон в ряде случаев приводят к ухудшению проведения звуковых колебаний и ослаблению раздражения нейроэпителия, нарушениям гемодинамики и кровообращения во ВУ.

Для отосклероза характерна кондуктивная тугоухость, которая объясняется неподвижностью слуховых косточек за счет фиксации основания стремени, переломами ножек стремени или атрофией стремечка, однако с самого начала нарушения слуха может присутствовать и СНТ, но чаще появляется с возрастом, присоединяясь к кондуктивной тугоухости, в результате распространения отосклеротического процесса во ВУ, и воздействия токсических продуктов на чувствительные образования ВУ, приводящие к ослаблению функции нейроэпителиальных воспринимающих клеток – "атрофия от бездействия". На сегодняшний день существуют три основные гипотезы происхождения отосклероза: генетический фактор, иммунологические процессы и вирусная гипотеза, связанная с обнаружением экспрессии нуклеокапсида вируса кори в хондроцитах, остеоцитах и остеобластах [20].

Особый контингент составляют больные с хронической общесоматической патологией, среди которых наибольший процент сенсоневральных нарушений слуха выявлен при сердечно-сосудистой патологии, эндокринных заболеваниях и заболеваниях нервной системы [14]. На фоне сосудистых заболеваний головного мозга, в частности гипертонии, атеросклероза и остеохондроза шейного отдела позвоночника, исподволь развивается хроническая СНТ, ведущую патогенетическую роль при которой играют гемодинамические нарушения в вертебро-базилярном бассейне.

При всем многообразии причин СНТ именно сосудистые расстройства во ВУ, вследствие недостаточности мозгового кровообращения в вертебро-базилярном бассейне, в последние годы выступают на первый план и являются ключевым звеном в патогенезе СНТ. Вне зависимости от этиологического фактора именно гемодинамические и ангионевротические изменения в вертебро-базилярном бассейне и улитковой артерии, такие как нарушения микроциркуляции, спазм, тромбоэмболия, приводящие к нарушению доставки кислорода, ферментов и гормонов и др. веществ, необходимых для метаболизма нейроэпителия, в первую очередь липидного обмена, играют существенную патогенетическую роль в развитии СНТ. Нарушения микроциркуляции во ВУ, как указывает преиму-

пещественное большинство авторов, являются основным патогенетическим звеном, ведущим к развитию функциональных и морфологических изменений в рецепторных образованиях ВУ [6].

Как острая, так и хроническая СНТ в 31% случаев связана с нарушением кровообращения в сосудах вертебро-базилярной системы и, как следствие, ВУ, сосуды которого принадлежат к единой мозговой артериальной системе и подвержены тем же регуляторным влияниям, что и сосуды вертебро-базилярного бассейна, из которых они исходят.

Гемодинамические и реологические расстройства во ВУ приводят к:

- гипоксическому состоянию;
- образованию, активации и повреждающему действию свободных радикалов, которые в условиях гипоксии усугубляются;
- активации перекисного окисления липидов;
- увеличению концентрации триглицеридов;
- повышению уровня фибриногена;
- повышению уровня холестерина;
- увеличению внутриклеточного кальция.

Возникающие гемодинамические нарушения приводят к ухудшению доставки кислорода, ферментов, гормонов и других веществ, необходимых для метаболизма нейроэпителия и в первую очередь липидного обмена. Метаболические изменения в свою очередь ведут к функциональным и дистрофически-дегенеративным изменениям периферических нейронов. При этом одним из основных гемодинамических факторов патогенеза острой СНТ является нарушение внутрисосудистого фактора микроциркуляции – феномен сладжирования и склонность к тромбообразованию. На фоне сосудистых заболеваний головного мозга, в частности гипертонии, атеросклероза и остеохондроза, исподволь развивается хроническая СНТ, ведущую патогенетическую роль при которых играют гемодинамические нарушения в вертебро-базилярном бассейне. При острых нарушениях мозгового кровообращения развитие СНТ является неблагоприятным прогностическим признаком. В литературе описываются наблюдения за 70 пациентами в остром периоде ишемического инсульта, у которых имелось малоощутимое снижение слуха центрального генеза, а также описано несколько случаев ишемического инсульта в области передней нижней мозжечковой артерии, развитие которого началось с внезапной потери слуха (одно- и двусторонней) вплоть до глухоты и шума в ухе без мозговых очаговых симптомов [21,34]. Важная роль в патогенезе СНТ отводится окислительно-восстановительным процессам во внутреннем ухе и повреждающему действию свободных радикалов. Гипоксическое состояние, возникающее вследствие реологических расстройств во внутреннем ухе, приводит к активации перекисного окисления липидов, что в свою очередь способствует накоплению кальция в цитоплазме, инициации апоптоза [4,13].

Причиной развития СНТ может явиться нейроваскулярный конфликт кохлеовестибулярного нерва – сдавление слухового нерва сосудом, в подавляющем большинстве случаев, передней нижней мозжечковой артерией [11]. Нейроваскулярный конфликт обнаружен в 66,6% случаев при односторонней СНТ и одностороннем шуме в ушах или двустороннем шуме с превалированием на одной стороне.

Нередкой причиной СНТ, развившейся на фоне стресса, сосудистых, эндокринных и аллергических нарушений, является отек внутреннего уха или гидропс.

Причиной развития СНТ может стать дисфункция вегетативной нервной системы, которая, как известно, оказывает на орган слуха адаптационно-трофическое влияние, обеспечивает адекватные компенсаторно-приспособительные, сосудистые и тканевые реакции при помощи биологически активных веществ – нейромедиаторов.

Эндокринные заболевания, в частности сахарный диабет, вызывают кохлеарные нарушения у 70% пациентов, причем степень понижения слуха и особенно разборчивость речи зависят от длительности течения заболевания. Доказано также, что у пациентов с сахарным диабетом только высокие показатели постпрандиальной гипергликемии являются независимым фактором риска развития микроангиопатических осложнений, к которым относится и кохлеарная дисфункция [36]. В патогенезе развития СНТ особое значение придается двум основным моментам: нарушения обмена веществ, приводящие к образованию токсинов, которые могут оказывать негативное влияние на различные отделы слухового анализатора, в первую очередь на слуховые рецепторы, и микроангиопатии, вызывающие нарушения кровотока в мелких сосудах и капиллярах ВУ [1].

Установлена связь между развитием СНТ и хронической почечной недостаточностью. Общеизвестно, что тугоухость является сенсоневральной и улитка является "главной точкой приложения" патологического процесса. Так среди детей, страдающих пиелонефритом, в 37% случаев удается обнаружить СНТ с преимущественным поражением слуха на высокие частоты [7]. Снижение слуха при патологии почек связано с нарушением метаболических процессов во внутреннем ухе, токсическим влиянием накопленных патологических субстанций. В целом внутреннее ухо и почки имеют много общего в структуре и функциях. В частности, наличие пероцитов и подоцитов во ВУ и клубочках почек указывает на схожие особенности микроциркуляции, нарушение которой приводит к электролитному дисбалансу и последующим изменениям эндокохлеарного потенциала. В развитии оторенальной дисфункции определенная роль придается воспалению, приводящему к циркуляторной дисфункции, которая наблюдается при хронической нефропатии и кардиоваскулярной патологии. Ведущим механизмом развития дегенеративных процессов

считается нарушение взаимодействия между перицитами/подоцитами и сосудистым эпителием в условиях воспаления [32].

В литературе имеются данные, свидетельствующие о персистирующем влиянии микоплазм и развитии СНТ на раннем этапе течения обычной респираторной инфекции [3]. Патогенез влияния атипичных микроорганизмов, в частности микоплазменной инфекции на структуры ВУ, по всей вероятности, можно объяснить структурной организацией микоплазм и возможностью их сохранять активное состояние, связанное с формированием аутоиммунных реакций в результате митогенного действия на лимфоциты и изменением их функциональной активности, а также иммунодепрессивное действие, связанное с цитодеструктивным эффектом [28]. Представлено наблюдение острой односторонней СНТ, развившейся на фоне респираторного микоплазмоза у 10-летнего ребенка и отмечена возможность причинно-следственной связи между инфекцией, вызванной *m. pneumoniae*, и внезапной потерей слуха [35].

Профессиональная СНТ, или шумовая тугоухость, составляет 53,7% среди всех заболеваний, возникших от воздействия различных физических факторов, и наиболее часто регистрируется у лиц со стажем работы около 15 лет в условиях интенсивного производственного шума (81-90дБ). Авиационная техника, в частности воздушные суда, являются источником высокоинтенсивного шума, характеризующегося высоким уровнем звукового давления, превышающего 100 дБ во всех октавных частотах, инфразвуковой составляющей и непостоянным характером [29].

Понижение слуха центрального генеза при отсутствии заинтересованности периферического отдела слухового анализатора выявлено при рассеянном склерозе, при котором, по данным речевой аудиометрии, на фоне помех выявлено ухудшение разборчивости речи, свидетельствующее о поражении центрального отдела слухового анализатора [26].

Возрастные изменения слуха характеризуются выраженными в различной степени деструктивными процессами в архитектонике слухового анализатора. Патогистологическая сущность этих изменений – дегенеративные и атрофические изменения в улитке, ганглии, ядрах слухового нерва, а также в слуховой зоне коры, приводящие к атрофии и уменьшению числа чувствительных клеток и нейронов. Ведущую роль в развитии возрастной инволюции играет атрофия сосудов, причем уменьшение числа сосудов в спиральной связке начинается с раннего детского возраста, а затем все более нарастает. Изменения происходят и в Рейснеровой мембране, которые извращают транспорт ионов через нее и тем самым способствуют нарушению звукопроведения в жидкостях внутреннего уха.

Имеется немало количество факторов риска, которые не выступают в качестве этиологических факторов развития СНТ, но могут играть существенную роль в патогенетических механизмах ее развития. В частности, определенная роль в патогенезе СНТ отводится нарушениям

кальциевого обмена, выраженные изменения при которых претерпевает доля ионов кальция среди других микроэлементов. В эксперименте было показано, что увеличение внутриклеточного кальция в группе животных с СНТ, вызванное ототоксическими антибиотиками, сменяется его относительным уменьшением после проведенного лечения. Доказана также гибель волосковых клеток на фоне изменения гомеостаза спирального органа в связи с разрушением эпителия спиральной связки и спирального выступа, нарушения функции сосудистой полоски, ответственной за ионный состав эндолимфы, накопления ионов кальция в клетках, что позволяет признать очевидным значимость этого микроэлемента, и изменения кальциевого метаболизма в патогенезе СНТ [4,5].

Определенное патогенетическое значение в остром периоде СНТ придается бета-эндорфину, повышение уровня которого в ранний период острой СНТ связано со стрессовым состоянием, оказывающим влияние на опиоидную систему, которая обеспечивает адекватно-приспособительные, сосудистые и тканевые реакции. Постепенно уровень бета-эндорфина снижается и через 25-30 дней показатели в крови приближаются к норме.

Доказана роль метеорологического фактора в возникновении СНТ и выявлена связь между перепадами атмосферного давления, колебаниями спектра электромагнитных полей и частотой развития патологии [16].

В литературе приводятся редкие причины, вызывающие кохлеарную дисфункцию. Так, приведен клинический случай синдрома Аргайла-Робертсона – локального сифилитического менингоэнцефалита, манифестирующего острую СНТ [15].

В настоящее время известно, что около 100 генов, участвующих в работе органа слуха и процессе звуковосприятия, изменения в которых можно предположить, учитывая отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, экстрагенитальную патологию и гестоз, являются причиной рождения недоношенного ребенка с незрелым слуховым аппаратом, что подтверждается результатами аудиологического скрининга. При развитии тугоухости по клинической картине (время начала, степень тяжести, характер прогрессирования и тип наследования) также можно предположить, в каком гене искать изменения [19,30]. Так, прогрессирующую СНТ с вестибулярными нарушениями, развивающуюся после 16-20 лет, связывают с патологией гена СОСН.

Клинико-генетические исследования последних лет показали, что как несиндромальные, так и синдромальные нарушения слуха могут быть вызваны мутациями генов, в частности тех, которые отвечают за формирование коллагеновых волокон. В настоящее время расшифрованы 12 генов, из которых 5 генов кодировали разные формы коллагена, в последующем обнаружена экспрессия генов в общей сложности 10 различных типов коллагена, который, как известно, является структурным компонентом соединительной ткани и играет существенную роль в формиро-

вании нормального слуха. Так, коллаген IV типа составляет основу базиллярной мембраны и обнаружен также в спиральной связке и сосу-дистой полоске улитки. Молекулы коллагена оказались также важным компонентом покровной мембраны, строение которой долгие годы оста-валось загадкой. Сейчас известно, что она состоит из четырех типов коллагена и в состав ее входят также неколлагеновые гликопротеины α -, β - текторины и отогелин [20].

СНТ является одним из симптомов наследственных заболеваний, таких как синдром Альпорта, причина которого, в 85% случаев, много-численные мутации $\alpha 5$ - и $\alpha 6$ -цепи коллагена IV типа (COL4A5, COL4A6), расположенного на X- хромосоме. На основании гистологических иссле-дований височных костей больных синдромом Альпорта патогенетичес-кий механизм поражения внутреннего уха объясняется разрывами между базальной мембраной и эпителиальными клетками, аномалиями базальной мембраны с нарушением морфогенеза органа Корти.

Хотя патогенез СНТ при синдроме Стиклера пока не известен, значительные нарушения слуха были обнаружены вследствие мутаций коллагена II типа. В экспериментальных условиях при гистологическом изучении наблюдалось недоразвитие органа Корти в области основного завитка улитки, где отсутствовали поддерживающие, наружные и внут-ренние волосковые, столбиковые клетки и нервные окончания. Все эти данные говорят о врожденном характере сенсоневрального компонента тугоухости.

При синдроме Маршалла, который отличается тяжелой врожденной СНТ, описаны мутации гена $\alpha 1$ -цепи коллагена XI типа (COL11A1), тогда как изменения в гене $\alpha 2$ -цепи коллагена XI типа являются причиной развития несиндромальной тугоухости (COL11A2) [20].

Таким образом, изучение разнородных этиологических факторов, вызывающих сенсоневральную тугоухость, новые открытия в области молекулярных исследований, а также точная диагностика синдромов, сопровождающихся изменениями слуха, приблизят нас к пониманию причин этой сложной патологии и позволят улучшить диагностику не-синдромальных и синдромальных нарушений слуха.

Поступила 22.12.21

Մենսոնրալ ծանրալսության տարբեր էթիոլոգիական գործոնները և զարգացման ախտաբանական մեխանիզմները

Գ.Ի.Թադևոսյան, Ն.Ա.Լուսինյան, Ա.Գ.Հարությունյան, Վ.Ա.Ազնաուրյան,
Գ.Գ. Անանյան, Գ.Ի.Պետրոսյանց, Մ.Ա.Շուքուրյան, Ա.Ռ.Ասլանյան,
Ա.Կ.Շուքուրյան

Մենսոնրալ ծանրալսությունը լսողության խանգարման և աղմուկի առկայության պատճառով տառապող բազմաթիվ հիվանդների մոտ մնում է ականջաբանության հիմնական խնդիրներից մեկը: Տարբերում ենք բնածին, ձեռքբերովի, համախտանիշային և ոչ համախտանիշային սենսոնրալ ծանրալսություն: Մենսոնրալ ծանրալսությունը հիմնականում պայմանավորված է լսողական անալիզատորի պերիֆերիկ հատվածի ախտահարմամբ տարբեր էկզոգեն և էնդոգեն գործոններով՝ ինֆեկցիոն-վիրուսային հիվանդություններ, օտոտոքսիկ դեղամիջոցներ, կենցաղային տոքսիկ նյութեր, ներքին ականջի մեխանիկական և ակուստիկ տրավմաներ, աղմուկի ախտաբանական ազդեցություն օրգանիզմի վրա, ընդհանուր սոմատիկ, ուղեղի անոթային, գենետիկական հիվանդություններ:

Տարբեր էթիոլոգիական պատճառների հետևանքով ներքին ականջում տեղի ունեցող ախտաբանական փոփոխություններն անոթային են և նպաստում են կորստյան օրգանի մազմզուկավոր նեյրոէպիթելիալ բջիջների խանգարմանը և մեռուկացմանը:

Այսպիսով, սենսոնրալ համախտանիշային և ոչհամախտանիշային ծանրալսության տարբեր էթիոլոգիական գործոնների ուսումնասիրությունը կնպաստի այս բարդ ախտաբանության լավացմանը և բուժմանը:

The Different Etiologic and Pathogenetic Factors of Sensorineural Hearing Loss

G. I. Tadevosyan, N. A. Lusinyan, A. G. Harutyunyan, V. A. Aznauryan,
G. G. Ananyan, G. I. Petrosyants, M. A. Shukuryan, A. R. Aslanyan, A.
K. Shukuryan

Sensorineural hearing loss remains one of the main issues of otology and audiology in most patients suffering from tinnitus and hearing impairments.

We differentiate congenital, acquired, symptomatic and asymptomatic sensorineural hearing loss.

Sensorineural hearing loss is mostly due to pathological changes in the peripheral part of the acoustic analyzer because of numerous endogenic and exogenic factors such as viral and bacterial infections, ototoxic medications, household toxic materials, inner ear mechanic and acoustic traumas, pathological effect of tinnitus on the organism, general somatic, vasculocerebral and other genetic diseases.

As a result of these different etiologic factors, the pathological changes in the inner ear are mainly vascular which brings about the disturbances and atrophy of the neuroepithelial hair cells of the organ of Corti.

Hence, the investigation of the different etiological factors and symptoms of sensorineural hearing loss will bring about to better understanding and treating this complex disease.

Литература

1. *Ализаде И.Т.* Нарушение слуховой функции и микроциркуляции у больных сахарным диабетом. Вестник оторинолар., 2007, 1, с.11-13.
2. *Асади Я.М.* Слуховая функция у больных в раннем периоде легкой черепно-мозговой травмы. Вестник оторинолар., 2006, 6, с.23-24.
3. *Гуров А.В., Левина Ю.В., Руденко В.В.* Нейросенсорная тугоухость в сочетании с микоплазменной инфекцией. Вестник оторинолар., 2015, 1, с.9-11.
4. *Дубинская Н.В.* Метаболизм кальция при сенсоневральной тугоухости. Российская оторинолар., 2013, 1, с.73-75.
5. *Дубинская Н.В.* Изучение механизмов развития сенсоневральной тугоухости. Российская оторинолар., 2015, 2, (75). с.25-28.
6. *Енин И.В.* К патогенезу сенсоневральной тугоухости при остром среднем отите. Мат.науч.-практ. конф. Сб.докладов. Суздаль, 2006, с.72.
7. *Забиров Р.А., Вялкова А.А., Забирова А.Р.* Нарушение слуха у детей с хроническим пиелонефритом. Вестник оторинолар., 2014, 5, с.29-31.
8. *Загорянская М.Е., Румянцева М.Г., Каменская С.Б.* Нарушения слуха у взрослых и детей (эпидемиологическое исследование). Актуальные проблемы оторинолар., М., 1997, с.48-51.
9. *Карташова К.И.* Влияние длительной акустической нагрузки на слуховой анализатор молодых людей. Российская оторинолар., 2015, 2,(75), с.36-38.
10. *Косяков С.Я., Атанесян А.Г.* Сенсоневральная тугоухость. Современные возможности терапии с позиции доказательной медицины. М., МЦФЭР, 2008.
11. *Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гаров Е.В., Мищенко В.В.* Клиническое проявление нейроваскулярного конфликта преддверно-улиткового нерва. Вестник оторинолар., 2016, 3, с.67-68.
12. *Кунельская Н.Л., Полякова Е.П.* Нарушения слуховой и вестибулярной функции у больных с травмами головы ударно-взрывной и механической природы и их коррекция. Вестник оторинолар., 2006, 6, с.14-17.
13. *Лазарева Л.А.* Динамика цитокинов в процессе лечения у больных острой сенсоневральной тугоухостью. Сб.докладов. Суздаль, 2006, с.117.
14. *Лазарева Л.А., Азаматова С.А., Музаева Б.Р., Боджоков А.А., Элизбарян И.С.* Анализ результатов рандомизированного скринингового исследования по выявлению сенсоневральных нарушений у больных с общесоматической патологией в Республике Адыгея. Мат. XX съезда отоларингологов России. М., 2021, с.221-222.
15. *Лазарев В.В., Чирик А.А., Лазарева А.А., Глотов С.Д.* К вопросу о редких причинах развития тугоухости. Вестник оторинолар., 2015, 3, с.63-64.
16. *Левина Ю.В.* Нейросенсорная тугоухость. В кн: Оториноларингология: национальное руководство, под общ. ред. В.Т.Пальчуна. М., 2008.

17. Левина М.А. Этиопатогенетические аспекты сенсоневральной тугоухости. Вестник оторинолар., 2015, 6, с.77-81.
18. Магомедов М.М., Иванец И.В., Муратов Д.Л. Ранняя диагностика нейросенсорного компонента при различных формах кондуктивной тугоухости. Вестник оторинолар., 1997,3, с.25-29.
19. Маркова Т.Г., Некрасова Н.В., Шагина И.А., Полякова А.А. Генетический скрининг среди детей с врожденной и ранней детской тугоухостью. Вестник оторинолар., 2006, 4, с.4-9.
20. Маркова Т.Г. Генетическая характеристика нарушений слуха при изменениях в генах, ответственных за синтез коллагена. Вестник оторинолар., 2007, 3, с.17-21.
21. Никулина Г.М., Рымица М.А. Прогностическое значение функции слуха на фоне ишемического инсульта. Вестник оторинолар., 2005, 4, с.9-11.
22. Пальчун В.Т., Гусева А.Л., Левина Ю.В., Чистов С.Д. Клинические особенности острой нейросенсорной тугоухости, сопровождающейся головокружением. Вестник оторинолар., 2016, т.81, 1, с.8-12.
23. Панкова В.Б. Актуальные проблемы профпатологии ЛОР-органов. Вестник оторинолар., 2009, 6, с.5-9.
24. Самсонов Ф.А. Патогенетические аспекты лечения больных нейросенсорной тугоухостью. Вестник оторинолар., 2004, 4, с.33-35.
25. Солдатов И.Б. Тугоухость, обусловленная инфекционными заболеваниями. В кн: Тугоухость, под ред. Н.А. Преображенского. 1978, с.273.
26. Татевосян Г.И. Помехоустойчивость слухового анализатора при аудиометрии на армянском и русском языках и ее дифференциально-диагностическое значение. Дис. ...канд.мед.наук. М.,1992, 248с.
27. Терютин Ф.М., Барашков Н.А., Кунельская Н.Л., Пиенникова В.Г., Соловьев А.В. Аудиологический анализ у пациентов с потерей слуха, гомозиготных по мутации с.-23+1G>A гена GJB2 в Якутии. Вестник оторинолар., 2016, 1, с.19-24.
28. Чернова О.А. Биохимические аспекты патогенеза при персистенции микоплазм у человека. Автореф. дис. ...докт.биол.наук. М.,1997.
29. Шешегов П.М., Зинкин В.Н. Особенности формирования сенсоневральной тугоухости у авиационных специалистов государственной авиации. Мат. XX съезда отоларингологов России. М., 2021, с.239-240.
30. Bitner-Glindziez M. Hereditary deafness and phenotyping in humans. Br. Med Bull., 2002, 63; 73-94.
31. Cohen BE., Durstenfeld A., Roehm PC. Viral causes of hearing loss a review for health professionals. Trends Hear., 2014, 18.
32. Cuna V., Battaglini G., Capelli I., Sala E., Donati G., Gianciolo G. La Manna hypoacusia and chronic dysfunction: new etiopathogenetic prospective. Ther A pher Dial., 2015, 19(2):111-18.
33. Iwasaki S., Tamagawa Y., Osho S., Hoshino T., Kitamura K. Hereditary sensorineural hearing loss of unknown cause involving mitochondrial DNA 1555 mutation. ORL J. Otorhinolaryngol Relat. Spec., 2000, 62: 2: pp. 100-103. doi:10.1159/000027725.
34. Lee H., Witman GT., Lim JG., Lee SD., Park YC. Bilateral sudden deafness as a prodrome of anterior inferior cerebellar artery infarction. Arch. Neurol., 2001, 53; 8:1287-1289.
35. Schonweiler B., Held M., Schonweiler R. Cochlear hearing loss following mycoplasma pneumoniae infection. Laryngorhinootol, 2001, 80, 3, 127-131.
36. Shiraiwa T., Kaneto H., Miyatsuka T., Kato K., Yamamoto K., Kawashima A., Kada T., Suzuki M., Imano E., Matsuhisa M., Hori M., Yamasaki Y. Post-prandial hyperglycemia is an important predictor of the incidence of diabetic microangiopathy in Japanese type 2 diabetic patients. Biochem. Biophys. Res. Commun., 2005, 336, 1, pp. 339-345.

ՀՏԴ 616-006.441-053.2

DOI:10.54503/0514-7484-2022-61.1-19

Հոջկինի լիմֆոման մանկական տարիքում

Մ. Տ. Պետրոսյան^{1,2,3}, Ռ. Խ. Պապյան^{2,3}, Լ. Ս. Հակոբյան^{1,2,3},
Լ. Ս. Քրմոյան^{1,2,3}, Գ. Ն. Թամամյան^{1,2,3}, Ս. Հ. Դանելյան³,
Լ. Ռ. Սարգսյան^{1,2,3}

¹ Երևանի պետական բժշկական համալսարան, մանկական
ուռուցքաբանության և արյունաբանության ամբիոն
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2

² Հայաստանի մանկական քաղցկեղի և արյան հիվանդությունների կենտրոն
0014, Երևան, Ներսիսյան փ., 7

³ ՀՀ ԱՆ պրոֆ. Ռ. Հ. Յոյանի անվան արյունաբանական կենտրոն
0014, Երևան, Ներսիսյան փ., 7

Բանալի բառեր. Հոջկինի լիմֆոմա, քիմիաթերապիա, Էպշտեյն-Բարր վիրուս, քաղցկեղ

1. Ընդհանուր բնութագիրը և տարածվածությունը

Հոջկինի լիմֆոման, որը նախկինում կոչվում էր Հոջկինի հիվանդություն, ավշային համակարգի չարորակ հիվանդություն է, զարգանում է B լիմֆոցիտներից [7]: Առաջին անգամ նկարագրվել է 1832թ.-ին Թոմաս Հոջկինի կողմից: Հետագայում Սամուել Վիլսկը Հոջկինից անկախ նկարագրեց նմանատիպ կլինիկայով մի քանի հիվանդների, իսկ 1865թ.-ին հիվանդությունն անվանեց Հոջկինի լիմֆոմա: Թեոդոր Լանգհանսը և Վ.Ս. Գրինֆիլդը առաջին անգամ 1872թ. և 1878թ. Ներկայացրին հիվանդության մանրադիտակային պատկերը: 1898 և 1902թթ.-ին համապատասխանաբար Կարլ Շտերնբերգը և Դորոթի Ռիդը միմյանցից անկախ տվեցին Հոջկինի լիմֆոմայի քաղցկեղային բջիջների նկարագիրը: Այժմ այդ բջիջները կոչվում են Ռիդ-Շտերնբերգի բջիջներ [8]:

Հոջկինի լիմֆոման (ՀԼ) ամենատարածված չարորակ հիվանդությունն է դեռահասների և երիտասարդների շրջանում՝ կազմելով բոլոր լիմֆոմաների մոտ 40%-ը: Ավելի փոքր տարիքի երեխաների շրջանում հանդիպում է հազվադեպ [4]: ՀԼ-ն կազմում է մանկական քաղցկեղի մոտ 7%-ը և մանկական քաղցկեղից մահացությունների 1%-ը ԱՄՆ-ում [23]: Ի տարբերություն որոշ այլ լիմֆոմաների, որոնց

հանդիպման հաճախականությունը տարիքի հետ աճում է, Հոջկինի լիմֆոման ունի բիմոդալ հաճախականություն, առավել հաճախ հանդիպում է երկու տարիքային խմբերում՝ 15-25 տ և 50 տ-ից բարձր: Մակայն այս օրինաչափությունը ազգությունից կախված կարող է տարբերվել: Մանկական տարիքում Հոջկինի լիմֆոման ավելի հաճախ հանդիպում է տղաների շրջանում. տղաների և աղջիկների հարաբերակցությունը կազմում է 5.3, իսկ 15-19 տարեկանների շրջանում՝ 0.8: ՀԼ-ն չափազանց հազվադեպ է հանդիպում նորածնային շրջանում, սակայն ամենատարածված մանկական քաղցկեղն է 15-19 տարիքային խմբում: Հիվանդացությունը համեմատաբար ցածր է Ասիայում, բացառությամբ հարավային Ասիայի, որտեղ դեպքերը համեմատաբար շատ են: ԱՄՆ-ում սպիտակամորթների և սևամորթների մոտ ՀԼ-ի հիվանդացության հաճախականությունը ըստ էության նույնն է: Հոջկինի լիմֆոմայով հիվանդ երեխաների և դեռահասների հնգամյա ապրելիությունը 2002թ. տվյալներով 94% է 1970-ականների սկզբի 81%-ի փոխարեն [9,14,17]:

Աղյուսակ 1

ՀԼ-ի համաճարակաբանությունը տարբեր տարիքային խմբերում [16]

Ցուցանիշ	Մանկական ՀԼ	Դեռահասների և երիտասարդների ՀԼ	Մեծահասակների ՀԼ	Ծերերի ՀԼ
Տարիքային սահման	≤ 14 տ	15-35 տ	≥ 35 տ	≥ 55 տ
Տարածվածություն	10-12%	50%		35%
Մեռ (տղա, աղջիկ)	2-3:1	1:1-1.3:1		1.2:1-1:1.1
Հյուսվածաբանություն				
Նոդուլյար սկլերոզ	40-45%	65-80%		35-40%
Խառը բջջային	30-45%	10-25%		35-50%
ԼԳՆ-ՀԼ	8-20%	2-8%		7-10%
ԷԲՎ առցացված	27-54%	20-25%	34-40%	50-56%
ՀԼ տարածված փուլ	30-35%	40%		55%
Բ ախտանիշներ	25%	30-40%		50%
Ապրելիության ցուցանիշ, հնգամյա ապրելիության ցուցանիշ	94% (< 20 տ)	90% (< 50 տ)		65% (> 50 տ)

2. Ռիսկի գործոնները

Համաճարակաբանական տեսակետից ենթադրվում է, որ Հոջկինի լիմֆոմայի զարգացման պատճառների մեջ ներգրավված են շրջակա միջավայրի, գենետիկական և իմունաբանական գործոնները: ՀԼ-ի ծագումնաբանությունը մնում է անհայտ, սակայն կան ռիսկի որոշ գործոններ, որոնք բարձրացնում են հիվանդության առաջացման հավանականությունը: Ապացուցված է Էպշտեյն-Բարր վիրուսի (ԷԲՎ) դերը ՀԼ-ի որոշ դեպքերի առաջացման մեջ:

- ՀԼ-ի առաջացման ռիսկը ընդհանուր բնակչության համեմատությամբ 50 անգամ ավելանում է աուտոիմունային լիմֆոպրոլիֆերատիվ համախտանիշ ունեցող հիվանդների մոտ:
- Հայտնի է նաև, որ իմունային անբավարարության որոշ բնածին հիվանդություններով (Վիսկոտ-Օլրիչի համախտանիշ, Լուի-Բարր համախտանիշ) կամ ՁԻԱՀ-ով երեխաների մոտ մեծանում է ՀԼ-ի առաջացման ռիսկը:
- ՀԼ-ի առաջացման ռիսկը մեծանում է օրգանների փոխպատվաստումով անձանց շրջանում, որոնց երկարատև նշանակվում են իմունաճնշիչներ:

Կարևորվում են նաև՝

- ընտանեկան պատմությունը՝ եղբայրներն ու քույրերը, հատկապես միաբջիջ երկվորյակները,
- սոցիալ-տնտեսական կարգավիճակը:

Ուսումնասիրություններ են արվում նաև շրջակա միջավայրի թունավոր նյութերի (օրինակ՝ պեստիցիդները) ուղղությամբ: Մինչ օրս երեխաների մեծամասնության մոտ չի պարզվել լիմֆոմայի առաջացման որոշակի ճշգրիտ պատճառ [24]:

3. Դասակարգումը և փուլավորումը

Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության (ԱՀԿ) ժամանակակից դասակարգման համաձայն՝ Հոջկինի լիմֆոման հյուսվածաբանորեն ստորաբաժանվում է երկու հիմնական խմբի՝ դասական ՀԼ և լիմֆոցիտների գերակշռումով նոդուլյար ՀԼ: Դասական Հոջկինի լիմֆոման ամենատարածված տեսակն է (90-95% դեպքերում) և ստորաբաժանվում է հետևյալ ենթախմբերի՝ նոդուլյար (հանգուցային) սկլերոզ, խառը բջջային, լիմֆոցիտ-հարուստ, լիմֆոցիտ-սպառված: Նոդուլյար (հանգուցային) սկլերոզը կազմում է բոլոր դեպքերի մոտ 80%-ը: Բնութագրվում է ֆիբրոտիկ գոտիների (որոնք նպաստում

են հանգուցային պատկերի առաջացմանը) և լակունար տիպի չարորակ Ռիդ-Շտերնբերգի բջիջների (խոշոր էքսցենտրիկ բջիջներ են՝ մեկից ավելի կորիզներով, որոնց կենտրոնում գտնվում են խոշոր, ալկարմիր կորիզակներ) առկայությամբ, որտեղ ֆորմալինով ֆիքսված նմուշներում ցիտոպլազման կրճատվում է՝ հանգեցնելով կորիզի շուրջ լակունաների առաջացման: Սա ամենատարածված տեսակն է բոլոր տարիքային խմբերում (ախտորոշվում է դեռահասների 77%-ի և մեծահասակների 72%-ի, իսկ ավելի փոքր երեխաների միայն 44%-ի շրջանում): Խառը բջջային Հոջկինի լիմֆոման կարող է ունենալ ինտերստիցիալ ֆիբրոզ, բայց ֆիբրոզի գոտիներ չեն հայտնաբերվում: Ռիդ-Շտերնբերգի չարորակ բջիջներն իրենց արտաքին տեսքով դասական են կամ մոնոնուկլեար, լիմֆոցիտների քանակը գերակշռում է: Այս ենթատեսակն ավելի տարածված է փոքր երեխաների (33%), քան դեռահասների (11%) և մեծահասակների (17%) շրջանում: Լիմֆոցիտ-հարուստ ՀԼ-ն ունի դասական կամ լակունար տիպի Ռիդ-Շտերնբերգի բջիջներ՝ բջջային ֆոնի վրա հազվադեպ հանդիպող կամ բացակայող եռօղիտֆիլներով: Այս տեսակը չափազանց հազվադեպ է հանդիպում: Լիմֆոցիտ-սպառված ՀԼ-ն ունի Ռիդ-Շտերնբերգի մեծ թվով չարորակ բջիջներ՝ սարկոմատիկ տարբերակներով, և որպես ֆիբրոզի և նեկրոզի հետևանք՝ սակավաբջջային պատկեր: Այս տեսակը ևս չափազանց հազվադեպ է հանդիպում: Լիմֆոցիտների գերակշռումով նոդուլյար ՀԼ-ն (ԼԳՆ-ՀԼ) կարող է լինել հանգուցային, ֆիբրոզի պատկերը բնորոշ չէ: Բնորոշվում է ասիպիկ լիմֆոցիտ-հիստիոցիտային բջիջներով (L&H կամ «popcorn» բջիջներ, քանի որ դրանց կորիզները նման են եգիպտացորենի բացված միջուկի): Կորիզները բազմասեգմենտ և բշտիկային են՝ փոքր կորիզակներով: Ռիդ-Շտերնբերգի դասական չարորակ բջիջներին բնորոշ քրոմատին չպարունակող պսակը բացակայում է: Բաղկացած է հիստիոցիտներից և լիմֆոցիտներից՝ B-բջիջների գերակշռումով, ի տարբերություն Հոջկինի դասական լիմֆոմայի բջջային ֆոնի, որի դեպքում գերակշռում են T-բջիջները: Զարգացած երկրներում Հոջկինի լիմֆոմայի նոդուլյար սկզբնական տարբերակն ամենատարածվածն է, մինչդեռ որոշ զարգացող երկրներում ամենատարածված հյուսվածաբանական տեսակն է խառը բջջայինը [11]:

Հյուսվածաբանական ախտորոշումը հաստատելուց հետո անհրաժեշտ է որոշել հիվանդության փուլը: Կլինիկական փուլավորումը ենթադրում է հիվանդության աստիճանի գնահատում՝ ներառելով պատկերավորման հետազոտությունները, ոսկրածուծի գնահատումը և B ախտանիշները: ՀԼ-ի փուլավորման ամենակիրառելի մոտեցումը «Ann Arbor» համաժողովի կողմից ընդունված տարբերակն է՝

- I փուլ - մեկ շրջանի ավշահանգույցի կամ մեկ արտաավշային հատվածի (փայծաղ, ուրցագեղձ, Վալդեյերի օղ) ախտահարում,
- II փուլ - երկու կամ ավելի շրջանների ավշահանգույցների ախտահարում ստոծանու մեկ կողմում,
- III փուլ - ախտահարված ավշահանգույցներ ստոծանու երկու կողմերում,
- IV փուլ - մեկ կամ մի քանի արտաավշային օրգանների (լյարդ, ոսկրածուծ, թոքեր) տարածումն ախտահարում՝ ավշահանգույցների ընդգրկմամբ կամ առանց ընդգրկման:

Հոջկինի լիմֆոմայի ռեցիդիվի ռիսկի աստիճանը գնահատելու համար, բացի հիվանդության փուլից, հաշվի են առնվում նաև A, B ախտանիշները, E արտաավշային ախտահարման շրջանը, X ուռուցքի զանգվածային (bulky disease) դրսևորումը՝ ուռուցքային զանգվածը > 10 սմ (6 սմ մի շարք հետազոտություններում) կամ միջնորմի մեծ զանգվածը (կրծքավանդակի տրամաչափի > 1/3-ից), ինչը համարվում է անբարենպաստ ելքի գործոն [22]:

4. Կլինիկական պատկերը

Հոջկինի լիմֆոմայի կլինիկական դրսևորումներն են՝

- անախտանիշ լիմֆադենոպաթիա (երեխաների մոտ 80%-ի շրջանում)՝ սովորաբար պարանոցային, վերանրակային, անութափոսային, իսկ ավելի հազվադեպ՝ աճուկային: Ախտահարված ավշային հանգույցներն ավելի էլաստիկ և կոշտ են, քան բորբոքային լիմֆադենոպաթիայի դեպքում, դրանք կարող են շոշափելի լինել:
- Տենդր (>38,0°C), գիշերային առատ քրտնարտադրությունը և քաշի անբացատրելի կորուստը (6 ամսվա ընթացքում մարմնի զանգվածի 10%-ից ավելին) դասակարգվում են որպես «B» ախտանիշներ, կարևոր նշանակություն ունեն փուլավորման և կանխատեսման համար [15]:
- Միջնորմային գոյացություն (ավելի տարածված է 12 տ-ից բարձր երեխաների շրջանում), որոնց 30%-ը կրծքավանդակի խոռոչի 1/3-ից ավելին է: Կարող է առաջացնել դիսֆագիա, դիսպնոե, օրթոպնոե, հազ, ստրիդոր, վերին սիներակի համախտանիշ:
- Ընդհանուր թուլություն:
- Քոք:

- Հեպատոսպլենոմեգալիան դիտվում է տարածված փուլերում:
- Հազվադեպ կարող են լինել աուտոիմուն խանգարումներ՝ աուտոիմուն հեմոլիտիկ անեմիա, թրոմբոցիտոպենիա կամ նեյտրոպենիա [6], նաև նեֆրոպաթիա հիպերտրոֆիկ օստեոարթրոպաթիա [3,5,18]:

5. Ախտորոշում

Հիվանդության ճշգրիտ ախտորոշման համար անհրաժեշտ է մուլտիդիսցիպլինար մոտեցում՝ որոշելու համար հիվանդության ծավալը, որն իր հերթին որոշում է կլինիկական և պաթոլոգիական փուլը, բուժումը և կանխատեսումը:

Անհրաժեշտ է կատարել հետևյալ հետազոտությունները՝

- հիվանդության պատմության տվյալների հավաքագրում, այդ թվում՝ բնորոշ B ախտանիշների վերաբերյալ տեղեկատվություն:
- Ֆիզիկալ զննում՝ ներառելով բոլոր շրջանների ավշահանգույցների, լյարդի և փայծաղի շոշափումը:
- Արյան ընդհանուր քննություն՝ լեյկոցիտոզ, սեզմենտակորիզավոր նեյտրոֆիլների և էոզինոֆիլների, մոնոցիտների քանակի շատացում, EՆԱ-ի արագացում, երբեմն սակավարյունության, թրոմբոցիտոպենիայի պատկերով:
- Արյան կենսաքիմիական քննություն՝ էլեկտրոլիտների, LԴԳ-ի, ՀՖ-ի, բիլիռուբինի, կրեատինինի, միզանյութի, ալբումինի, տրանսամինազների մակարդակի որոշում:
- Վարակային հիվանդությունների ժխտում:
- Կրծքավանդակի ռենտգենոգրաֆիա երկու դիրքով՝ առաջահետին և կողմնային, որով տեղեկատվություն է ստացվում միջնորմի ներգրավվածության, շնչուղիների անցանելիության վերաբերյալ:
- Պարանոցի, կրծքավանդակի, որովայնի և փոքր կոնքի համակարգչային շերտագրություն (ՀՇ)՝ ն/ե կոնտրաստավորմամբ, որը տեղեկատվություն է տրամադրում էքստրանոդալ շրջանների մասին, ներառյալ թոքերի պարենխիման, կրծքավանդակի պատը, պլևրան և պերիկարդը [1,20]:
- Պոզիտրոն-էմիսիոն շերտագրություն ՊԷՇ կամ ՊԷՇ/ՀՇ. ավելի զգայուն է ինչպես հանգուցային, այնպես էլ դիֆուզ հիվանդությունների հայտնաբերման համար, ոսկրածուծի ներ-

գրավվածությունը հայտնաբերելու համար կարող է ավելի զգայուն լինել, քան ոսկրածուծի բիոպսիան [19,21]:

- Ոսկրածուծի երկկողմանի ասպիրացիա և բիոպսիա:
- Հյուսվածաբանական և ԻՀՔ հետազոտություններ:

6.Բուժում

Վերջին տասնամյակների ընթացքում Հոջկինի լիմֆոմայի բուժումը զգալիորեն բարելավվել է: Քիմիաթերապիայի նոր մոտեցումներն ապահովել են ավելի բարձր ապրելիություն, քան նախկինում էր: Զարգացած երկրներում հնգամյա ապրելիության մակարդակը շատ բարձր է ՀԼ-ի բոլոր փուլերում, այն սովորաբար գերազանցում է 80%-ը: I կամ II փուլերում ապրելիության ընդհանուր մակարդակը գերազանցում է 90%-ը, իսկ III կամ IV փուլերում այն հասնում է մինչև 70%-ի: Հոջկինի լիմֆոմայով երեխաների, դեռահասների և երիտասարդների ապրելիության ընդհանուր մակարդակը նույնքան բարձր է, որքան և մեծահասակներին [10]:

Մանկական և պատանեկան տարիքում Հոջկինի լիմֆոմայի բուժումն արդյունավետ է և հիմնված է մեծահասակների ՀԼ-ի ծրագրային բուժման փորձի վրա: Ընդհանուր առմամբ բուժումն ընտրվում է հաշվի առնելով ենթատեսակը, փուլը և պատասխանը բուժմանը, այդ պատճառով անհրաժեշտ է ճշգրիտ հյուսվածաախտաբանական ախտորոշում: Հոջկինի լիմֆոման կարելի է բուժել ճառագայթման և/(կամ) քիմիաթերապիայի միջոցով: Համակցված բուժումը՝ ներառյալ ճառագայթումը և քիմիաթերապիան, հիվանդների մեծ մասի համար նախընտրելի մոտեցում է: Քանի որ մանկական ՀԼ-ով հիվանդների մեծամասնությունը հաջողությամբ բուժվում է, երեխաների և դեռահասների բուժման մոտեցման կարևոր հանգամանք է համարվում բուժման ծրագրի ընտրությունը: Ժամանակակից մանկական բուժման ընթացիկ ռազմավարությունների մեծ մասը նպատակաուղղված է բուժմամբ պայմանավորված ակնկալվող տոքսիկ ազդեցությունների նվազեցմանը: Թեպետ մանկական Հոջկինի լիմֆոման խիստ զգայուն է մեծահասակների համար նախատեսված բուժման սխեմաների նկատմամբ, կլինիկական փորձարկումների նախագծման ընթացքում մանկական ՀԼ-ի համար դրվել է երկու նպատակ՝ օրգանների երկարատև վնասումների նվազեցում, բուժման արդյունավետության բարձրացում: Ելնելով այս հանգամանքից՝ ճառագայթման չափաքանակներն ու դաշտերը կրճատվել են ի հաշիվ քիմիաթերապիայի ուժեղացման՝ դրանով իսկ սահմանափակելով հիպոթիրեոզի, երկրորդային քաղցկեղի և սիրտ-անոթային հիվանդությունների զարգացման ռիսկը:

Մշակվել են ակիլացնող դեղաձևերի ընդգրկումով պոլիագենոս քիմիաթերապևտիկ ծրագրեր, որոնք հնարավորություն են տալիս կրճատելու անտրացիկլինների կուտակային չափաբաժինները՝ նվազեցնելով անպտդության, լեյկեմիայի և սիրտ-թոքային տոքսիկության ռիսկերը: Մանկական մոտեցումներից է բուժման նկատմամբ պատասխանի գնահատումը՝ բուժման հանդեպ լավ արձագանք ունեցող հիվանդների քիմիաթերապիայի կուրսերի քանակը նվազեցնելու համար: Հիվանդության հաջորդական հանգուցային տարածումը, սովորաբար պարանոցից մինչև փոքր կոնք, թույլ է տալիս ներգրավված սահմանակից հանգուցների շրջանները ենթարկել ճառագայթային բուժման, սակայն պահանջվում է հիվանդության ճշգրիտ փուլավորում: Ճառագայթային բուժումն առաջին եղանակն էր, որը 1960-ականների սկզբին կիրառվեց Հոջկինի լիմֆոմայի համար: Ճառագայթային թերապիան ներկայումս հաճախ կիրառվում է քիմիաթերապիայից հետո՝ որպես ադյուվանտ բուժում: Բարդությունների նվազեցման համար կիրառվում է հիվանդության ռիսկին համապատասխան կամ բուժման նկատմամբ արձագանքման վրա հիմնված, ցածր չափաբաժնով, ընդլայնված կամ փոքրացված դաշտի ճառագայթում[13]:

Միջազգային ճառագայթային ուռուցքաբանության միության լիմֆոմայի խմբի կողմից մշակված Հոջկինի լիմֆոմայի ճառագայթային բուժման նոր ուղեցույցները ներառում են՝

- Հոջկինի լիմֆոմայով երեխաների բուժումն առավել արդյունավետ է, երբ եռաչափ պատկերավորման արդյունքները հաշվի են առնվում ճառագայթային բուժումը ծրագրելիս և բուժման ծավալը հաշվարկելիս:
- Քիմիաթերապիաներից առաջ ՀՇ-ն և FDG-ՊԷՇ-ը վճռական են ուռուցքի ընդհանուր ծավալի ճառագայթային բուժումը հաշվարկելիս, քանի որ դրանք ցույց են տալիս հյուսվածքների ներգրավվածության աստիճանը: Ուռուցքի ընդհանուր ծավալները պետք է հաշվի առնել, երբ սահմանում ենք «այն ծավալը, որը պետք է բուժել»:
- Ճառագայթային բուժման ծավալը ծրագրելիս անհրաժեշտ է որոշել ներքին թիրախային ծավալը, որը հաշվարկվում է յուրաքանչյուր հիվանդի համար՝ ձևը և փոփոխությունները շարժումների ժամանակ, ինչպես նաև անշարժացման անհրաժեշտությունը:
- Պատկերավորումը քիմիաթերապիայից հետո տեղեկատվություն է տալիս այն տեղամասերի մասին, որոնք ակտիվ են:

- Ճառագայթման չափաքանակի բարձրացումը կարող է տեղին լինել մեծ մնացորդային հիվանդության կամ վատ արձագանքի դեպքում [2]:

Հոջկինի լիմֆոմայի բուժման համար կիրառվում են քիմիաթերապևտիկ դեղամիջոցների տարբեր համակցություններ՝ կախված հիվանդության փուլից և բժշկական հաստատությունից: Երեխաների համար մշակվել են բազմագործոն քիմիաթերապևտիկ ծրագրեր՝ անպտոդության, լեյկեմիայի և սիրտ-թոքային տոքսիկության ռիսկերը կանխելու կամ նվազեցնելու համար: Մշակվել են մանկական արձանագրություններ, որոնք, չնայած ավելի խիտ և ինտենսիվ լինելուն, հակված են քիմիաթերապիայի չափաբաժինների շեմը իջեցնել նախօրոք հայտնի երկարատև տոքսիկության պատճառով: Միայն քիմիաթերապիան կարող է արդյունավետ լինել բուժմանը լավ արձագանքող ցածր փուլային կամ սահմանափակ փուլային լիմֆոցիտների գերակշռումով նոդուլյար ՀԼ-ով հիվանդների դեպքում: Այս մոտեցումն առաջարկվում է հատկապես այն կենտրոններում, որտեղ հնարավոր չէ իրականացնել մանկական ճառագայթային բուժում, բայց քիմիաթերապիան հուսալիորեն կարող է իրականացվել:

Հոջկինի լիմֆոմայի բուժման համար կիրառվող ամենատարածված մանկական ծրագրերն են՝

Եվրոպական ծրագրեր (Եվրոնետ խումբ)

- ՕՊՊԱ - Վինկրիստին (Օնկովին), Պրոկարբազին, Պրեդնիզոլոն և Դոքսոռուբիցին (Ադրիամիցին)
- ՕԷՊԱ - Վինկրիստին (Օնկովին), Էտոպոզիդ, Պրեդնիզոլոն և Դոքսոռուբիցին (Ադրիամիցին)
- ՅՕՊՊ - Ցիկլոֆոսֆամիդ, Վինկրիստին (Օնկովին), Պրոկարբազին, Պրեդնիզոլոն
- ՅՕՊԴԱԿ - Ցիկլոֆոսֆամիդ, Վինկրիստին (Օնկովին), Պրեդնիզոլոն, Դակարբազին
- ՎԲԷՊ - Վինբլաստին, Բլեոմիցին, Էտոպոզիդ, Պրեդնիզոլոն

Ամերիկյան ծրագրեր (ՄՈՒԽ)

- ԱԲՎԷ - Դոքսոռուբիցին, Բլեոմիցին, Վինկրիստին, Էտոպոզիդ
- ԱԲՎԷ-ՊՑ - Դոքսոռուբիցին, Բլեոմիցին, Վինկրիստին, Էտոպոզիդ, Պրեդնիզոլոն, Ցիկլոֆոսֆամիդ
- ԲԷԱՅՕՊՊesc - Բլեոմիցին, Էտոպոզիդ, Դոքսոռուբիցին, Ցիկլոֆոսֆամիդ, Վինկրիստին (Օնկովին), Պրոկարբազին և Պրեդնիզոլոն
- ՅՕՊՊ/ԱԲՎ - Ցիկլոֆոսֆամիդ, Վինկրիստին (Օնկովին), Պրոկարբազին և Պրեդնիզոլոն, Դոքսոռուբիցին (Ադրիամիցին), Բլեոմիցին, Վինբլաստին

- ՎԱՄՊ/ՑՕՊ - Վինկրիստին, Դոքսոռուբիցին, Մետոտրեքսատ, Պրեդնիզոն/ Ցիկլոֆոսֆամիդ, Վինկրիստին (Օնկովին), Պրեդնիզոն
- Stanford V - Դոքսոռուբիցին, Վինբլաստին, Մեքլորեթամին, Բլեոմիցին, Էտոպոզիդ, Պրեդնիզոն [12]:

Աղյուսակ 2

Քիմիաթերապիայով և ճառագայթային թերապիայով պայմանավորված ապրելիության ցուցանիշները

Ծրագիր	Ճառագայթման չափաքանակ	Հնգամյա ապրելիության ցուցանիշ
2-4 ԱԲՎԴ	20-40 գրեյ	90%
2-4 ԱԲՎԷ	21 գրեյ	88.3%
2 ՕԷՊԱ/ՕՊՊԱ	20-35 գրեյ	94%
4 ՎԱՄՊ	15-25.5 գրեյ	93%
4 ՑՕՊՊ/ԱԲՎ	21 գրեյ	100%
3 ՄՕՊՊ/3 ԱԲՎԴ	15-25.5 գրեյ	100%
2 ՄՕՊՊ /2 ԱԲՎԴ	20-40 գրեյ	87%

Եզրակացություն

Վերջին տարիների զարգացումների շնորհիվ Հոջկինի լիմֆոմայի ցածր փուլերի դեպքում երեխաների ճնշող մեծամասնությունը հնարավորություն ունի լրիվ առողջանալու: Հիվանդության տարածման, ռեցիդիվի և ռեֆրակտեր հիվանդության դեպքում ապրելիությունը նվազում է: Այդ նպատակով էլ ներկայիս հետազոտությունները մեծապես ուղղված են առավել արդյունավետ բուժման սխեմաների մշակմանը և բուժման հեռակա ազդեցությունների ուսումնասիրությանը:

Ընդունված է 15.12.21

Лимфома Ходжкина у детей

**М. Т. Петросян, Р. Х. Папян, Л. С. Акобян, Л. М. Крмоян,
Г. Н. Тамамян, С. О. Данелян, Л. Р. Саргсян**

Лимфома Ходжкина – одно из наиболее частых злокачественных новообразований у детей, составляющее 40% всех лимфом и клинически проявляющееся безболезненной лимфаденопатией, лихорадкой (выше 38,0°C), необъяснимой потерей массы тела (10%) в течение 6 месяцев до постановки диагноза и ночной потливостью. Приблизительно 90- 95% детей с лимфомой Ходжкина могут быть полностью вылечены. В сов-

ременных программах лечения используется подход, основанный на оценке риска и адаптированный к ответу, при котором пациенты получают полихимиотерапию с применением лучевой терапии или без нее. Прогностические факторы, используемые для определения интенсивности химиотерапии, включают стадию рака, наличие или отсутствие В-симптомов, массивное поражение лимфатических узлов, экстранодальное поражение, скорость оседания эритроцитов.

Hodgkin Lymphoma Among Children

**M. T. Petrosyan, R. Kh. Papayan, L. S. Hakobyan, L. M. Krmoyan,
G. N. Tamamyan, S. H. Danelyan, L. R. Sargsyan**

Hodgkin lymphoma is one of the most common childhood malignancies, making 40% of all lymphomas, which may clinically manifest with painless adenopathy, fever (above 38.0°C), unexplained weight loss (10% of body weight within the 6 months preceding diagnosis), and night sweats. Proximately 90% to 95% of children with Hodgkin lymphoma can be cured. Contemporary treatment programmes use a risk-based and response-adapted approach in which patients receive multiagent chemotherapy, with or without radiation therapy. Prognostic factors used to determine chemotherapy intensity include cancer stage, presence or absence of B symptoms, bulky disease, extranodal involvement, erythrocyte sedimentation rate.

Գրականություն

1. Aironline.org. 2021. Staging of Hodgkin disease in children: comparison of CT and lymphography with laparotomy. : American Journal of Roentgenology: Vol. 154, No. 6 (AJR). [online] Available at: <<https://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.154.6.2110738>> [Accessed 6 December 2021].
2. Alexander M. Castellino PD. New ILROG guidelines for Pediatric Hodgkin's lymphoma. Medscape. <https://www.medscape.com/viewarticle/841252>. Published May 29, 2019. Accessed December 14, 2021.
3. Ansari, N., Qureshi, A. and Hall, G., 2021. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in mediastinal Hodgkin lymphoma in childhood.
4. Arya LS, Dinand V. Current strategies in the treatment of childhood Hodgkins disease. *Indian Pediatr.* 2005 Nov. 42(11):1115-28.
5. Atkinson, M., McElwain, T., Peckham, M., Thomas, P. and Biochem, P., 2021. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in Hodgkin's disease. Reversal with chemotherapy. [online] American Cancer Society Journals. Available at: <<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142%28197610%2938%3A4%3C1729%3A%3AAID-CNCR2820380446%3E3.0.CO%3B2-%23>> [Accessed 6 December 2021].
6. Cavalli, F., 2021. *Rare syndromes in Hodgkin's disease*.
7. Dorland's Illustrated Medical Dictionary: 29th Edition (thumb-indexed): Good+ Hardcover (2000) First Printing | Novel Ideas Books & Gifts. <https://www.Edition/7543839279/bd.com/Dorlands-Medical-Dictionary-29th>

8. Geller, S. A. (1984). Comments on the anniversary of the description of Hodgkin's disease. *Journal of the National Medical Association*, 76(8), 815-817. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6381744>
9. Grufferman S, Delzell E: Epidemiology of Hodgkin's disease. *Epidemiol Rev* 6: 76-106, 1984.
10. <https://emedicine.medscape.com/article/987101-overview#a6>
11. Küppers R, Yahalom J, Josting A. Advances in biology, diagnostics, and treatment of Hodgkin's disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006 Jan. 12(1 Suppl 1):66-76.
12. (PDF) treatment outcomes of children with hodgkin lymphoma ... <https://www.researchgate.net/publication/313164193>
Treatment_Outcomes_of_Children_with_Hodgkin_Lymphoma between 2000 and 2010 First_Report by the South African Children's Cancer Study Group SACCSG in publication. Accessed December 14, 2021.
13. Pedro A de Alarcon MD. Pediatric hodgkin lymphoma treatment & management: Approach considerations, chemotherapy regimens, supportive medication. *Pediatric Hodgkin Lymphoma Treatment & Management: Approach Considerations, Chemotherapy Regimens, Supportive Medication*. <https://emedicine.medscape.com/article/987101-treatment#:~:text=10,2008.%20Vol%202%3A>. Published September 15, 2021. Accessed December 14, 2021.
14. Percy CL, Smith MA, Linet M, et al.: Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al., eds.: *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub.No. 99-4649, pp 35-50. Last accessed November 12, 2021.
15. PG, G., C, C., A, G., A, C., G, R., M, F., U, D. and E, A., 2021. Reevaluation of prognostic significance of symptoms in Hodgkin's disease. [online] PubMed. Available at: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4052959/>> [Accessed 6 December 2021].
16. Punnett A, Tsang RW, Hodgson DC: Hodgkin lymphoma across the age spectrum: epidemiology, therapy, and late effects. *Semin Radiat Oncol* 20 (1): 30-44, 2010.
17. Ries LA, Kosary CL, Hankey BF, et al., eds.: *SEER Cancer Statistics Review 1973-1995*. National Cancer Institute, 1998. Last accessed June 21, 2021.
18. R, K., I, A., G, E., O, G., E, D. and A, C., 2021. Hypertrophic osteoarthropathy and intrathoracic Hodgkin disease of childhood. [online] PubMed. Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9324349>> [Accessed 6 December 2021].
19. Robertson, V., Anderson, C., Keller, F., Halkar, R., Goodman, M., Marcus, R. and Esiashvili, N., 2021. Role of FDG-PET in the Definition of Involved-Field Radiation Therapy and Management for Pediatric Hodgkin's Lymphoma.
20. Rostock, R., Siegelman, S., Lenhard, R., Wharam, M. and Order, S., 2021. Thoracic CT scanning for mediastinal Hodgkin's disease: Results and therapeutic implications.
21. Sioka, C., 2021. The utility of FDG PET in diagnosis and follow-up of lymphoma in childhood.
22. Uptodate.com. 2021. *UpToDate*. [online] Available at: <<https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hodgkin-lymphoma-in-children-and-adolescents/abstract/1>> [Accessed 6 December 2021].
23. Ward, E., DeSantis, C., Robbins, A., Kohler, B. and Jemal, A., 2014. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 64(2), pp.83-103.
24. Welch JGG, Schwartz CL, Higman M, et al.: Epstein-Barr virus DNA in serum as an early prognostic marker in children and adolescents with Hodgkin lymphoma. *Blood Adv* 1 (11): 681-684, 2017.

ՀՏԴ 616-006.441-053.2

DOI:10.54503/0514-7484-2022-61.1-31

Ոչհոջկինյան լիմֆոմաները մանկական տարիքում

Ս. Ա. Հովհաննիսյան^{1,2,3}, Գ. Ն. Թամազյան^{1,2,3}, Ս. Հ. Դանելյան³,
Ռ. Խ. Պապյան^{1,2,3}, Լ. Ռ. Սարգսյան^{1,2,3}, Լ. Գ. Դավթյան⁴,
Ա. Գ. Մխիթարյան⁵, Լ. Ս. Հակոբյան^{1,2,3}

¹ Երևանի պետական բժշկական համալսարան, մանկական
ուռուցքաբանության և արյունաբանության ամբիոն
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2

² Հայաստանի մանկական քաղցկեղի և արյան հիվանդությունների կենտրոն
0014, Երևան, Ներսիսյան փ., 7

³ ՀՀ ԱՆ պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվան արյունաբանական կենտրոն
0014, Երևան, Ներսիսյան փ., 7

⁴ Միքայելյան համալսարանական հիվանդանոց
0052, Երևան, Հասրաթյան փ., 9

⁵ «Հիստոլոգիա» պաթոլոգիայի հայ-գերմանական գիտագործնական կենտրոն
0014, Երևան, Նիկողայոս Ադունցի փ., 6/1

Բանալի բառեր. ոչհոջկինյան լիմֆոմաներ, քիմիաթերապիա, ախտորոշում,
բուժում

Պատմական ակնարկ

1864 թվականին Վիրխովի և 1865 թվականին Քոնհեյմի կողմից շրջանառության մեջ են դրվել «լիմֆոսարկոմա» և «պսևդոլեյկեմիա» եզրույթները, որոնք նկարագրել են լիմֆատիկ հանգույցների ախտաբանական մեծացում, իսկ 1871 թվականին Բիլոթթը նույն հիվանդությունների խումբն անվանել է «չարորակ լիմֆոմա»: Մեկ դարից ավելի պահանջվեց՝ ոչհոջկինյան լիմֆոմաների դասակարգումը սահմանելու և լաբորատոր ոլորտից կլինիկական ոլորտ փոխադրելու համար [1]:

Ամբողջ աշխարհում մանկական տարիքում հանդիպող չարորակ նորագոյացությունների բուժման արդյունավետությունը և ապրելիության ցուցանիշներն աստիճանաբար աճում են: 1975 – 2010 թթ. տվյալների համաձայն՝ մանկական քաղցկեղի մահացության ցուցանիշները նվազել են մոտ 50%-ով [15]: Ոչհոջկինյան լիմֆոմաների հնգամյա ապրելիության ցուցանիշները 15-19 տարիքային խմբում՝ 1975 – 2010 թթ., 45% -ից դարձել են 87% [15]:

Ոչհոջկինյան լիմֆոմաները, կախված ուռուցքի աճի արագությունից, դասակարգվում են որպես ագրեսիվ (արագ աճող) կամ ինդոլենտ (դանդաղ աճող) լիմֆոմաներ:

Տարածվածությունը

Մինչև 20 տարեկան երեխաների շրջանում ոչհոջկինյան լիմֆոմաները երրորդ ամենահաճախ հանդիպող մանկական քաղցկեղի տարատեսակն են [4,12]:

Առկա են որոշ գործոններ, որոնք կարող են ազդել հիվանդացության ցուցանիշների վրա [12]:

Համաձայն Քաղցկեղի ազգային ինստիտուտի տվյալների՝ Ամերիկայի Միացյալ Նահանգներում յուրաքանչյուր տարի ախտորոշվում են ՈՀԼ-ների 800 առաջնակի դեպքեր: Մինչդեռ Սուր-Սահարային Աֆրիկայում հիվանդացության ցուցանիշները տարբեր են, ինչպես օրինակ՝ Էպշտեյն Բարի վիրուսով պայմանավորված՝ Բերկիտի լիմֆոմա/լեյկեմիայի դեպքերը 10-12 անգամ հաճախ են հանդիպում ԱՄՆ-ի համեմատ, հետևաբար՝ Սուր-Սահարային Աֆրիկայում ՈՀԼ-ի հիվանդացության ցուցանիշները շատ ավելի բարձր են այլ երկրների համեմատ [1]: Այսպիսով, աշխարհագրական տարածքից կախված, կարող են փոխվել հիվանդացության ցուցանիշները:

Համաձայն գրականության տվյալների՝ ՈՀԼ-ով հիվանդացությունն ավելի բարձր է սպիտակամորթների մոտ աֆրոամերիկացիների համեմատ, ուստի ռասան ևս որոշակի նշանակություն ունի հիվանդության տարածման հարցում [11]:

ՈՀԼ-ները հազվադեպ են հանդիպում վաղ մանկական հասակում, առավել հաճախ հիվանդությունը դիտվում է դեռահասության տարիքում [18]:

Համաձայն վիճակագրական տվյալների՝ ՈՀԼ-ներն առավել հաճախ հանդիպում են արական սեռի երեխաների շրջանում, սակայն հիմնական մեղիաստինալ B-բջջային լիմֆոման երկու սեռերի միջև հանդիպում է հավասարապես [8,12]: Բերկիտի լիմֆոմա/լեյկեմիաներով հիմնականում հիվանդանում են արական սեռի երեխաները:

Այսպիսով, աշխարհագրական տարածքը, ռասան, տարիքը և սեռը որոշակիորեն կապված են հիվանդության տարածման հետ:

Ռիսկի գործոններ

Կան տվյալներ, որ ՈՀԼ-ի զարգացման մեջ նշանակություն ունեն որոշակի ռիսկի գործոնները: Համաձայն գրականության տվյալների՝ Էպշտեյն Բարի վիրուսը կարող է ասոցացված լինել ՈՀԼ-ի հետ հատկապես իմունային անբավարարություն ունեցող երեխաների

շրջանում [12]: Եվրոպայում և ԱՄՆ-ում Բերկիտի լիմֆոմա/լեյկեմիայի դեպքերի միայն 15%-ը կարող է պայմանավորված լինել Էպշտեյն Բարի վիրուսով, մինչդեռ Աֆրիկայում հանդիպող այս հիվանդության գրեթե բոլոր դեպքերը ասոցացված են նույն վիրուսի հետ [9]:

Բնածին և ձեռքբերովի իմունային անբավարարությունը մեծացնում է ՈՀԼ-ների զարգացման հավանականությունը [3,4] : Հետտրանսպլանտային հիվանդների շրջանում լիմֆոպրոլիֆերատիվ հիվանդությունը կազմում է մանկական ՈՀԼ-ի ընդամենը 3%-ը: Հետտրանսպլանտային լիմֆոպրոլիֆերատիվ հիվանդության 65%-ը կազմում են դիֆուզ խոշոր B բջջային լիմֆոմաները, մինչդեռ 9% դեպքերում հանդիպում է Բերկիտի լիմֆոման [18]:

ՈՀԼ-ները հազվադեպ կարող են հանդիպել որպես երկրորդային քաղցկեղներ [4]:

Պասակարգումը

Մանկական և պատանեկան տարիքում հանդիպող ՈՀԼ-ների տարատեսակները դասակարգվում են հետևյալ կերպ.

- I. Ագրեսիվ, հասուն B բջջային լիմֆոմա,
 1. Բերկիտի լիմֆոմա
 2. Բերկիտանման լիմֆոմա/լեյկեմիա
 3. Դիֆուզ խոշոր B-բջջային լիմֆոմա
 4. Հիմնական մեդիաստինալ B-բջջային լիմֆոմա
- II. Լիմֆոբլաստային լիմֆոմա
- III. Անապլաստիկ խոշոր բջջային լիմֆոմա
- IV. ՈՀԼ-ի հազվադեպ հանդիպող տարատեսակներ.
 1. Ֆոլիկուլյար լիմֆոմայի մանկական տեսակ
 2. Մարգինալ հատվածի լիմֆոմա (ներառյալ լորձաթաղանթի հետ կապված լիմֆոիդ հյուսվածքի [MALT] լիմֆոման)
 3. Կենտրոնական նյարդային համակարգի (ԿՆՀ) լիմֆոմա
 4. Պերիֆերիկ T-բջջային լիմֆոմա
 5. Մաշկային T-բջջային լիմֆոմա

Երեխաների մոտ հաճախ հանդիպում է ՈՀԼ-ների ոչ հանգուցային ձևը, մինչդեռ մեծահասակների շրջանում առավել խոշոր տարածում ունեն ՈՀԼ-ի հանգուցային ձևերը: Ոչ հանգուցային ՈՀԼ-ները պրոցես են ներգրավում միջնորմը, որովայնը, գլխի, պարանոցի շրջանները, ոսկրածուծը և ԿՆՀ-ն [4] :

Ոչհոջկինյան լիմֆոմաների հիստոպաթոլոգիական դասակարգումը

Հասուն B-բջջային ոչհոջկինյան լիմֆոմաների թվին են պատ-

կանում Բերկլիտի և Բերկլիտանման լիմֆոմա/լեյկեմիան, ինչպես նաև դիֆուզ խոշոր բջջային B-լիմֆոման և նախնական մեդիաստինալ B-բջջային լիմֆոման [1, 4,6,10,18]:

Երկրորդային ցիտոգենետիկ անոմալիաները, որոնք դիտվում են մանկական տարիքում հանդիպող Բերկլիտի լիմֆոմայի ժամանակ, բացառությամբ *MYC* վերադասավորումներով դեպքերի, ունեն բուժման վատ արդյունավետություն [4]:

Բուժման վատ արդյունավետություն ունեն դիֆուզ խոշոր B բջջային լիմֆոմաները, որոնք ունեն *MYC* (8q24) քրոմոսոմային վերադասավորում [11]:

Լիմֆոբլաստային լիմֆոմա, հիմնականում ունի T-բջջային ծագում, առավել հազվադեպ հանդես է գալիս B-բջջային տարբերակով:

Մանկական T-բջջային լիմֆոբլաստային լիմֆոմաների դեպքում 6-րդ քրոմոսոմի հետերոզիգոտության կորուստը դիտվում է 12% դեպքերում, որը վկայում է անբարենպաստ պրոգնոզի մասին: Վեցերորդ քրոմոսոմի հետերոզիգոտության կորստի հետևանքով դիտվում են *NOTCH1* մուտացիաները հիվանդների 60%-ի շրջանում և ունեն բարենպաստ պրոգնոստիկ նշանակություն [6]:

Անապլաստիկ խոշոր բջջային լիմֆոմա, հասուն, ծայրամասային T գրոյական բջջային լիմֆոմա: T գրոյական բջջային լիմֆոման այն նույն հիվանդությունն է, երբ բջիջները կորցնում են իրենց T-բջջային անտիգենները: Թեև մեծահասակների մոտ անապլաստիկ խոշոր բջջային լիմֆոմաների բացասական տեսակն ունի վատ կանխատեսում, երեխաների մոտ թե՛ բացասական, թե՛ դրական տարբերակներն ունեն նման կանխատեսում [2,7,17]:

Ոչհոջկինյան լիմֆոմաների փուլավորումը

Մանկական տարիքում հանդիպող ՈՀԼ-ների փուլավորումը հիմնված է St. Jude Children's Research Hospital (Murphy Staging) համակարգի վրա [12]:

Ոչհոջկինյան լիմֆոմաների սկզբնական ախտորոշիչ միջոցառումները

1. Հիվանդության պատմության տվյալների պատշաճ հավաքագրում, այդ թվում՝ B ախտանիշների վերաբերյալ տեղեկատվություն:

A – նշաններ – B նշանների բացակայություն:

B – նշաններ – ոչ ինֆեկցիոն էթիոլոգիայի տենդ, որը կարող է տևել մի քանի օր կամ շաբաթ, գիշերային գերքրտնարտադրություն, քաշի կորուստ:

2. Ֆիզիկալ քննություն, ներառյալ Lansky /Karnofsky սանդղակի գնահատումը:

Աղյուսակ 1

Հիվանդության փուլը	Նկարագրությունը
<i>I փուլ</i>	Եզակի ուռուցք կամ հանգույց, որը չի ընդգրկում որովայնային և կամ միջնորմային հատվածները:
<i>II փուլ</i>	Եզակի ուռուցք՝ ռեզիոնար ավշահանգույցի ներգրավմամբ: Երկու կամ ավելի ուռուցքային զանգվածներ կամ ստոծանու մի կողմում գտնվող ռեզիոնար ավշահանգույցներ, կամ ադեստամոքսային տրակտի ուռուցքային զանգված (ամբողջովին ռեզեկցված)՝ ռեզիոնար ավշահանգույցների ներգրավմամբ կամ առանց ներգրավման:
<i>III փուլ</i>	Ուռուցքային գոյացությունը կամ ուռուցքային գոյացությունները տեղակայվում են ստոծանու երկու կողմերում: Կարող է ի հայտ գալ ներկրծքային՝ միջնորմային, պլևրալ ավշահանգույցների կամ թիմուսի ներգրավվածություն, հնարավոր է նաև ուռուցքային գոյացության ներորովայնային կամ հարողնաշարային տեղակայում:
<i>IV փուլ</i>	Ուռուցքային գոյացությունը ներգրավում է ոսկրածուծը և/կամ ԿՆՀ-ը անկախ այլ տեղակայումներից: Այն դեպքերում, երբ լիմֆոբլաստային լիմֆոմայով հիվանդների ոսկրածուծում առկա են լինում 25% և ավելի բլաստային բջիջներ, դիտարկվում և բուժվում է որպես լեյկեմիա:

3. Ոսկրածուծի բիլատերալ ասպիրացիա հետագա հետազոտությունների, ինչպես օրինակ՝ ոսկրածուծի մորֆոլոգիական, գենետիկ (երբ առկա են 20%-ից ավելի բլաստային բջիջներ) և իմունաբանական հետազոտություններ կատարելու համար:

4. Ոսկրածուծի բիոպսիա՝ հետագա իմունահիստոքիմիական քննությամբ:

5. Գոտկային պունկցիա՝ գլխուղեղ-ողնուղեղային հեղուկի մորֆոլոգիական քննության նպատակով:

6. Հաշվի առնելով բուժման սխեմաներով կիրառվող կարդիոտոքսիկ դեղորայքի կիրառումը՝ մինչև բուժումը սկսելը անհրաժեշտ է սրտամկանի էխոկարդիոգրաֆիա, կարևոր ցուցանիշներ են արտամզման ֆրակցիայի գնահատումը, մանկական սրտաբանի խորհրդատվությունը:

7. Մինչև քիմիաթերապևտիկ բուժման մեկնարկը սեռահասուն տարիքում գտնվող տղաների սպերմայի սառեցում և պահպանում:

Գործիքային հետազոտություններ

1. Կրծքավանդակի, որովայնի, լիմֆատիկ հանգույցների, ամորթիների ուլտրաձայնային հետազոտություն:

2. Կրծքավանդակի ռենտգեն քննություն:

3. Մագնիտառեզոնանսային շերտագրում (ՄՌՇ):

✓ Գլխուղեղի ՄՌՇ, երբ առկա են մեծացած պարանոցային ավշահանգույցներ, որոնք կարող են ընդհուպ հասնել դեպի էպի-, մեզո-, հիպոֆարինգս:

✓ Կրծքավանդակի ՄՌՇ հետազոտություն կոնսրաստով կամ կրծքավանդակի համակարգչային շերտագրություն (ՀՇ), որի նպատակն է գնահատել միջնորմի ներգրավումը ուռուցքային պրոցես:

✓ Ոսկրերի ռենտգեն և/կամ ՄՌՇ քննություններ ոսկրային ախտահարման կասկածի դեպքում:

✓ Ողնաշարի ՄՌՇ քննություն, երբ առկա է ողնուղեղի կոմպրեսիայի կասկած:

✓ Պոզիտրոն էմիսիոն տոմոգրաֆիայի (ՊԷՏ) ՀՇ-ի խորհուրդ է տրվում իրականացնել հիվանդության սկզբնական փուլերում՝ ճշգրիտ փուլավորումը հաստատելու համար:

Տարբեր լաբորատոր քննություններ

1. Արյան ընդհանուր մորֆոլոգիական քննություն. նպատակն է արյան պերիֆերիայում գնահատել նաև բլաստային բջիջների առկայությունը կամ բացակայությունը, որով, համադրվելով ոսկրածուծի մորֆոլոգիական քննության տվյալների հետ, սահմանվում է ՈՀԼ-ի էյկեմիզացված լինելու կամ չլինելու փաստը:

2. Էլեկտրոլիտների, միզաթթվի, կրեատինինի, կալցիումի, ֆոսֆատների, ալբումինի, ամինատրանսֆերազների՝ ԱԼԱՏ, ԱՍԱՏ, բիլիռուբինի, գամմա գլոտամիլ տրանսֆերազայի (ԳԳՏ, լակտատ դեհիդրոգենազայի (ԼԴԳ) որոշում արյան մեջ:

3. Մեզի ընդհանուր քննություն:

4. Կոագուլացրամմա, հեմոստազի գնահատում:

5. Արյան շճաբանական քննություն (ՄԻԱՎ հակամարմինների որոշում, հեպատիտ B- շիճուկային HBs Ag, anti-HBs հակամարմինների, anti-HBc հակամարմինների, IgG, IgM-ի որոշում:

Ախտորոշման հաստատում

ՈՀԼ-ի ախտորոշումը հաստատվում է ինվազիվ վիրահատական միջամտությամբ, քանի որ ասեղային բիոպսիաների միջոցով վերցված հյուսվածքային նմուշը կարող է բավարար չլինել հիվանդության

համապարփակ նկարագրության համար: Մինչև վիրահատական միջամտությունը հիվանդի վիճակը պետք է լինի կայուն, առանց կյանքին վտանգ սպառնացող բարդությունների: Այն դեպքերում, երբ առկա են ծանր բարդություններ, ինչպես օրինակ՝ ծանր պլևրալ էքսուդացիա կամ ասցիտ, նախ՝ անհրաժեշտ է կատարել պունկցիա, հեղուկի հետագա բջջաբանական և իմունաֆենոտիպային քննություն:

Այն դեպքերում, երբ առկա է ուռուցքային բջիջների էքսուդացիա կամ ոսկրածուծի ինֆիլտրացիա (>20% բլաստ բջիջներ), ախտորոշվում է հոսքային ցիտոմետրիայի և գենետիկ հետազոտությունների միջոցով:

Ախտորոշման հաստատման համար կարևոր նշանակություն ունի հյուսվածքային բիոպսիան, որի նպատակով ընտրվում են պերիֆերիային մոտ, հասանելի օջախները: Մեղիաստինալ ուռուցքի կամ արտակրծքային մանիֆեստացիաների դեպքում բիոպտատ վերցնելու օջախը պետք է ընտրել զգուշորեն: Որպես կանոն խորհուրդ չի տրվում հեռացնել ուռուցքային գոյացությունը, այն հեռացվում է միայն այն դեպքերում, երբ ռիսկերը ցածր են:

Մանկական ՈՀԼ-ի բուժումը

Մանկական ՈՀԼ-ի բուժումը պահանջում է մուլտիդիսցիպլինար մոտեցում: Բուժման հիմնական մոտեցումը զուգակցված քիմիաթերապիան է և ճառագայթային բուժումը՝ ըստ անհրաժեշտության:

Այն դեպքերում, երբ քիմիաթերապևտիկ բուժման արդյունավետությունը գնահատվում է ցածր, ճառագայթային բուժման դերը դառնում է նշանակալի [5]:

Մանկական ՈՀԼ-ի բուժման մեթոդները կախված են հիվանդության հյուսվածաբանական ենթատեսակից [3], (տե՛ս աղյուսակ 2):

Աղյուսակ 2

ՈՀԼ-ի բուժման ընդհանուր մոտեցումները

Բուժման խումբը		Բուժման մեթոդները
Հասուն B-բջջային ՈՀԼ		
Բերկիտի և Բերկիտանման լիմֆոմա/էյկեմիա	Նոր ախտորոշված	Վիրահատություն (I և II փուլերը միայն)
		Rituximab-ով կամ առանց Rituximab-ի քիմիաթերապիա
	Ռեցիդիվոլ	Rituximab-ով կամ առանց Rituximab-ի քիմիաթերապիա Այլընտրանքային աուտոլոգային ցողունային բջիջների տրանսպլանտացիա

Դիֆուզ խոշոր B-բջջային լիմֆոմա	Նոր ախտորոշված	Վիրահատություն (I և II փուլերը միայն)
		Rituximab-ով կամ առանց Rituximab-ի քիմիաթերապիա
	Ռեցիդիվոլ	Rituximab-ով կամ առանց Rituximab-ի քիմիաթերապիա Ալլոգեն կամ ատոցոդոնային բջիջների տրանսպլանտացիա
Նախնական մեղիաստինալ բջջային լիմֆոմա		Քիմիաթերապիա և Rituximab
Լիմֆոբլաստային լիմֆոմա	Նոր ախտորոշված	Քիմիաթերապիա Գլխուղեղի ճառագայթային թերապիա միայն ԿՆՀ ախտահարվածության դեպքում
	Ռեցիդիվոլ	Nelarabine կամ Nelarabine պարունակող քիմիաթերապիայի սխեմաներ Քիմիաթերապիա Ալլոգեն ցողունային բջիջների տրանսպլանտացիա
Անապլաստիկ խոշոր բջջային լիմֆոմա	Նոր ախտորոշված	Վիրահատություն, որին հաջորդում է քիմիաթերապիա (I փուլ) Քիմիաթերապիա
	Ռեցիդիվոլ	Brentuximab և/կամ Crizotinib քիմիաթերապիա Ալլոգեն ցողունային բջիջների կամ ատոլոգային տրանսպլանտացիա
Լիմֆոպրոլիֆերատիվ հիվանդություններ՝ կապված իմունադեֆիցիտի հետ		
Լիմֆոպրոլիֆերատիվ հիվանդություն՝ կապված հիմնական իմունադեֆիցիտի հետ		Rituximab-ով կամ առանց Rituximab-ի քիմիաթերապիա Ալլոգեն ցողունային բջիջների տրանսպլանտացիա
ՈՀԼ՝ կապված ԴՆԹ-ի ռեպարացիայի խանգարումներով սինդրոմների հետ		Քիմիաթերապիա
Մարդու իմունային անբավարարության վիրուսի (ՄԻԱՎ) հետ կապված ՈՀԼ		Rituximab-ով կամ առանց Rituximab-ի քիմիաթերապիա
Հետտրանսպլանտային լիմֆոպրոլիֆերատիվ հիվանդություն (ՀՏԼՀ)		Վիրահատություն և իմունաճնշիչ բուժման նվազեցում հնարավորության դեպքում Միայն Rituximab Ստանդարտ կամ քիչ փոփոխված քիմիաթերապիա Rituximab-ով կամ առանց Rituximab-ի (B-բջջային ՀՏԼՀ)

	Ցածր դոզայով քիմիաթերապիա Rituximab-ով կամ առանց Rituximab-ի (EBV+, B-բջջային ՆՀԼ)
Հազվադեպ հանդիպող ՆՀԼ	
Մանկական ֆուկիուլյար լիմֆոմա	Միայն վիրահատություն Քիմիաթերապիա Rituximab-ով կամ առանց Rituximab-ի
Մարզինալ գոնայի լիմֆոմա	Միայն վիրահատություն Հառազայթային բուժում Քիմիաթերապիա Rituximab-ով կամ առանց Rituximab-ի Հակաբիոտիկային բուժում MALT լիմֆոմայի համար
Նախնական ԿՆՀ լիմֆոմա	Քիմիաթերապիա
Պերիֆերիկ T-բջջային լիմֆոմա	Քիմիաթերապիա Հառազայթային բուժում Ալլոգեն ցողունային բջիջների կամ աուտոլոգային տրանսպլանտացիա
Մաշկային T-բջջային լիմֆոմա	Զկա ստանդարտ սահմանված բուժական մոտեցում

* Աղյուսակը վերցված է ՆՀԼ-ի NHL-BFM (2012) ուղեցույցից

ՆՀԼ-ի կանխատեսումը և պրոգնոստիկ գործոնները

Ոչհոջկինյան լիմֆոմաների բուժման արդյունավետությունը գնահատվում է բարձր ժամանակակից բուժական սխեմաների կիրառման դեպքում: Կախված հիվանդության կլինիկական փուլից և հյուսվածաբանական տեսակից՝ ՆՀԼ-ի հնգամյա ապրելիությունը գնահատվում է 80% [8]:

Ընդունված է 15.12.21

Неходжкинские лимфомы у детей

**С. А. Оганнисян, Г. Н. Тамамян, С. О. Данелян, Р. Х. Папян,
Л. Р. Саргсян, Л. Г. Давтян, А. Г. Мхитарян, Л. С. Акобян**

Неходжкинские лимфомы – это группа онкологических заболеваний, которая является третьим по распространенности раком у детей. Признаки и симптомы неходжкинской лимфомы различаются в зависимости от локализации и типа лимфомы. Заболевание может быстро прогрессировать в течение нескольких дней или развиваться медленно.

Варианты лечения неходжкинской лимфомы – химиотерапия, лучевая терапия и хирургическое вмешательство, зависят от стадии, гистопатологического типа заболевания и ответа на химиотерапию. Благодаря современным терапевтическим подходам общая выживаемость неходжкинских лимфом составляет 80% в зависимости от стадии и типа рака.

Non-Hodgkin Lymphoma among Children

**S. A. Hovhannisyan, G. N. Tamamyan, S. H. Danelyan, R. Kh. Papyan,
L. R. Sargsyan, L. G. Davtyan, A. G. Mkhitharyan, L. S. Hakobyan**

Non-Hodgkin lymphoma is a group of cancers which is a third common childhood cancer. Signs and symptoms of non-Hodgkin lymphoma vary depending on the localization and special type of lymphoma. The disease can progress rapidly over days or can progress slowly.

Treatment options including chemotherapy, radiotherapy and surgical intervention for non-Hodgkin lymphoma depend on the stage, histopathological type of the disease and chemotherapy response. Due to the modern therapeutic approaches overall survival of non-Hodgkin lymphoma accounted for 80% depending on stage and type of the cancer.

Գրականություն

1. *Aka P., Kawira E., Masalu N. et al.* Incidence and trends in Burkitt lymphoma in northern Tanzania from 2000 to 2009. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 59 (7): 1234-8.
2. *Alexander S., Kravaka JM., Weitzman S. et al.*: Advanced stage anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: results of ANHL0131, a randomized phase III trial of APO versus a modified regimen with vinblastine: a report from the children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61 (12): 2236-42.
3. *Anderson JR., Jenkin RD., Wilson JF. et al.*: Long-term follow-up of patients treated with COMP or LSA2L2 therapy for childhood non-Hodgkin's lymphoma: a report of CCG-551 from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol.*, 1993, 11 (6): 1024-32.
4. *Attarbaschi A., Carraro E., Abba O. et al.* Non-Hodgkin lymphoma and pre-existing conditions: spectrum, clinical characteristics and outcome in 213 children and adolescents. *Haematologica*, 2016, 101 (12): 1581-1591.
5. *Bluhm EC., Ronckers C., Hayashi RJ. et al.* Cause-specific mortality and second cancer incidence after non-Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood*, 2008, 111 (8): 4014-21.
6. *Bonn BR., Rohde M., Zimmermann M., et al.* Incidence and prognostic relevance of genetic variations in T-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence. *Blood*, 2013, 121 (16): 3153-60.
7. *Brugières L., Le Deley MC., Rosolen A., et al.* Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group. *J Clin Oncol.*, 2009, 27 (6): 897-903.
8. *Burkhardt B., Zimmermann M., Oschlies I., et al.* The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol.*, 2005, 131 (1): 39-49.

9. *Gutiérrez ML, Bhatia K, Barriga F et al.* Molecular epidemiology of Burkitt's lymphoma from South America: differences in breakpoint location and Epstein-Barr virus association from tumors in other world regions. *Blood*, 1992, 79 (12): 3261-6.
10. *Mann G, Attarbaschi A, Burkhardt B et al.* Clinical characteristics and treatment outcome of infants with non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.*, 2007, 139 (3): 443-9.
11. *Mbulaiteye SM, Biggar RJ, Bhatia K et al.* Sporadic childhood Burkitt lymphoma incidence in the United States during 1992-2005. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 53 (3): 366-70.
12. *Percy CL, Smith MA, Linet M, et al.* *Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms.* In: *Ries LA, Smith MA, Gurney JG. et al. eds.: Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995.* Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub.No. 99-4649, pp. 35-50. Also available online. Last accessed April 12, 2019.
13. *Rappaport H.* Atlas of Tumor Pathology. Washington DC, USA: United States Armed Forces Institute of Pathology, 1966. Tumors of the haematopoietic system: Section 3 3, fascicle 8, p. 442.
14. *Sandlund JT, Downing JR, Crist WM:* Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *N Engl J Med.*, 1996, 334 (19): 1238-48.
15. *Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC. et al.:* Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer*, 2014, 120 (16): 2497-506.
16. *Stein H, Foss HD, Dürkop H. et al.:* CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood*, 2000 96 (12): 3681-95.
17. *Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA. et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016, 127 (20): 2375-90.
18. *Murphy SB, Fairclough DL, Hutchison RE. et al.* Non-Hodgkin's lymphomas of childhood: an analysis of the histology, staging, and response to treatment of 338 cases at a single institution. *J Clin Oncol.*, 1989, 7 (2): 186-93. [[PubMed](#)]
19. *Yanik EL, Shiels MS, Smith JM. et al.:* Contribution of solid organ transplant recipients to the pediatric non-hodgkin lymphoma burden in the United States. *Cancer*, 2017, 123 (23): 4663-4671.

ՀՏԴ 616.155.194.8

DOI:10.54503/0514-7484-2022-61.1-42

**Ներերակայի՞ն, թե՞ ներքին ընդունում. ո՞րն ընտրել:
Երկաթպակասորդային սակավարյունության բուժման
նորագույն մոտեցումները**

**Լ.Գ. Համբարձումյան^{1,2}, Մ.Ս. Բադիկյան², Ա.Ա. Մովսիսյան^{1,2},
Հ.Ս. Խաչատրյան^{1,2}, Ն. Ս. Սարգսյան^{1,2}, Հ.Գ. Գրիգորյան^{1,2},
Ս.Հ. Դանեկյան²**

*¹Մանկական ուռուցքաբանության և արյունաբանության ամբիոն,
Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

*²Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոյանի անվան արյունաբանական կենտրոն
0014, Երևան, Ներսիսյան փ., 7*

Բանալի բառեր. երկաթպակասորդային սակավարյունություն, երկաթաթերապիա, ներերակային երկաթ, կողմնակի ազդեցություններ

Աշխարհում բնակչության մոտավորապես 1/4-ի մոտ առկա է սակավարյունություն, որի մոտ կեսը պայմանավորված է երկաթի անբավարարությամբ [26]: Եվրոպական մի շարք երկրների բուժօժանայությունների առաջնային օղակի շրջանակներում իրականացված հետազոտությունները ցույց են տվել, որ տարեկան գրանցվում է երկաթպակասորդային սակավարյունության (ԵՊՍ) 7.2-13.96 դեպք՝ 1000 մարդու հաշվարկով: Ռիսկի խմբում են հիմնականում իգական սեռի ներկայացուցիչները, երիտասարդները և տարեցները, աղեստամոքսային հիվանդություններ ունեցող մարդիկ, հղի և մենոմետրոռագիայի անամնեզով կանայք, ասպիրին և/կամ թթվամարիչներ օգտագործողները [22]: ԵՊՍ-ով բոլոր, իսկ երկաթի անբավարարությամբ (առանց սակավարյունության) պացիենտների մեծ մասը, անկախ ախտանշանների առկայությունից, կարիք ունեն բուժման [8]: Վերջինս իրականացվում է 2 հիմնական ուղղություններով՝ հիմքում ընկած պատճառի հայտնաբերում, հնարավորության դեպքում շտկում և երկաթի պաշարների համալրում՝ ընտրելով տվյալ պացիենտին ամենահամապատասխան և արդյունավետ տարբերակը [16]:

Երկաթաթերապիայի պատմությունը սկսվում է դեռևս 1681թ.-ից, երբ Սիդենհամն առաջին անգամ օգտագործեց երկաթի փաթիլները սառը գինու մեջ՝ «կանաչ հիվանդություն»-ը՝ քլորոզը, բուժելու նպատակով (չնայած որ մինչ այդ վերջինս համարվում էր հիստերիայի դրսևորում), [33]: Այնուհետև ներքին ընդունման տարբերակով երկաթի աղերն օգտագործվել են քաղաքացիական պատերազմի ընթացքում վիրավորներին բուժելիս: Իսկ արդեն պարենոտերալ ուղիով երկաթի կիրառման առաջին փորձերը սկսվել են անցյալ դարի 2-րդ դարակեսից, սակայն միջմկանային ներարկումները ցավոտ էին, և լաբիլ երկաթի արագ արտազատման հետ կապված լուրջ հեմոդինամիկ բարդություններ էին առաջանում: Վերջիններից խուսափելու նպատակով սկսեցին կիրառվել ածխաջրատային պատյանով պատված դեղամիջոցներ (երկաթի սախարիդ, բարձրմոլեկուլային դեքստրան), սակայն, պայմանավորված ծանր գերզգայնության ռեակցիաների առաջացմամբ, 1992թ.-ից դուրս եկան գործածությունից [6]:

21-րդ դարը համարվում է «երկաթի ոսկե դարաշրջան»՝ պայմանավորված վերջին տարիներին երկաթի հոմեոստազի վերաբերյալ պատկերացումների կատարելագործմամբ և առաջընթացով [3]: Պարզ է դարձել, որ հյուսվածքների համար երկաթի հասանելիությունը պայմանավորված է հեպատին սպիտակուցով, որն ընկճում է երկաթի ներծծումը աղիքի էպիթելից և արտազատումը մակրոֆագերից: Եվ հենց այս սպիտակուցի ֆունկցիոնալ նշանակությամբ էլ կարող է պայմանավորված լինել որոշակի դեպքերում երկաթի այս կամ այն տարբերակի ընտրությունը:

Ո՞րն ընտրել՝ ներքին ընդունման, թե՞ ներերակային երկաթ:

Ներքին ընդունման և ներերակային երկաթի ընտրությունը կախված է մի շարք գործոններից, այդ թվում՝ սակավարյունության սրությունից, դեղամիջոցի արժեքից, հասանելիությունից և տանելիությունից, զուգորդող ախտաբանական վիճակների առկայությունից: ԵՊՄ-ի չբարդացած դեպքերը սովորաբար բուժվում են ներքին ընդունման դեղամիջոցներով, քանի որ վերջիններս հիմնականում արդյունավետ են, անվտանգ, հասանելի և մատչելի: Այնուամենայնիվ, 70% դեպքերում զարգանում են աղիքաստամոքսային կողմնակի ազդեցություններ (մետաղական համ, սրտխառնոց, վքնածություն, փորկապություն և փորլուծություն, ցավ էպիգաստրալ շրջանում և/կամ փսխում և այլն), [34], որոնք պայմանավորված են երկաթի չներծծված քանակությամբ: Հետևաբար, նման ազդեցությունները մեղմելու նպատակով, խորհուրդ է տրվում նվազեցնել դեղի ընդունման հաճախականությունը, փոփոխել սննդակարգը, նաև կարելի է անցնել հեղուկ դեղաձևերի ընդունմանը: Ներքին ընդունման երկաթի դեղաչափը կախված

է պացիենտի տարիքից, երկաթի անբավարարության աստիճանից, շտկման անհրաժեշտության հրատապությունից և կողմնակի ազդեցություններից:

Երկաթի ներծծումն ընկճվում է հետևյալ դեպքերում՝ երոզիվ էզոֆագիտ/գաստրիտ (այդ թվում՝ ատրոֆիկ), խոցային հիվանդություն, ստամոքսաղիքային անգիոդիսպլազիա, չարորակ գոյացության առկայություն, աղիների բորբոքային հիվանդություն, ցելիակիա, *Helicobacter pylori* ինֆեկցիա, 12-մատնյա աղիքը և աղիձ աղին շրջանցող վիրահատություններ, պրոտոնային պոմպի արգելակիչների երկարատև օգտագործում [30]: Հարկ է նշել, որ առավել անվտանգ և քիչ տոքսիկ ներերակային երկաթի առկայությունը նվազեցրել է ներքին ընդունման միջոցից ներերակայինի անցման շեմը վերջին ժամանակներում: Ներքին ընդունման երկաթի պրեպարատները բազմաթիվ են (երկաթի (II) սուլֆատ, երկաթի (II) ֆումարատ, երկաթի (II) գլյուկոնատ, պոլիսախարիդ-երկաթ կոմպլեքս, երկաթի (III) ցիտրատ, երկաթի (II) սուկցինատ և այլն) և հիմնականում ունեն միանման արդյունավետություն և կողմնակի ազդեցությունների զարգացման հավանականություն [4]: Պոլիսախարիդ-երկաթ կոմպլեքսը և հեմային երկաթն ավելի թանկ են, արդյունավետ միջոցներ են և ունեն որոշ այլ առավելություններ (օրինակ՝ մետաղական համի բացակայություն), սակայն, ըստ երեխաների շրջանում կատարված փոքրածավալ ռանդոմիզացված մի հետազոտության, երկաթի (II) սուլֆատի արդյունավետությունը քիչ ավել է պոլիսախարիդ-երկաթ կոմպլեքսի համեմատությամբ [14]:

Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ներքին ընդունման երկաթի ոչ թե ամենօրյա, այլ ամեն 2-րդ օրը նշանակման դեպքում երկաթի ներծծման արդյունավետությունը նույնն է կամ գերազանցում է ամենօրյա նշանակումը, իսկ կողմնակի ազդեցություններն առավել նվազ են արտահայտված [10,32]:

Ներերակային երկաթի կիրառումը նախընտրելի է ներքին ընդունման դեպքում ստամոքսաղիքային բարդությունների վատ տանելիության, երկաթի ներծծումն ընկճող անատոմիական կամ ֆիզիոլոգիական գործոնների առկայության, երկաթի պաշարների ավելի արագ վերականգնման անհրաժեշտության, շարունակվող արյունահոսության, երկաթի հոմեոստազի վրա ազդող ուղեկցող բորբոքային վիճակների առկայության դեպքում [8,13]: Վերոնշյալ դեպքերում ներերակային երկաթը կարող է լինել ընտրության տարբերակ նաև ֆինանսական առումով, սակայն այն շատ հաճախ չի նշանակվում տեղեկացվածության պակասի պատճառով, կամ մարդիկ խուսափում են ներարկումային ռեակցիաներից, պոտենցիալ անաֆիլաքսիայից, շո-

կից և մահից, չնայած որ վերջիններիս ռիսկը չափազանց ցածր է: Ըստ որոշ հետազոտությունների՝ ներերակային երկաթի նշանակումը կարող է նվազեցնել նաև արյան փոխներարկումների հաճախականությունը, հետևաբար նաև վերջինիս հետ կապված բարդությունների ռիսկը [23]:

Գոյություն ունեն ներերակային ներարկման երկաթի մի շարք տարբերակներ՝ երկաթի (III) կարբօքսիմալթոզ (ferric carboxymaltose (FCM)), երկաթի (III) գլյուկոնատ (ferric gluconate (FG), ֆերուսօքսիտոլ (ferumoxytol), երկաթի սուկրոզա (iron sucrose (IS), երկաթի իզոմալթոզիդ (iron isomaltoside/ferric derisomaltose) և ցածր մոլեկուլյար երկաթի դեքստրան (low molecular weight iron dextran (LMW ID)): Նշված բոլոր դեղամիջոցները կոլոիդ լուծույթներ են, որոնց հիմնական բաղադրիչի միջուկը բազմակենտրոն երկաթի (III) հիդրօքսիդն է՝ շրջապատված ածխաջրատային պատյանով: Այս պրեպարատները հավասարապես արդյունավետ են և միանման են անվտանգության առումով: Հիմնականում տարբերվում են արժեքով և լիարժեք դեղաչափը ստանալու համար անհրաժեշտ ներարկումների քանակով/տևողությամբ, որն էլ պայմանավորված է ածխաջրատային պատյանով, միջուկի հետ վերջինիս կապվածության ուժգնությամբ և միջուկ/պատյան կոմպլեքսի կայունությամբ:

Ցածր մոլեկուլյար երկաթի դեքստրանը (LMW ID) երկաթի ամենամատչելի ներերակային տարբերակն է, որը կարելի է ստանալ տոտալ դեղաչափի մեկանգամյա ներարկմամբ, անվտանգ և արդյունավետ է ծանր արգանդային արյունահոսությունների, հղիության ընթացքում և հետծննդաբերական շրջանում, աղիների բորբոքային հիվանդության, ստամոքսաղիքային վիրահատությունների, ժառանգական արյունահոսական տելեանգիէկտազիայի, քրոնիկական երիկամային անբավարարության և անհանգիստ ոտքերի համախտանիշի դեպքում [29]:

Ներերակային երկաթի դեղաչափը կախված է մեր նպատակից՝ բուժել սակավարյունությունը, թե՛ ամբողջովին լրացնել պաշարները: Սովորաբար այն հաշվարկվում է ըստ մարմնի քաշի, հեմոգլոբինի կոնցենտրացիայի և տվյալ դեղամիջոցի յուրաքանչյուր միլիլիտրում պարունակվող տարրական երկաթի քանակի: Չկան տվյալներ տարրական երկաթի >1000 մգ տոտալ դեղաչափի կլինիկական առավելության վերաբերյալ [2]: Սովորաբար տրվում է ֆիքսված ~ 1000 մգ, ինչը բավարար է սակավարյունությունը շտկելու և երկաթի պաշարները լրացնելու համար: Եվ արդյոք պացիենտը տվյալ դեղաչափը կստանա մեկ, թե՛ բազմակի ներարկումների միջոցով, կախված է կոնկրետ պրեպարատից:

Հիմնական դեղամիջոցների ցանկը՝ համապատասխան բուժական և փորձնական դեղաչափերով, ներկայացված է աղյուսակ 1-ում:

Ներերակային երկաթի դեպքում հնարավոր են ալերգիկ ռեակցիաներ, այդ թվում՝ կյանքին վտանգ սպառնացող: Սակայն ծանր կողմնակի ազդեցությունները հազվադեպ են և համեմատելի են առկա պրեպարատների միջև [1,2,8]: Ոչ ալերգիկ ինֆուզիոն ռեակցիաները՝ ինքնասահմանափակվող եղնջացան, սրտխփոց, գլխապտույտ, պարանոցի և մեջքի սպազմ, արձանագրվել են <1% դեպքերում և չեն հարաճում մինչև լուրջ ռեակցիաներ [27]: Ոչ ալերգիկ ռեակցիաներից է Ֆիշբեյնի ռեակցիան, որը դեմքի հիպերեմիա է, կրծքավանդակի և մեջքի միալզիա: Վերջինիս զարգացման մեխանիզմն անհայտ է, սակայն ենթադրվում է լաբիլ երկաթով կոմպլեմենտի ակտիվացմամբ պայմանավորված պսևդոալերգիա (CARPA), [5,9,25]:

Շատ հաճախ վտանգ չներկայացնող ոչ ալերգիկ ռեակցիաներն ընկալվում են որպես ալերգիկ, կատարվում են այնպիսի միջամտություններ, որոնք դրանք վերածում են լուրջ բարդությունների և ստեղծում դեղամիջոցի վտանգավորության վերաբերյալ կեղծ պատկերացում: Օրինակ, նման դեպքերում կիրառված հակահիստամինային պրեպարատները և/կամ էպինեֆրինը կարող են առաջացնել հաճախասրտություն և/կամ հիպոտենզիա՝ ոչ ալերգիկ ռեակցիան վերածելով լուրջ բարդության: Նմանատիպ ռեակցիաների ոչ ալերգիկ բնույթը կարելի է պարզել արյան շիճուկում տրիպտագի մակարդակը ստուգելով և նորմալ արդյունք արձանագրելով [12,15]: Բորբոքային արթրիտի անամնեզով պացիենտների դեպքում հնարավոր է արթրիտի սրացում ինֆուզիայի ընթացքում, ինչն արդյունավետ վերահսկվում է գլյուկոկորտիկոիդներով պրեմեդիկացիայով և/կամ կարճատև կուրսով (3-4 օր): Հավանական պատճառ կարող է լինել օքսիդատիվ սթրեսը [35]:

Ալերգիկ և ինֆուզիոն ռեակցիաները կանխելու նպատակով խորհուրդ է տրվում խուսափել այն դեղամիջոցներից, որոնց նկատմամբ պացիենտի մոտ երբևիցե գրանցվել է գերզգայնության որևէ ռեակցիա, նախապես տեղեկացնել պացիենտին բոլոր հնարավոր ռեակցիաների մասին, որոնք կարող են գրանցվել ինֆուզիայի կամ 24 ժամվա ընթացքում, բորբոքային արթրիտի անամնեզով պացիենտներին որպես պրեմեդիկացիա նշանակել 125 մգ ն/ե մեթիլպրեդնիզոլոն և պրեդնիզոնի կարճատև կուրս (1մգ/կգ/օրը՝ 4 օր), [7]: Սովորաբար պրեմեդիկացիայի անհրաժեշտություն չի լինում, եթե անամնեզում չկա ասթմա կամ բազմակի դեղորայքային ալերգիա: Վերջիններիս դեպքում էլ նախընտրելի է գլյուկոկորտիկոիդի կիրառումը կամ զուգակցումը H2 ընկալիչների արգելակիչների հետ (ն/ե 125 մգ

մեթիլպրեդնիզոլոն + 50մգ ռանիտիդին կամ 20մգ ֆամոտիդին): Թեթև ռեակցիաների դեպքում սովորաբար ինֆուզիան ժամանակավորապես դադարեցվում է մինչև ախտանշանների վերացումը:

Ըստ մինչ այժմ կատարված հետազոտությունների՝ ներերակային երկաթի լուրջ կողմնակի ազդեցությունները (բարձր մոլեկուլյար հեպարինի գործածությունից դուրս գալուց հետո) գրանցվել են 1:200000 հաճախականությամբ:

Իսկ ինչպես վարվել կողմնակի ռեակցիաների ի հայտ գալու դեպքում:

Հարկ է նշել, որ անցողիկ տենդի, արթնալզիայի, միալգիայի կամ հիպերեմիայի դեպքերը գրանցվել են 0.5-1.0% դեպքերում: Եվ եթե դրանք չեն ուղեկցվում հիպոտենզիայով, հաճախաշնչությամբ, խզզոցներով կամ հարակնային այտուցներով, ապա անհրաժեշտ է ժամանակավորապես դադարեցնել ներարկումը և հսկել պացիենտին:

Հակահիստամինային դեղամիջոցներից անհրաժեշտ է խուսափել, քանի որ դրանք կարող են միայն վատթարացնել վիճակը: Ախտանշանները վերանալու դեպքում կարելի է շարունակել ներարկումը, իսկ եթե խորանում են, բուժումն իրականացվում է որպես ավելի լուրջ ռեակցիա: Նույնը մնալու դեպքում կարելի է նշանակել ն/ե մեթիլպրեդնիզոլոն, հսկել 30ր և այնուհետև շարունակել երկաթի ինֆուզիան: Ներքին ընդունման մեթիլպրեդնիզոլոնի կարճատև կուրս ևս կարող է նշանակվել: Պացիենտներին պետք է զգուշացնել նաև, որ ինֆուզիայից հետո նման ախտանշաններ ունենալու դեպքում կարող են օգտագործել ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղամիջոցներ [5,6,8,31]:

Աղիների բորբոքային հիվանդության դեպքում երկաթը կարող է խորացնել բորբոքումը, փոփոխել աղիների միկրոֆլորան և բակտերիաների նյութափոխանակությունը [21,36]: Ավելին, ներքին ընդունման երկաթի արդյունավետությունը կախված է նաև C-ռեակտիվ սպիտակուցի մակարդակից. վերջինիս բարձր մակարդակի դեպքում հեմոգլոբինի պատասխանը թերապիային լինում է թույլ [19]: Հետևաբար՝ ներքին ընդունման ուղին նշանակվում է միայն հիվանդության ինակտիվ փուլում թեթև սակավարյունության և դեղամիջոցի լավ տանելիության դեպքում: Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ վերջերս Food and Drug Administration (FDA)-ի կողմից հաստատված ներքին ընդունման երկաթի մալթոլն արդյունավետ է ինակտիվ փուլում և չի նպաստում բորբոքման ակտիվացմանը [15]:

Ինչպես գիտենք, բակտերիաների և բազմաթիվ այլ հարուցիչների համար երկաթն ունի կենսական նշանակություն, և այն հիվանդությունները, որոնց դեպքում առկա է երկաթի ավելցուկ, ուղեկցվում են

որոշակի ինֆեկցիաների բարձր ռիսկով: Վերջինս կարող էր դիտվել նաև երկաթաթերապիայի դեպքում, սակայն հետազոտությունները ցույց են տվել, որ այդ ռիսկը բարձր չէ կամ աննշան է առավել ներքին ընդունման երկաթի կամ ընդհանրապես երկաթ չստանալու համեմատությամբ և համակշռում է երկաթի անբավարարությունը շտկելուն [24,28]: Այնուամենայնիվ, ակտիվ ինֆեկցիայի առկայության դեպքում ցանկալի է խուսափել ներերակային երկաթի նշանակումից:

Աղյուսակ

Դեղամիջոց	Վաճառքային անվանում	Տարրական երկաթի կոնցենտրացիա	Դեղաչափ	Փորձնական դեղաչափ՝
Ցածր մոլեկուլյար երկաթի դեքստրան (LMW ID) ^A	INFeD, Dexiron, CosmoFer	50 մգ/մլ	- 1000 մգ երկաթի մեկանգամյա ներարկում (1 ժամ) – 250մլ ֆիզ. լուծույթով նոսրացված կամ - 100 մգ-ի բազմակի ներարկումներ	25մգ (0.5մլ)՝ 1-ին դեղաչափից առաջ
Երկաթի (III) գլյուկոնատ (FG)	Ferrlecit	12.5 մգ/մլ	125-250 մգ-ի բազմակի ներարկումներ (2ր շաբաթից կամ ֆիզ. լուծույթի մեջ լուծված 20-30 ր)	Միայն բազմակի դեղորայքային ալերգիայի դեպքում
Երկաթի սուկրոզա (IS)	Venofer	20 մգ/մլ	200-300 մգ-ի բազմակի (5-անգամյա) ներարկումներ՝ 2-15 ր	Միայն բազմակի դեղորայքային ալերգիայի դեպքում
Ֆերուֆոքսիտոլ Ferumoxytol [®]	Feraheme, Rienso	30 մգ/մլ	- 1020մգ՝ 1 անգամ (30ր) կամ - 510 մգ՝ 2 անգամ, 3-8 օր ընդմիջումով	Անհրաժեշտ չէ:
Երկաթի (III) կարբոքսիմալթոզ (FCM) ^P	Injectafer, Ferinject	50 մգ/մլ	- Քաշը $\geq$ 50կգ՝ 750մգ-ի 1 կամ 2 դեղաչափ՝ 7 կամ ավելի օր ընդմիջումով կամ - Քաշը < 50կգ՝ 15մգ/կգ-ի 1 կամ 2	Անհրաժեշտ չէ:

			դեղաչափ՝ 7 կամ ավելի օր ընդմիջումով	
Երկաթի (III) դերիզոմալ-թոզ (նախկինում իզոմալթոզիդ)	Monoferic, Monofer	100 մգ/մլ	- Քաշը ≥ 50 կգ՝ 1000 մգ-ի 1 դեղաչափ կամ 500 մգ-ի մինչև 3 դեղաչափ՝ 7 օր ընդմիջումներով կամ - Քաշը < 50 կգ՝ 20 մգ/կգ-ի 1 դեղաչափ	

* Բոլոր դեղամիջոցների համար ցանկալի է նախնական դանդաղ ներարկումը, որի ընթացքում պացիենտը հսկվում է՝ ինֆուզիոն ռեակցիաներից խուսափելու նպատակով:

¶ Կարող է խեղաթյուրել մագնիսառեզոնանսային շերտագրման (ՄՌՇ) արդյունքները, ուստի անհրաժեշտ է ռադիոլոգին տեղյակ պահել, եթե առաջիկա 3 ամսվա ընթացքում ծրագրվում է իրականացնել (ՄՌՇ):

P Հիմնական կողմնակի ազդեցություններից է հիպոֆոսֆատեմիան, որի կլինիկական նշանակությունը դեռևս կարիք ունի հետազոտման:

Δ Բարձր մոլեկուլյար դեքստրանը դուրս է եկել կիրառությունից:

Ինչ վերաբերում է երկաթի նշանակման այլ ուղիներին, ապա միջմկանային տարբերակն այժմ խորհուրդ չի տրվում, քանի որ ցավոտ է, ներծծման ունակությունը՝ փոփոխական (33), նաև նկարագրվել են սարկոմայի առաջացման որոշ կլինիկական դեպքեր երկաթի միջմկանային ներարկումից հետո [17,18]:

Ընտրված թերապիայի արդյունավետության մասին խոսում են հետևյալ ցուցանիշները. պագոֆագիան վերանում է ներքին ընդունման կամ ներերակային թերապիան սկսելուն պես, անհանգիստ ոտքերի համախտանիշը՝ 72 ժամվա ընթացքում, ինքնազգացողությունը բարելավվում է առաջիկա օրերի ընթացքում, դիտվում է թեթև ռետիկուլոցիտոզ (հիմնականում միջին կամ ծանր սակավարյունության դեպքում)՝ պիկին հասնելով 7-10 օրերին, կարգավորվում են ֆերիտինի և տրանսֆերինի հագեցվածության ցուցանիշները: Հեմոգլոբինի կոնցենտրացիան համեմատաբար դանդաղ է վերականգնվում. բուժումը սկսելուց 1-2 շաբաթ անց և հաջորդող 3 շաբաթների ընթացքում ավելանում է 2գ/դլ-ով՝ նորմային հասնելով 6-8 շաբաթ անց:

Երկաթաթերապիա ստացող պացիենտների մոնիթորինգը կախված է սակավարյունության ծանրությունից: Ներքին ընդունման երկաթ ստացողների հեմոգլոբինի մակարդակը, ռետիկուլոցիտների քանակը և տանեթիոթյունը ստուգվում են բուժումը սկսելուց 2 շաբաթ անց, իսկ ներերակայինի դեպքում ներարկումից հետո մյուս այցը 4-8 շաբաթ անց է: Ցանկալի չէ ստուգել երկաթի պարամետրերը մինչև 4 շաբաթը, քանի որ ստացած ն/ե երկաթը կարող է ազդել արդյունքների հավաստիության վրա [20]:

Սովորաբար երկաթը նշանակվում է մինչև ֆերիտինի և տրանսֆերինի հագեցվածության ցուցանիշների նորմալացումը: Որոշ պացիենտներ (օրինակ՝ ստամոքսաղիքային տելեանգիէկտազիաներից պարբերաբար արյունահոսող) կարող են ունենալ միջինից բարձր երկաթի պաշարների կարիք: Այն դեպքերում, երբ ֆերիտինի և տրանսֆերինի հագեցվածության ցուցանիշները հակասում են միմյանց, առավելությունը պետք է տալ տրանսֆերինի հագեցվածությանը, քանի որ ֆերիտինը, լինելով սուր փուլի սպիտակուց, մեծապես կախված է զուգորդող քրոնիկական հիվանդությունների առկայությունից: Մոնիթորինգի և երկաթի նկատմամբ պատասխանի գնահատման համար կարևոր ցուցանիշ է նաև ռետիկուլոցիտար հոմոգլոբինը (CHr), որի նշանակությունը դեռևս հետազոտման փուլում է [11]:

Երբեմն հեմոգլոբինի կոնցենտրացիան և երկաթի պաշարները չեն վերականգնվում, որի պատճառ կարող են լինել պացիենտի կողմից դեղը չընդունելը (կողմնակի ազդեցություններով և այլ պատճառներով պայմանավորված), ներծծման ընկճումը, արյան կորստի գերազանցումը ընդունած երկաթին, սխալ նախնական ախտորոշումը, ուղեկցող հիվանդության առկայությունը, երկաթի ներծծումն ընկճող բորբոքային վիճակը, կամ բուժումն արդյունավետ է, սակայն արյունահոսությունը կրկնվում է: Այն պացիենտների մոտ, ովքեր ստանում են երկաթը, սակայն ցուցանիշների վերականգնում չի դիտվում, անհրաժեշտ է բացառել ցելիակիան, աուտոփնուն գաստրիտը և/կամ *Helicobacter pylori* ինֆեկցիան: Որոշ դեպքերում էլ նախնական ախտորոշումը լինում է սխալ, կամ երկաթի անբավարարությանը զուգորդում է սակավարյունության այլ պատճառ, օրինակ՝ այլ անբավարարություններ (վիտամին B12, ֆոլաթթու, պոլիմալ), ոսկրածուծի անոմալիաներ, ժառանգական սակավարյունություն, հիպոթիրեոզ, քրոնիկական բորբոքում կամ երկաթի ներծծումն ընկճող գենետիկական խանգարումներ (երկաթ,ռեզիստենտ երկաթալակասորդային անբավարարություն):

Եզրակացություն

Երկաթապակասորդային սակավարյունության չբարդացած դեպքերը սովորաբար բուժվում են ներքին ընդունման դեղամիջոցներով, քանի որ վերջիններիս նշանակումն ավելի դյուրին է, խիստ ցածր է ծանր կողմնակի ռեակցիաների ռիսկը, և ավելի քիչ նախնական գումար է պահանջում: Այնուամենայնիվ, բարձր մոլեկուլյար երկաթի դեքստրանի կիրառությունից դուրս գալուց հետո ներկայումս հասանելի ներերակային տարբերակների թունային պրոֆիլի բարելավմանը զուգահեռ մեծանում է նրանց կիրառման շրջանակը (հղիություն, աղիների բորբոքային հիվանդություն, ստամոքսի վիրահատություն, քրոնիկական երիկամային անբավարարություն և այլն): Պրեմեդիկացիա սովորաբար չի կիրառվում, իսկ անամնեզում ասթմայի, բորբոքային ռևմատոլոգիական հիվանդությունների, բազմակի դեղորայքային ալերգիայի առկայության դեպքում նշանակվում են գլյուկոկորտիկոիդներ (անհրաժեշտ է խուսափել դիֆենհիդրամինից): Բուժման արդյունավետության մասին են խոսում ախտանշանների վերացումը, թույլ արտահայտված ռետիկուլոցիտոզը և 6-8 շաբաթվա ընթացքում հեմոգլոբինի կոնցենտրացիայի վերականգնումը:

Հնդունված է 15.12.21

Внутривенное или пероральное железо? Что выбрать? Новейшие подходы к лечению железодефицитной анемии

**Л.Г.Амбарцумян, М.С.Бадикян, А.А.Мовсисян, Э.С. Хачатрян,
Н.С.Саргсян, А.Г.Григорян, С.О. Данелян**

Независимо от наличия симптомов лечение следует проводить всем пациентам с железодефицитной анемией и большинству пациентов с дефицитом железа. Обычно пациентов с неосложненной железодефицитной анемией лечат пероральным железом из-за простоты введения. Внутривенное введение железа часто используется при лечении беременных женщин и лиц с воспалительными заболеваниями кишечника, операциями на желудке или хроническим заболеванием почек, продолжающейся кровопотерей, физиологическими или анатомическими аномалиями и непереносимыми желудочно-кишечными побочными эффектами перорального железа. Истинные аллергические реакции чрезвычайно редки и сильно переоцениваются. Перед в/в введением железа не требуется плановая премедикация, также следует избегать применения дифенгидрамина.

Intravenous or Peroral Iron? Which One to Choose? Latest Approaches to the Treatment of Iron Deficiency Anemia

**L. G. Hambardzumyan, M. S. Badikyan, A. A. Movsisyan,
H. S. Khachatryan, N. S. Sargsyan, H. G. Grigoryan, S. H. Danelyan**

Regardless of the presence of symptoms, all patients with iron deficiency anemia and most patients with iron deficiency without anemia should be treated. Generally the patients who have uncomplicated iron deficiency anemia are treated with oral iron due to the ease of administration. IV iron is often used when treating pregnant women and individuals with inflammatory bowel disease, gastric surgery, or chronic kidney disease, ongoing blood loss, physiologic or anatomic abnormality and intolerable gastrointestinal side effects of oral iron. True allergic reactions are exceedingly rare and vastly overestimated. Routine premedication is not needed prior to IV iron and the use of diphenhydramine should also be avoided.

Գրականություն

1. *Abdulrehman J., Tang GH, Auerbach M., Santesso N., Sholzberg M.* The safety and efficacy of ferumoxytol in the treatment of iron deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion*, 2019 Dec 1, 59(12):3646–56.
2. *Adkinson NF, Strauss WE, Macdougall IC, Bernard KE, Auerbach M., Kaper RF, et al.* Comparative safety of intravenous ferumoxytol versus ferric carboxymaltose in iron deficiency anemia: A randomized trial. *Am J Hematol.*, 2018 May 1, 93(5):683–90.
3. *Andrews NC.* Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood*, 2008 Jul 15, 112(2):219–30.
4. *Auerbach M., Adamson JW.* How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol.*, 2016 Jan 1, 91(1):31–8.
5. *Auerbach M., Ballard H., Glaspy J.* Clinical update: intravenous iron for anaemia. *Lancet (London, England)*, 2007 May 5, 369(9572):1502–4.
6. *Auerbach M., Ballard H.* Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.*, 2010, 2010:338–47.
7. *Auerbach M., Chaudhry M., Goldman H., Ballard H.* Value of methylprednisolone in prevention of the arthralgia-myalgia syndrome associated with the total dose infusion of iron dextran: a double blind randomized trial. *J Lab Clin Med.*, 1998, 131(3):257–60.
8. *Auerbach M., Deloughery T.* Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. *Hematology*, 2016 Dec 2, 2016(1):57–66.
9. *Auerbach M., Gafter-Gvili A., Macdougall IC.* Intravenous iron: a framework for changing the management of iron deficiency. *Lancet Haematol.*, 2020 Apr 1, 7(4):e342–50.
10. *Auerbach M., Schrier S.* Treatment of iron deficiency is getting trendy. *Lancet Haematol.*, 2017 Nov 1, 4(11):e500–1.

11. *Auerbach M., Staffa SJ, Brugnara C.* Using Reticulocyte Hemoglobin Equivalent as a Marker for Iron Deficiency and Responsiveness to Iron Therapy. *Mayo Clin Proc.*, 2021 Jun 1, 96(6):1510–9.
12. *Auerbach M., Strauss W., Auerbach S., Rineer S., Bahrain H.* Safety and efficacy of total dose infusion of 1,020 mg of ferumoxytol administered over 15 min. *Am J Hematol.*, 2013 Nov, 88(11):944–7.
13. *Camaschella C.* Iron-deficiency anemia. Longo DL, editor. *N Engl J Med.*, 2015 May 7, 372(19):1832–43.
14. *Carter RC, Jacobson JL, Burden MJ, Armony-Sivan R, Dodge NC, Angelilli ML, et al.* Iron deficiency anemia and cognitive function in infancy. *Pediatrics*, 2010 Aug, 126(2).
15. *Gasche C., Ahmad T., Tulassay Z., Baumgart DC, Bokemeyer B., Büning C., et al.* Ferric maltol is effective in correcting iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results from a phase-3 clinical trial program. *Inflamm Bowel Dis.*, 2015 Jan 9, 21(3):579–88.
16. *Girelli D., Ugolini S., Busti F., Marchi G., Castagna A.* Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. *Int J Hematol*, 2017, 107(1):16–30.
17. *Grasso P.* Sarcoma after intramuscular iron injection. *Br Med J.*, 1973 Jun 16, 2(5867):667.
18. *Greenberg G.* Sarcoma after intramuscular iron injection. *Br Med J.*, 1976, 1(6024):1508–9.
19. *Iqbal T., Stein J., Sharma N., Kulnigg-Dabsch S., Vel S., Gasche C.* Clinical Significance of C-Reactive Protein Levels in Predicting Responsiveness to Iron Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease and Iron Deficiency Anemia. *Dig Dis Sci.*, 2015 May 1, 60(5):1375.
20. *Kitsati N., Liakos D., Ermeidi E., Mantzaris MD, Vasakos S., Kyratzopoulou E., et al.* Rapid elevation of transferrin saturation and serum hepcidin concentration in hemodialysis patients after intravenous iron infusion. *Haematologica*, 2015, 100(3): 80–3.
21. *Lee T., Clavel T., Smirnov K., Schmidt A., Lagkouvardos I., Walker A., et al.* Oral versus intravenous iron replacement therapy distinctly alters the gut microbiota and metabolome in patients with IBD. *Gut.*, 2017 Feb 4, 66(5):863–71.
22. *Levi M., Rosselli M., Simonetti M., Brignoli O., Cancian M., Masotti A. et al.* Epidemiology of iron deficiency anaemia in four European countries: a population-based study in primary care. *Eur J Haematol.*, 2016 Dec 1, 97(6):583–93.
23. *Litton E., Xiao J., Ho KM.* Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ.*, 2013 Sep 7, 347(7923).
24. *Macdougall IC, Bock AH, Carrera F., Eckardt KU, Gaillard C., Van Wyck D. et al.* FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant.*, 2014 Nov 1, 29(11):2075–84.
25. *Macdougall IC, Vernon K.* Complement Activation-Related Pseudo-Allergy: A Fresh Look at Hypersensitivity Reactions to Intravenous Iron. *Am J Nephrol.*, 2017 Jan 1, 45(1):60–2.
26. *Means RT.* Treatment of Iron Deficiency Anemia in Adults. *Nutr Anemia*, 2019, 85–95.
27. *Miller HJ, Hu J, Valentine JK, Gable PS.* Efficacy and tolerability of intravenous ferric gluconate in the treatment of iron deficiency anemia in patients without kidney disease. *Arch Intern Med.*, 2007 Jun 25, 167(12):1327–8.
28. *Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Cuenca J, García-Erce JA, Iglesias-Aparicio D, Haman-Alcober S, et al.* Very-short-term perioperative intravenous iron administration and

- postoperative outcome in major orthopedic surgery: a pooled analysis of observational data from 2547 patients. *Transfusion*. 2014 Feb;54(2):289–99.
29. *Ondo WG*. Intravenous iron dextran for severe refractory restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2010 May;11(5):494–6.
30. *Practical Gastroenterology* - January 2020 - Treatment of Iron Deficiency in Gastroenterology: A New Paradigm.
31. *Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, et al*. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica*. 2014 Nov 1;99(11):1671–6.
32. *Schrier SL*. So you know how to treat iron deficiency anemia. *Blood*. 2015 Oct 22;126(17):1971.
33. *Stockman R*. The Treatment of Chlorosis by Iron and some Other Drugs. *Br Med J*. 1893 May 6;1(1688):942–4.
34. *Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DIA, Powell JJ*. Ferrous Sulfate Supplementation Causes Significant Gastrointestinal Side-Effects in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Feb 20;10(2).
35. *Winyard PG, Chirico S, Blake DR, Gutteridge JMC, Lunec J*. Mechanism of exacerbation of rheumatoid synovitis by total-dose iron-dextran infusion: in-vivo demonstration of iron-promoted oxidant stress. *Lancet (London, England)*. 1987 Jan 10;1(8524):69–72.
36. *Yilmaz B, Li H*. Gut Microbiota and Iron: The Crucial Actors in Health and Disease. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018 Dec 1;11(4).

ՀՏԴ 6116.8-006-053.2

DOI:10.54503/0514-7484-2022-61.1-55

**Կենտրոնական նյարդային համակարգի հերմինոգեն
ուռուցքների տարածվածությունը, դասակարգումը,
կլինիկական պատկերը, ախտորոշումը և բուժումը
երեխաների շրջանում**

**Ջ. Ա. Հովեյան^{1,2,3}, Ռ. Խ. Պապյան^{1,2,3}, Լ. Ռ. Սարգսյան^{1,2,3},
Ա. Գ. Մխիթարյան^{3,4}, Է. Ա. Ասատրյան⁵, Ս. Հ. Դանեյան²,
Ս. Գ. Բարդախյան²**

¹Հայաստանի մանկական քաղցկեղի և արյան հիվանդությունների կենտրոն,
0014, Երևան, Ներսիսյան փ., 7

²ՀՀ ԱՆ պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվան արյունաբանական կենտրոն,
0014, Երևան, Ներսիսյան փ., 7

³Մխիթար Հերացու անվան Երևանի պետական բժշկական համալսարան,
0025, Երևան, Կոբյունի փ., 2

⁴«Հիստոլոգիա» պաթոլոգիայի հայ-գերմանական գիտագործնական կենտրոն,
0014, Երևան, Նիկողայոս Ադունցի փ., 6/1

⁵«Սուրբ Աստվածամայր» բժշկական կենտրոն,
0039, Երևան, Արտաշեսյան փ., 46ա

Բանալի բառեր. ԿՆՀ, հերմինոգեն ուռուցք, ճառագայթային թերապիա, քի-
միաթերապիա

Ընդհանուր բնութագիրը և տարածվածությունը

Երեխաների շրջանում կենտրոնական նյարդային համակարգի նորագոյացությունները տարածվածությամբ առաջինն են սուլիդ ուռուցքների շարքում: Կախված աշխարհագրական տեղակայումից՝ ԿՆՀ-ի առաջնային նորագոյացությունների մինչև 11%-ը կազմում են հերմինոգեն ուռուցքները [25]: Եվրոպայի և Հյուսիսային Ամերիկայի երկրներում հերմինոգեն ուռուցքները կազմում են ԿՆՀ-ի նորագոյացությունների 0,5-3%-ը, մինչդեռ Ճապոնիայում և այլ ասիական երկրներում՝ ԿՆՀ-ի նորագոյացությունների մինչև 11%-ը [7]: Հիվանդության տարածվածության նմանատիպ տարբերությունները փաստում են վերջինիս առաջացման պրոցեսում ոչ միայն շրջակա միջավայրի, այլ նաև գենետիկական գործոնների հնարավոր ներգործության մասին [9]: ԿՆՀ-ի հերմինոգեն ուռուցքներով հիվանդացության պիկը

գրանցվում է 10-14 տարեկան երեխաների շրջանում՝ մոտ 2-3 անգամ ավելի հաճախ ախտահարելով արական սեռին [9,13]: Չնայած ԿՆՀ-ի ուռուցքների զգալի մասի, այդ թվում՝ էմբրիոնալ ուռուցքների և գլխոմանների, ժամանակակից դասակարգման հիմքում ընկած են մոլեկուլային գենետիկական առանձնահատկությունները, վերջիններս դեռևս չեն կիրառվում հերմինոգեն ուռուցքների դասակարգման գործընթացում [25]: Ուռուցքի տեղակայումը, տարածվածությունը և հյուսվածաբանական տիպը կարևոր գործոններ են, որոնք ազդում են բուժման արդյունավետության և հիվանդության պրոգնոզի վրա [25]:

Էթիոլոգիան և դասակարգումը

Էքստրագոնադային, այդ թվում՝ ԿՆՀ-ի հերմինոգեն ուռուցքների առաջացման մեխանիզմը վերջնականապես պարզ չէ: Հիվանդության զարգացման առաջարկվող հիպոթեզներից մեկը հիմնված է միզասեռական ուղու երկայնքով պրիմորդիալ սեռական բջիջների միգրացիայի հնարավոր խաթարման վրա: Ենթադրվում է, որ միգրացիայի խանգարումը հետևանք է պրիմորդիալ սեռական բջիջների կամ վերջիններիս միկրոմիջավայրի վնասման [10]: Երկրորդ տեսությունը կարևորում է հակադարձ միգրացիայի հնարավոր դերը [5]: Վերջինիս պնդմամբ ամորֆներում կամ ձվարաններում հասունացած սեռական բջիջները տեղափոխվում են օրգանիզմի այլ հատվածներ: Այս տեսությունը հիմնված է գենետիկական տվյալների վրա, որոնք ցույց են տալիս գոնադային և էքստրագոնադային հերմինոգեն ուռուցքների բջջային ծագման ընդհանրությունը [10]:

Ինտրակրանիալ հերմինոգեն ուռուցքների 62 դեպք ընդգրկող միջազգային հետազոտությունը, օգտագործելով գենոմի սեկվենավորման տեխնոլոգիաներ, բացահայտել է հիվանդությունների հիմքում ընկած մի քանի մուտացիաներ, որոնք կարող են հետազայում օգտագործվել որպես թերապևտիկ բուժման թիրախներ: Դեպքերի 53%-ում հայտնաբերվել է նվազագույնը մեկ մուտացիա KIT/Ras և/կամ AKT/mTOR ազդանշանային ուղիներում [33]:

Համաձայն Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության (ԱՀԿ) դասակարգման՝ ինտրակրանիալ հերմինոգեն ուռուցքները բաժանվում են երկու մեծ խմբերի՝ հերմինոմաների և ոչ հերմինոմատոզ ուռուցքների [29]: Ոչ հերմինոմատոզ ուռուցքների խմբին են պատկանում էմբրիոնալ կարցինոման, խորիոկարցինոման, դեղնուցապարկի ուռուցքը, հասուն, ոչ հասուն և չարորակ տրանսֆորմացիայով տեղատոմաները, խառը հերմինոգեն ուռուցքները: Երեխաների շրջանում ինտրակրանիալ հերմինոգեն ուռուցքների 60-65%-ը կազմում են հերմինոմաները: Ոչ հերմինոմատոզ ուռուցքների մոտա-

վորապես 25%-ն ունեն խառը հյուսվածաբանական կառուցվածք և պարունակում են մեկից ավելի հյուսվածաբանական բաղադրիչներ [13]: Ընդունված է նաև ինտրակրանիալ հերմինոգեն ուռուցքների բաժանումը սեկրետոր և ոչ սեկրետոր խմբերի: Սեկրետոր հերմինոգեն ուռուցքներին բնորոշ են ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկում ալֆա ֆետոպրոտեինի (ԱՖՊ) 10 մկգ/լ-ը և/կամ բետա խորիոնային գոնադոտրոպինի (ԲԽԳ) 50 ՄՄ/լ-ը գերազանցող ցուցանիշները: Դեպքերի մեծամասնությունում սեկրետոր հերմինոգեն ուռուցքներն ունեն ավելի ագրեսիվ ընթացք և պակաս բարենպաստ կանխատեսում համեմատած ոչ սեկրետոր ուռուցքների հետ [23]: Ճապոնիայում օգտագործվում է դասակարգման ևս մեկ համակարգ, որն ինտրակրանիալ հերմինոգեն ուռուցքները բաժանում է բարենպաստ, միջին և անբարենպաստ պրոգնոզ ունեցող խմբերի: Բարենպաստ պրոգնոզ ունեն «մաքուր» հերմինոմաները և հասուն տերատոմաները, անբարենպաստ է խորիոկարցինոմայի, էմբրիոնալ կարցինոմայի, դեղնուցապարկի ուռուցքի և խառը ոչ հերմինոմատոզ ուռուցքների կանխատեսումը: Ինտրակրանիալ հերմինոգեն ուռուցքների մնացյալ տեսակներն ունեն միջին պրոգնոզ [21]:

Կլինիկական պատկերը

Կենտրոնական նյարդային համակարգի հերմինոգեն ուռուցքների կլինիկական մեծապես կախված է նորագոյացության տեղակայումից: Հերմինոգեն ուռուցքները գերազանցապես տեղակայվում են գլխուղեղի միջին գծին հարող կառույցներում՝ էպիֆիզում և վերթամբային շրջանում: Ինտրակրանիալ հերմինոգեն ուռուցքները հազվադեպ կարող են տեղակայվել բազալ գանգլիաներում, տեսաթմբերում, ուղեղի կիսագնդերում և ուղեղիկում [18]: Դեպքերի մոտ 10%-ում հայտնաբերվում են միաժամանակ և՛ էպիֆիզար, և՛ վերթամբային տեղակայման ուռուցքներ, որոնք սովորաբար ունեն «մաքուր» հերմինոմաներին բնորոշ հյուսվածաբանական կառուցվածք [15]:

Էպիֆիզային տեղակայման ուռուցքներին հատուկ է օբստրուկտիվ հիդրոցեֆալիայի առաջացումը, որով պայմանավորված հիվանդները դեպքերի 25-50%-ում ներկայանում են բարձր ներգանգային ճնշման նշաններով (գլխացավ, փսխում, տեսանյարդի կանգային պոկիկ, լեթարգիա կամ անքնություն): Այս ուռուցքները կլինիկորեն կարող են արտահայտվել նաև ատաքսիայի, վարքային փոփոխությունների, ուսման առաջադիմության անկման տեսքով: Դեպքերի 50%-ում դիտվում են հայացքի դեպի վեր պարալիզ և կոնվերգենցիայի խաթարում: Էպիֆիզար տեղակայման ուռուցքներին քիչ բնորոշ են էնդոկրինոպաթիաները [26]:

Վերթամբային ուռուցքներն առավել հաճախ արտահայտվում են հիպոթալամոհիպոֆիզար դիսֆունկցիայի տեսքով: Բնորոշ կլինիկական նշաններ են ոչ շաքարային դիաբետը, վաղաժամ կամ ուշացած սեռական հասունացումը, աճի հորմոնի դեֆիցիտը, կենտրոնական ծագման հիպոթիրեոիդիզմը, մակերիկամային անբավարարությունը և այլն: Տեսանյարդերի կամ տեսողական խաչվածքի ճնշման հետևանքով կարող են դիտվել նաև տեսողության սրության անկում և տեսադաշտերի դեֆիցիտ (հաճախ բիտեմպորալ հեմիանոպսիա), [17]:

Ախտորոշումը և պրոգնոստիկ գործոնները

Միայն ռադիոլոգիական առանձնահատկությունները բավարար չեն հերմինոմաները և ոչ հերմինոմատոզ ուռուցքները միմյանցից և ԿՆՀ-ի այլ ուռուցքներից տարբերակելու համար: ԿՆՀ-ի հերմինոգեն ուռուցքների ախտորոշումը որպես կանոն հիմնվում է բնորոշ կլինիկական նշանների և նեյրովիզուալիզացնող հետազոտությունների, արյան պլազմայում և ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկում ուռուցքային մարկերների մակարդակի որոշման, ուռուցքի հյուսվածաբանական և իմունոհիստոքիմիական հետազոտությունների վրա: Չնայած ՀՀ հետազոտությունը բավականին բարձր զգայունությամբ կարող է հայտնաբերել էպիֆիզի և վերթամբային շրջանի գոյացությունները, ԿՆՀ-ի հերմինոգեն ուռուցքների ախտորոշման առավել նախընտրելի մեթոդը ՄՌՇ հետազոտությունն է: ՄՌՇ-ի T1 ռեժիմում հերմինոգեն ուռուցքները հիմնականում իզոինտենսիվ են կամ հիպոինտենսիվ, մինչդեռ T2 ռեժիմում ունեն հիպերինտենսիվ կառուցվածք: Դեպքերի մինչև 10-15%-ում հերմինոգեն ուռուցքներն առաջացնում են լեպտոմենինգեալ մետաստազներ, որոնց բացառման նպատակով պարտադիր է ողնուղեղի ՄՌՇ հետազոտությունը: Չնայած ՄՌՇ-ի՝ որպես ախտորոշիչ մեթոդի բարձր զգայունությանը, այն թույլ չի տալիս տարբերակել հերմինոգեն ուռուցքների ենթատիպերը միմյանցից [6,20,24]: Հերմինոգեն ուռուցքների տիպերի տարբերակման համար կարևոր նշանակություն ունի արյան պլազմայում և ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկում ուռուցքային մարկերների որոշումը: ԱՖՊ-ի և/կամ ԲԽԳ-ի մակարդակների բարձրացումը հաճախ ուղեկցում է ոչ հերմինոմատոզ ուռուցքներին և ծայրաստիճան հազվադեպ է հանդիպում «մաքուր» հերմինոմաների ու հասուն տերատոմաների ժամանակ: Ուռուցքային մարկերների մակարդակի բարձրացումը, մասնավորապես պլազմայում ԱՖՊ-ի 1000 մկգ/լ-ը գերազանցող ցուցանիշը, համարվում է վատ պրոգնոստիկ գործոն [2,22]: Նորագոյացության տեղակայմամբ պայմանավորված բիոպսիայի անհնարինության դեպքում ռադիոլոգիական բնորոշ պատկերը և ուռուցքային մարկերների մակարդակի

բարձրացումը բավարար են ոչ հերմինոմատոզ ուռուցքների ախտորոշման համար [2,22,23]: Ինտրակրանիալ հերմինոգեն ուռուցքների ախտորոշման և փուլավորման պրոցեսում կարևոր նշանակություն ունի ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկի քննությունը: Վերջինս կարող է հայտնաբերել ուռուցքային բջիջներ ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկում, անգամ գլխուղեղի և ողնուղեղի ՄՌՇ հետազոտությամբ լեպտոմենինգեալ մետաստազների նշանների բացակայության դեպքում: Հիվանդության վերջնական ախտորոշման համար անհրաժեշտ է ուռուցքի բիոպսիա՝ հետագա հյուսվածաբանական և իմունոհիստոքիմիական քննություններով: Ախտորոշման պահին ուռուցքի ամբողջական հեռացում ցուցված է միայն հյուսվածաբանորեն հաստատված հասուն տերատոմաների դեպքում, եթե ուռուցքային մարկերները գտնվում են նորմալի սահմաններում [30]: Բիոպտատի փոքր ծավալի և ուռուցքի հնարավոր հետերոգեն կառուցվածքի պատճառով հյուսվածաբանական և ԻՀՔ հետազոտությունները կարող են բաց թողնել որոշ ուռուցքային կոմպոնենտներ: Ճշգրիտ ախտորոշման և բուժման համապատասխան ծավալի ընտրության համար շատ կարևոր է հյուսվածաբանական և ԻՀՔ քննությունների արդյունքների համադրումը մնացյալ հետազոտությունների տվյալների հետ [32]:

Բուժումը

Ինտրակրանիալ հերմինոգեն ուռուցքների բուժումը պահանջում է մուլտիդիսցիպլինար մոտեցում, որը ենթադրում է մանկական ուռուցքաբանի, վիրաբույժի և ճառագայթային թերապևտի սերտ համագործակցություն: Ճառագայթային թերապիայի, քիմիաթերապիայի և վիրահատական մոտեցումների գրագետ կիրառման դեպքում հնարավոր է հասնել բուժման բարձր արդյունավետության:

Ինտրակրանիալ հերմինոմաները բարձր զգայունություն ունեն ճառագայթային թերապիայի նկատմամբ: Որոշ հետազոտություններ ցույց են տվել, որ միայն ՃԹ-ն ի վիճակի է ապահովելու 90%-ը գերազանցող առանց պրոգրեսիայի ապրելիություն լոկալիզացված «մաքուր» հերմինոմաների դեպքում [1,14]: Պատմականորեն, լոկալիզացված հերմինոմաների բուժումն իրականացվել է 36 Գր կրանիոսպինալ ճառագայթմամբ՝ ուռուցքի մահճում դոզան հասցնելով 50-54 Գր-ի: Ժամանակակից հետազոտություններն ապացուցում են, որ կրանիոսպինալ ճառագայթման փոխարինումը գլխուղեղի տոտալ կամ ներփորոքային ճառագայթմամբ չի հանգեցնում ապրելիության ցուցանիշների նշանակալի փոփոխության, բայց զգալիորեն իջեցնում է ողնուղեղի ճառագայթմամբ պայմանավորված կողմնակի ազդեցությունների ռիսկը: Ճառագայթային թերապիայի հիմնական կողմնակի

ազդեցությունները, անգամ ներփորոքային ճառագայթմամբ սահմանափակվելու դեպքում, հեռակա ներթոկոզնիտիվ և էնդոկրին բարդություններն են: Հերմինոմաներն օժտված են նաև քիմիաթերապիայի նկատմամբ բարձր զգայունությամբ, որը հնարավորություն է տալիս բուժման սխեմայում վերջինիս ավելացման միջոցով կրճատելու ճառագայթման դոզան [28,31]: Լոկալիզացված հերմինոմաների ճառագայթային թերապիայի ժամանակակից ստանդարտը համարվում է ներփորոքային ճառագայթումը 21-24 Գր դոզայով՝ ուռուցքի մահճում ընդհանուր դոզան հասցնելով 40-45 Գր-ի [12]:

Երեխաների շրջանում ինտրակրանիալ հերմինոմաների բուժման սխեմայում վերջին տարիներին արդյունավետորեն ներդրվել է պլատինային հիմքով քիմիաթերապիան: Չնայած լոկալիզացված հերմինոմաները գրեթե միշտ լավ են պատասխանում քիմիաթերապևտիկ բուժմանը, տեղային բուժման մեթոդների բացակայության դեպքում ստացված արդյունքները երկարատև չեն, և հիվանդության կրկնության դեպքեր հաճախ են արձանագրվում [16]: Բազմաթիվ հետազոտություններ ապացուցում են նեոադյուվանտ քիմիաթերապիայով և ցածր դեղաքանակի ճառագայթային թերապիայով զուգակցված բուժման բարձր էֆեկտիվությունը «մաքուր» հերմինոմաների դեպքում: Կորեացի գիտնականների կողմից կատարված պրոսպեկտիվ հետազոտությունը ցույց է տվել, որ նեոադյուվանտ քիմիաթերապիայի կիրառումը հնարավորություն է տալիս ներփորոքային ճառագայթման դոզան կրճատելու մինչև 18 Գր, իսկ ուռուցքի մահճի լրացուցիչ ճառագայթման դոզան՝ մինչև 12 Գր [19]: Տարածուն հերմինոմաների բուժումը ենթադրում է կրանիոսպինալ ճառագայթում: Մանկական ուռուցքաբանական խմբի հետազոտությունն այս հիվանդների շրջանում ցույց է տվել 98% առանց պրոգրեսիայի ապրելիություն քիմիաթերապիայի, 24 Գր դոզայով ուղեղ-ողնուղեղային ճառագայթման և ուռուցքի մահճի 16 Գր դոզայով լրացուցիչ ճառագայթման զուգակցման դեպքում [3]: Կրկնվող «մաքուր» հերմինոմաները որպես կանոն պահպանում են զգայունությունը սկզբնական քիմիաթերապևտիկ սխեմաների նկատմամբ: Հաճախ որպես բուժական մոտեցում ընտրվում է փրկողական ճառագայթային թերապիան, որն ապահովում է մինչև 80% առանց պրոգրեսիայի ապրելիություն [4]:

Բազմաթիվ հյուսվածաբանական տարբերակներ ընդգրկող ոչ հերմինոմատոզ ուռուցքները հանդիպում են առավել հազվադեպ և ունեն համեմատաբար վատ կանխատեսում: Այս ուռուցքների բուժման ոսկե ստանդարտը մուլտիագենտ նեոադյուվանտ քիմիաթերապիան է՝ զուգակցված կրանիոսպինալ և ուռուցքի մահճի լրացուցիչ ճառագայթման հետ: Միայն ՃԹ-ն պակաս արդյունավետ է ոչ հերմինո-

մատոգ ուռուցքների դեպքում, քանի որ ապահովում է ընդհանուր ապրելիության միայն 20-40% ցուցանիշ [8]: Ճառագայթային թերապիայի և քիմիաթերապիայի զուգակցումը նպաստում է ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշի բարձրացմանը մինչև 60-70% [11]: Քիմիաթերապիայի կիրառվող սխեմաները գերազանցապես պլատինային հիմքով են՝ երբեմն իֆոսֆամիդի կամ ցիկլոֆոսֆամիդի ավելացմամբ [27]: Հիմնականում իրականացվում է քիմիաթերապիայի 4-6 կուրս, որին հաջորդում է համապատասխանաբար 36 Գր ու 18 Գր դոզաներով կրանիոսպինալ և ուռուցքի մահճի լրացուցիչ ճառագայթումը [11]: Մանկական ուռուցքաբանության միջազգային խմբի հետազոտությունը ցույց է տվել, որ մնացորդային ուռուցքի բացակայության դեպքում առանց պրոգրեսիայի 5-ամյա ապրելիության ցուցանիշը կազմում է 85%, մինչդեռ մնացորդային ուռուցքի առկայությունը կրճատում է այդ ցուցանիշը մինչև 48%-ի [2], ուստի քիմիաթերապիայից հետո մնացորդային զանգվածի առկայության դեպքում խորհուրդ է տրվում կատարել երկրորդ վիրահատություն [32]: Ոչ հերմինոմատոգ ուռուցքների բուժման սխեմայում ճառագայթային թերապիայի դոզայի և ծավալի ռեդուկցման հարցը դեռևս հետազոտությունների փուլում է:

ԿՆՀ-ի հերմինոգեն ուռուցքները հիվանդությունների հետերոգեն խումբ են, որոնք, կախված աշխարհագրական տեղակայումից, ունեն տարբեր տարածվածություն: Հիվանդությունների բուժման մոտեցումները և կանխատեսումը կախված են ուռուցքի հյուսվածաբանական տեսակից, տարածվածությունից և պլազմայում ու ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկում ուռուցքային մարկերների մակարդակից: Ներկայումս բուժման առավել արդյունավետ և պակաս տոքսիկ մոտեցում է համարվում զուգակցված քիմիաճառագայթային բուժումը, որը, կախված ուռուցքի հյուսվածաբանական առանձնահատկություններից, կարող է ապահովել անգամ 90%-ը գերազանցող ապրելիության ցուցանիշներ:

Ընդունված է 15.12.21

Эпидемиология, классификация, клиника, диагностика и лечение герминогенных опухолей центральной нервной системы у детей

**Дж. А. Овеян, Р. Х. Папян, Л. Р. Саргсян,
А. Г. Мхитарян, Э. А. Асатрян, С. О. Данелян, С. Г. Бардахчян**

Герминогенные опухоли центральной нервной системы – гетерогенная группа заболеваний, которые, в зависимости от географического положения, имеют разное распространение. Клиническая картина и прогноз

заболеваний зависят от гистологического типа опухоли, наличия или отсутствия дистальных метастазов и уровня онкомаркеров в плазме и спинномозговой жидкости. Сегодня наиболее эффективным и менее токсичным подходом к лечению считается комбинированная химиолучевая терапия, которая, в зависимости от гистологических особенностей опухоли, может обеспечить более 90% выживаемости.

Epidemiology, Classification, Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment of Pediatric CNS Germ Cell Tumors

**J. A. Hoveyan, R. Kh. Papayan, L. R. Sargsyan,
A. G. Mkhitharyan, E. A. Asatryan, S. H. Danelyan, S. G. Bardakhchyan**

Primary CNS germ cell tumors are a heterogeneous group of neoplasms. The incidence of these tumors depends on the geographical location. The risk of CNS GCT is two to threefold higher in Asian / Pacific Islanders compared to Americans. Factors affecting the treatment and prognosis of diseases are the histological characteristics of the tumor, the presence or absence of distal metastases and the level of tumor markers in plasma and CSF. Currently, the most effective treatment option is neoadjuvant chemotherapy followed by a reduced dose and volume of radiation therapy. Depending on the histological characteristics of the tumor, treatment can provide a survival rate of up to 90%.

Գրականություն

1. *Byun HK., Yoon HI., Cho J. et al.* Optimization of Intracranial Germinoma Treatment: Radiotherapy Alone with Reduced Volume and Dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 108:657.
2. *Calaminus G., Frappaz D., Kortmann RD. et al.* Outcome of patients with intracranial non-germinomatous germ cell tumors-lessons from the SIOP-CNS-GCT-96 trial. *Neuro Oncol.*, 2017, 19:1661.
3. *Calaminus G., Kortmann R., Worch J. et al.* SIOP CNS GCT 96: final report of outcome of a prospective, multinational nonrandomized trial for children and adults with intracranial germinoma, comparing craniospinal irradiation alone with chemotherapy followed by focal primary site irradiation for patients with localized disease. *Neuro Oncol.*, 2013, 15:788.
4. *Callec L., Lardy-Cleaud A., Guerrini-Rousseau L. et al.* Relapsing intracranial germ cell tumours warrant retreatment. *Eur J Cancer*, 2020, 136:186.
5. *Chaganti RS., Houldsworth J.* Genetics and biology of adult human male germ cell tumors. *Cancer Res.*, 2000, 60:1475.
6. *Douglas-Akinwande AC., Ying J., Momin Z. et al.* Diffusion-weighted imaging characteristics of primary central nervous system germinoma with histopathologic correlation: a retrospective study. *Acad Radiol.*, 2009, 16:1356.
7. *Echevarria ME., Fangusaro J., Goldman S.* Pediatric central nervous system germ cell tumors: a review. *Oncologist*, 2008, 13:690.

8. Fuller BG., Kapp DS., Cox R. Radiation therapy of pineal region tumors: 25 new cases and a review of 208 previously reported cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 1994, 28:229.
9. Gittleman H., Cioffi G., Vecchione-Koval T. *et al.* Descriptive epidemiology of germ cell tumors of the central nervous system diagnosed in the United States from 2006 to 2015. *J Neurooncol*, 2019, 143:251.
10. Glenn OA., Barkovich AJ. Intracranial germ cell tumors: a comprehensive review of proposed embryologic derivation. *Pediatr Neurosurg.*, 1996, 24:242.
11. Goldman S., Bouffet E., Fisher PG., *et al.* Phase II Trial Assessing the Ability of Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Second-Look Surgery to Eliminate Measurable Disease for Nongerminomatous Germ Cell Tumors: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol.*, 2015, 33:2464.
12. Haas-Kogan DA., Missett BT., Wara WM., *et al.* Radiation therapy for intracranial germ cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 2003, 56:511.
13. Hoffman HJ., Otsubo H., Hendrick EB. *et al.* Intracranial germ-cell tumors in children. *J Neurosurg.*, 1991, 74:545.
14. Jensen AW., Laack NN., Buckner JC. *et al.* Long-term follow-up of dose-adapted and reduced-field radiotherapy with or without chemotherapy for central nervous system germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 2010, 77:1449.
15. Kanamori M., Takami H., Yamaguchi S. *et al.* So-called bifocal tumors with diabetes insipidus and negative tumor markers: are they all germinoma? *Neuro Oncol.*, 2021, 23:295.
16. Kellie SJ., Boyce H., Dunkel LJ. *et al.* Intensive cisplatin and cyclophosphamide-based chemotherapy without radiotherapy for intracranial germinomas: failure of a primary chemotherapy approach. *Pediatr Blood Cancer*, 2004, 43:126.
17. Kilday JP., Laughlin S., Urbach S. *et al.* Diabetes insipidus in pediatric germinomas of the suprasellar region: characteristic features and significance of the pituitary bright spot. *J Neurooncol.*, 2015, 121 (1): 167-75.
18. Kim DI., Yoon PH., Ryu YH. *et al.* MRI of germinomas arising from the basal ganglia and thalamus. *Neuroradiology*, 1998, 40:507.
19. Lee JW., Lim DH., Sung KW. *et al.* Induction Chemotherapy Reduces Radiation Therapy Dose and Volume in the Treatment of Intracranial Germinoma: Results of the SMC-G13 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 2020, 108:649.
20. Liang L., Korogi Y., Sugahara T. *et al.* MRI of intracranial germ-cell tumours. *Neuroradiology*, 2002, 44:382.
21. Matsutani M., Japanese Pediatric Brain Tumor Study Group. Combined chemotherapy and radiation therapy for CNS germ cell tumors--the Japanese experience. *J Neurooncol.*, 2001, 54:311.
22. Matsutani M. Treatment of intracranial germ cell tumors: the second phase II study of Japanese GCT Study Group. *J Neurooncol.*, 2008, 10:420.
23. Ogino H., Shibamoto Y., Takanaka T. *et al.* CNS germinoma with elevated serum human chorionic gonadotropin level: clinical characteristics and treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 2005, 62:803.
24. Ogiwara H., Tsutsumi Y., Matsuoka K., *et al.* Apparent diffusion coefficient of intracranial germ cell tumors. *J Neurooncol.*, 2015, 121:565.
25. Ostrom QT., Gittleman H., Liao P. *et al.* CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014. *Neuro Oncol.*, 2017, 19 (suppl_5): v1-v88.
26. Packer RJ., Cohen BH., Cooney K. Intracranial germ cell tumors. *Oncologist*, 2000, 5:312.
27. Robertson PL., Jakacki R., Hukin J. *et al.* Multimodality therapy for CNS mixed malignant germ cell tumors (MMGCT): results of a phase II multi-institutional study. *J Neurooncol.*, 2014, 118:93.
28. Rogers SJ., Mosleh-Shirazi MA., Saran FH. Radiotherapy of localised intracranial germinoma: time to sever historical ties? *Lancet Oncol.*, 2005, 6:509.

29. *Rosenblum MK., Nakazato Y., Matsutani M.* CNS germ cell tumors. In: WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, 3rd ed, Louis D., Ohgaki H., Wiestler O., Cavenee WK. (Eds), WHO Publication Center, Albany, NY, 2007, p.197.
30. *Sawamura Y., de Tribolet N., Ishii N., Abe H.* Management of primary intracranial germinomas: diagnostic surgery or radical resection? *J Neurosurg.*, 1997, 87:262.
31. *Shikama N., Ogawa K., Tanaka S. et al.* Lack of benefit of spinal irradiation in the primary treatment of intracranial germinoma: a multiinstitutional, retrospective review of 180 patients. *Cancer*, 2005, 104:126.
32. *Souweidane MM., Krieger MD., Weiner HL., Finlay JL.* Surgical management of primary central nervous system germ cell tumors: proceedings from the Second International Symposium on Central Nervous System Germ Cell Tumors. *J Neurosurg Pediatr.*, 2010, 6:125.
33. *Wang L., Yamaguchi S., Burstein MD. et al.* Novel somatic and germline mutations in intracranial germ cell tumours. *Nature*, 2014, 511:241.

ՀՏԴ 616-036.22

DOI:10.54503/0514-7484-2022-61.1-65

Համաճարակաբանական հսկողության գործադրման հարցի շուրջ

Ա.Ռ.Պապոյան, Ա.Վ.Վանյան, Լ.Մ.Ավետիսյան, Ն.Գ.Բակունց,
Գ.Գ.Մելիք-Անդրեասյան

*Առողջապահության նախարարության «Հիվանդությունների վերահսկման և
կանխարգելման ազգային կենտրոն» ՊՈԱԿ
0025, Երևան, Մխիթար Հերացի, 12*

*Բանալի բառեր. համաճարակաբանություն, հսկողություն, համակարգ, հան-
րային առողջություն*

Հանրային առողջության պահպանմանն ու բարելավմանն ուղղված ծրագրերին և միջոցառումներին աջակցելու նպատակով հանրային առողջապահական կազմակերպությունների կողմից իրականացվում է բնակչության առողջության և դրա բաղադրիչների դիտարկում՝ «համաճարակաբանական հսկողության» գործադրմամբ: Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպությունը, ինչպես նաև այլ հանրային առողջապահական կազմակերպություններ, «համաճարակաբանական հսկողությունը» բնութագրում են որպես հանրային առողջապահական ծրագրերի պլանավորման, իրականացման և գնահատման նպատակով հանրային առողջությանը վերաբերող թիրախավորված տվյալների շարունակական, համակարգված հավաքագրում, վերլուծություն և մեկնաբանություն [26]:

Համաճարակաբանական հսկողություն հնարավոր է իրականացնել ամենատարբեր առողջական վիճակների, մասնավորապես հիվանդության, վնասվածքի, հաշմանդամության, ռիսկի գործոնների և այլնի նկատմամբ: Հաճախ համաճարակաբանական հսկողությունն իրականացվում է առողջության կոնկրետ վիճակի փոփոխությունը ժամանակի և տարածության մեջ դիտարկելու նպատակով: Այնուամենայնիվ, հանրային առողջապահական կազմակերպությունները համաճարակաբանական հսկողության միջոցով կարող են միաժամանակ դիտարկել առողջական տարբեր [18], ինչպես նոր (ամենավաղ և արդիական օրինակը՝ կորոնավիրուսային հիվանդությունը), այնպես էլ արդեն իսկ հայտնի վիճակները [11]: Համաճարակաբանական

հսկողության միջոցով հնարավոր է դիտարկել հանրային առողջության կոնկրետ վիճակի առաջացման նախադրյալները և ռիսկերը [25], զարգացման տարբեր փուլերը՝ սկսած անախտանշան փուլից մինչև վերջնականը [4,6,23], ինչպես նաև կոնկրետ դրսևորումներն ու ուրույն հատկանիշները: Համաճարակաբանական հսկողության միջոցով հավաքագրվող տվյալները հանրային առողջապահական կազմակերպությունների կողմից կարող են օգտագործվել առողջական տարբեր վիճակները կամ ռիսկի խմբերը հայտնաբերելու, բնկումները, կլաստերները, նորահայտ հիվանդությունները [1], առողջական վիճակի փոփոխությունները [13], լրացուցիչ հետազոտություններ պահանջող խնդիրները բացահայտելու [14], ինչպես նաև հանրային առողջապահական ծրագրերը, ծառայությունները և քաղաքականությունը մշակելու ու գնահատելու նպատակով [9]:

Համաճարակաբանական հսկողությունը կառավարվում է պետական կամ միջազգային կազմակերպությունների կողմից, որոնք պատասխանատու են կոնկրետ աշխարհագրական սահմաններում, ինչպես ամբողջ աշխարհում, այնպես էլ տարբեր տարածաշրջաններում, երկրներում, վարչական միավորներում գտնվող բնակչության առողջության պահպանման և խթանման համար: Այսպիսի համաճարակաբանական հսկողությունը ներառում է հանրային առողջությանը վերաբերող տվյալների շարունակական հավաքագրման, կառավարման, վերլուծության, մեկնաբանման, տարածման և կիրառման գործառույթներ: Նշված գործառույթների և վերջիններիս իրականացման մեջ ներգրավված կազմակերպությունների ամբողջությունը սահմանվում է որպես «համաճարակաբանական հսկողության համակարգ»:

Համաճարակաբանական հսկողության համակարգը չի սահմանափակվում միայն հանրային առողջապահական կազմակերպություններով [19]:

Համաճարակաբանական հսկողությունը կոչված է ժամանակին համապատասխան տեղեկատվություն տրամադրելու հանրային առողջապահական կազմակերպություններին: Տեղեկատվությունն անհրաժեշտ է հիվանդությունների, վնասվածքների, հաշմանդամության և վաղաժամ մահվան դեպքերի կանխարգելմանն ուղղված հանրային առողջապահական ծրագրերի մշակման, գործարկման և գնահատման համար: Համաճարակաբանական հսկողությունն ունենում է հստակ ձևավորված նպատակ և բավարարում է հանրային առողջապահական ծրագրերի կարիքները: Հաջողված համաճարակաբանական հսկողության ոսկե կանոնն է՝ «Հավաքե՛ք միայն այն տվյալները, որոնք պատրաստվում եք օգտագործել»:

Համաճարակաբանական հսկողության միջոցով առողջական տարբեր վիճակների հայտնաբերումը կարող է առաջացնել հանրային առողջապահական կազմակերպությունների պատասխան արձագանք, օրինակ՝ բժշկական օգնություն, կանխարգելիչ միջոցառումներ, իմունականիսարգելում, կոնտակտավորների կարանտին և այլն [24]:

Իրականացվող հանրային առողջապահական ծրագրերին աջակցությունը դրսևորվում է նաև բոնկումների կամ կլաստերների վաղ հայտնաբերմամբ, վերջիններիս առաջացման պատճառների ու աղբյուրների որոշմամբ: Այս ամենն իրենց հերթին ստեղծում են բավարար հիմնավորված հիմք՝ տարբեր հանրային առողջապահական միջոցառումներ իրականացնելու համար, մասնավորապես իմունականիսարգելման և հանրային առողջության խթանման արշավներ, սքրինինգ և բժշկական օգնություն, ինչպես նաև շրջակա միջավայրի վնասակար գործոնների մեղմմանն ու վերացմանն ուղղված ծրագրեր: Բոնկումներին և կլաստերներին արձագանքումը ներառում է իրադարձության շրջանակի շարունակական դիտարկում, իրականացված կանխարգելիչ միջոցառումների արդյունավետության գնահատում և փաստաթղթավորում, որոնց բաղկացուցիչ մասն են կազմում համաճարակաբանական հսկողության տվյալները:

Անհայտ ծագումնաբանության նորահայտ հիվանդությունների նկատմամբ համաճարակաբանական հսկողության իրականացումը կարող է տեղեկատվություն տրամադրել նախնական միջամտությունների վերաբերյալ, ինչպես նաև օժանդակել հանրային առողջապահական ծրագրերի մշակմանը և գնահատմանը, եթե նույնիսկ հանրային առողջապահական կազմակերպությունների կողմից պատասխան արձագանք չի տրվում յուրաքանչյուր դեպքին կամ բռնկմանը: Այսպիսով, 20-րդ դարի 80-ական թվականների սկզբին ձեռքբերովի իմունային անբավարարության համախտանիշի (ՁԻԱՀ) նկատմամբ իրականացված համաճարակաբանական հսկողությունը տեղեկատվություն տրամադրեց վարակի փոխանցման եղանակի և ռիսկի խմբերի վերաբերյալ: Տեղեկատվությունը հնարավորություն ընձեռեց մշակելու մարդու իմունային անբավարարության վիրուսի (ՄԻԱՎ) կանխարգելմանն ուղղված ծրագրեր, նույնիսկ նախքան ՄԻԱՎ-ը՝ որպես ՁԻԱՀ-ի պատճառագիտական գործոն ճանաչվելը: Հետագայում համաճարակաբանական հսկողության միջոցով ստացված տվյալներն օգտագործվեցին ՄԻԱՎ/ՁԻԱՀ-ի կանխարգելմանն ուղղված ծրագրերի գնահատման համար [5]:

Հիվանդությունների կանխարգելման և դիտարկման նպատակով հանրային առողջապահական կազմակերպություններին անհրաժեշտ է տեղեկատվություն հիվանդության բնական ընթացքի, ռիսկի գոր-

ծոնների, ախտաբանական ֆիզիոլոգիայի, բուժական և կանխարգելիչ միջամտությունների վերաբերյալ: Այդպիսի տեղեկատվության աղբյուր են կլինիկական, համաճարակաբանական և լաբորատոր հետազոտությունների արդյունքներն ամփոփող բազաները:

Համաճարակաբանական հսկողությունը միշտ չէ, որ պահանջում է դիտարկվող հիվանդության վերաբերյալ ամբողջական տեղեկատվություն: Այսպես օրինակ՝ ծախսարդյունավետ է դիտարկել առանձին հիվանդությամբ հոսպիտալացված պացիենտներին որոշակի բժշկական օգնություն և սպասարկում իրականացնող կազմակերպություններում, այլ ոչ թե բոլոր: Այս ամենն առանձին հիվանդության արձանագրված և հոսպիտալացված դեպքերի վերաբերյալ ողջամիտ տեղեկատվության հիման վրա հնարավորություն է ընձեռում գնահատելու հիվանդության բեռը:

Համաճարակաբանական հսկողության համակարգերը բնորոշվում են որոշակի հատկանիշներով: Համակարգի որոշ հատկանիշների բարելավումը կարող է այլ հատկանիշների վատթարացման պատճառ հանդիսանալ: Այսպիսով, համաճարակաբանական հսկողության համակարգի հաջողությունը կախված է առանձին հատկանիշների հավասարակշռությունից: Համաճարակաբանական հսկողության համակարգի հատկանիշները նկարագրվել են ԱՄՆ-ի Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման կենտրոնների կողմից մշակված «Համաճարակաբանական հսկողության համակարգերի գնահատման վերանայված» ուղեցույցում [15] և ներկայացվում են ստորև:

Զգայունություն. բնութագրում է, թե որքանով է համաճարակաբանական հսկողության համակարգն արտացոլում բոլոր թիրախավորված իրադարձությունները: Թիրախավորված իրադարձություններ կարող են հանդիսանալ ինչպես հիվանդության դեպքերը, այնպես էլ բռնկումները, կլաստերներն ու մարդու վարքագծային գործոնները: Իրադարձության ազդեցության ողջամիտ գնահատման համար անհրաժեշտ է զգայունության բարձր մակարդակ կամ բավարար տեղեկատվություն:

Անժամանակավրեպություն. բնութագրում է, թե որքան արագ է տեղեկատվությունը հաղորդվում համաճարակաբանական հսկողության համակարգում: Անժամանակավրեպ տեղեկատվության առկայության անհրաժեշտությունը որոշվում է հանրային առողջապահական իրադարձության հրատապությամբ և առկա կամ պլանավորված միջամտության տեսակով: Անժամանակավրեպությունն իր ուրույն նշանակությունն ունի ինչպես վարակիչ, այնպես էլ ոչ վարակիչ հիվանդությունների նկատմամբ իրականացվող համաճարակաբանական հսկողության համակարգերում:

Կանխատեսման դրական արժեք. բնութագրում է իրական իրադարձությունների մասնաբաժինը բոլորի մեջ, որոնց նկատմամբ իրականացվում է համաճարակաբանական հսկողություն:

Ներկայացուցչականություն. բնութագրում է, թե որքանով են համաճարակաբանական հսկողության համակարգի միջոցով հայտնաբերված իրադարձություններն արտացոլում թիրախային բնակչության շրջանում դիտարկվող իրադարձությունները՝ վերջիններիս ներկայացվող բնութագրերին համապատասխան:

Տվյալների որակ. նեղ իմաստով բնութագրում է արձանագրված իրադարձություններին, տարբեր հարցումներին և տեղեկատվական համակարգերին վերաբերող տեղեկատվության ճշգրտությունը և ամբողջականությունը: Այնուամենայնիվ, լայն իմաստով տվյալների որակի մակարդակը որոշվում է համաճարակաբանական հսկողության համակարգի անժամանակավրեպությամբ, զգայունությամբ, կանխատեսման դրական արժեքով և ներկայացուցչականությամբ, ինչպես նաև տվյալների համապատասխանությամբ այն նպատակներին, որոնց համար հավաքագրվում են:

Պարզություն. բնորոշում է համաճարակաբանական հսկողության համակարգի ընթացակարգերի կառուցվածքը և դյուրինությունը:

Ճկունություն. բնութագրում է համաճարակաբանական հսկողության համակարգի հարմարվողականությունը փոփոխվող տեղեկատվական կարիքներին:

Ընդունելիություն. բնութագրում է համաճարակաբանական հսկողության համակարգում անհատների ու կազմակերպությունների մասնակցության պատրաստակամությունը:

Համաճարակաբանական հսկողության համակարգի լրացուցիչ հատկանիշ է տվյալների համատեղելիությունը, որը բնութագրում է իրադարձությունների վերաբերյալ տարբեր աղբյուրներից ստացված տեղեկատվությունները համեմատելու և համակցելու հնարավորությունը: Համաճարակաբանական հսկողության համակարգում տեղեկատվության հավաքագրման և փոխանցման ձևաչափերն ու չափորոշիչները պետք է համապատասխանեն առողջապահական տեղեկատվական համակարգերի պահանջներին: Տեղեկատվությունը պետք է անխոչընդոտ փոխանցվի շահագրգիռ կողմերին, ինչպես նաև տարածվի ազգային և տարածաշրջանային մակարդակներում [21]:

Նկարագրված հատկանիշները միասին վերցրած ունեն առանձնահատուկ ազդեցություն համաճարակաբանական հսկողության համակարգի արդյունավետության վրա: Հատկանիշների օպտիմալացմանն ուղղված ջանքերը ևս իրենց ուրույն ազդեցությունն ունեն

համակարգի գործարկման ու պահպանման նպատակով անհրաժեշտ ռեսուրսների վրա:

Համաճարակաբանական հսկողության համակարգի հատկանիշների հավասարակշռությունը կարևոր է ինչպես առանձին իրադարձությունների, այնպես էլ բռնկումների և համաճարակների վաղ հայտնաբերման և բնութագրման տեսանկյունից: Այսպես օրինակ՝ վիճակագրական շեմը կարող է իջեցվել՝ համաճարակները ժամանակին ու ամբողջական և ժամանակի ընթացքում դրանց բնութագրերի փոփոխությունները հայտնաբերելու, զգայունության մակարդակը բարձրացնելու նպատակով: Նման փոփոխությունները հավանաբար կբերեն կանխատեսման դրական արժեքի ավելի ցածր մակարդակի և ավելի հաճախակի կեղծ ահազանգերի: Զգայունությունը, անժամանակավրեպությունը և կանխատեսման դրական արժեքը գտնվում են միմյանցից բաժանման և զսպման մեխանիզմում, քանի որ տեղեկատվությունը մշակվում և վերլուծվում է հանրային առողջապահական ծրագրերի պլանավորման ու գնահատման նպատակով: Հանրային առողջապահական ծրագրերը հաճախ օգտագործում են համաճարակաբանական հսկողության տարբեր մոտեցումների համադրությունը:

Համաճարակաբանական հսկողության համակարգի աշխատանքը պահանջում է ռեսուրսներ, և ինչպես հիվանդությունների կանխարգելման և դիտարկման ծրագրերի բոլոր բաղադրիչները, այն ևս պետք է պարբերաբար գնահատվի: Համաճարակաբանական հսկողության համակարգում իրականացվող ներդրումներն անհրաժեշտ է գնահատել՝ ելնելով հանրային առողջության պահպանման, հիվանդությունների, հաշմանդամության և վաղաժամ մահվան դեպքերի կանխարգելմանն ուղղված ծրագրերի արդյունավետության տեսանկյունից: Համաճարակաբանական հսկողության համակարգերի գնահատման ուղեցույցները և դրանց շրջանակները հրապարակվել են մի շարք հանրային առողջապահական կազմակերպությունների կողմից, իսկ 2015 թվականին հրատարակվել է այդ ուղեցույցների համակարգված վերանայումը [3]: Համաճարակաբանական հսկողության համակարգի գնահատման ուղեցույցներ հրապարակվել են ԱՄՆ-ի Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման կենտրոնների [15], Կանադայի հանրային առողջության գործակալության [16] և Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման եվրոպական կենտրոնի [10] կողմից: Նմանատիպ ուղեցույցներ հրապարակվել են նաև բռնկումների հայտնաբերման համար [2, 20]:

Համաճարակաբանական հսկողության համակարգի գնահատման տարրերը փոփոխվում են՝ հաշվի առնելով օգտագործվող տեղեկատվության տեսակը և հսկողության համակարգի նպատակները:

Համաճարակաբանական հսկողության համակարգի հատկանիշների հարաբերական կարևորությունը ևս կարող է փոփոխվել՝ ելնելով հսկողության համակարգի նպատակներից [17]: Այսպես օրինակ, դեպքի վրա հիմնված բոտուլիզմի համաճարակաբանական հսկողության համար զգայունությունն ու անժամանակավրեպությունը գերակշռում են կանխատեսման դրական արժեքի նկատմամբ: Բոտուլիզմի իրական դեպքը չհայտնաբերելու բացասական հետևանքներն ավելի քան բավարար են՝ արդարացնելու այն ջանքերը, որոնք ուղղված են հաղորդված բոլոր դեպքերը հետազոտելուն, այդ թվում՝ կեղծ: Ընդհակառակը, ԱՄՆ-ի հյուսիս-արևելքում Լայմի հիվանդության համաճարակաբանական հսկողության համար կանխատեսման դրական արժեքի բարձր մակարդակ է պահանջվում [22], որովհետև իրական դեպքերը կեղծ դեպքերից տարանջատելու համար ծախսվող ժամանակն ավելի արժեքավոր է, քանի որ դեպքերի մեծ մասը հանրային առողջապահական պատասխան չեն պահանջում:

Համաճարակաբանական հսկողության համակարգի գնահատման հրապարակված ուղեցույցները չեն պարունակում հատկանիշներին համապատասխանության քանակական չափորոշիչներ: Այսպես օրինակ, զգայունության և անժամանակավրեպության ինչ մակարդակ է անհրաժեշտ դեպքի վերաբերյալ տեղեկատվության հաղորդման համար: Ենթադրվում է, որ համաճարակաբանական հսկողության համակարգի գնահատում իրականացնողները պետք է որոշեն՝ արդյոք գնահատման արդյունքներն ընդունելի՞նք և բավարար են տեղեկատվական կարիքների համար, և եթե ոչ, ապա ինչպես բարելավեն դրանք: Քանակական չափորոշիչներ կարող են սահմանվել այն կազմակերպությունների կողմից, որոնք ֆինանսավորում կամ որոշումներ են կայացնում հիվանդությունների կանխարգելման և դիտարկման ծրագրերի վերաբերյալ: Կազմակերպությունը, որը ֆինանսավորում է արտակարգ իրավիճակներին պատրաստվածությունը, կարող է հաղորդման ենթակա հիվանդությունների համար սահմանել զգայունության և անժամանակավրեպության չափորոշիչներ:

Հանրային առողջապահական միջամտությունները հիմնված են համաճարակաբանական հսկողության վրա:

Օրինակ, ԱՄՆ-ի Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման կենտրոնների կողմից հրապարակված հոդվածների շարքում 20-րդ դարի և 2001-2010 թվականների ընթացքում հանրային առողջապահության 10 մեծ նվաճման վերաբերյալ բոլոր նվաճումները փաստագրվել են՝ հենվելով համաճարակաբանական հսկողության տվյալների վրա [7,8]:

Ժամանակի ընթացքում համաճարակաբանական հսկողության ընթացակարգերի կատարելագործումը նպաստեց ճիշտ ժամանակին հանրային առողջության վերաբերյալ պատկերացումներ կազմելուն: Այսպիսով, հանրային առողջապահության ոլորտի պաշտոնյաներին և քաղաքականություն մշակողներին փաստագրված տվյալների հիման վրա որոշումներ կայացնելու հնարավորություն ընձեռվեց: Համաճարակաբանական հսկողության նպատակը երևում է լավ ձևավորված հանրային առողջապահական ծրագրերում, այլ ոչ թե սոսկ բնակչության առողջության վերաբերյալ տեղեկատվության հավաքագրման գործընթացում: ԱՄՆ-ի Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման կենտրոնների նախկին տնօրեն Ուիլյամ Ֆոեզը նշում է. «The reason for collecting, analyzing, and disseminating information on a disease is to control that disease. Collection and analysis should not be allowed to consume resources if action does not follow.» [12]:

Հանրային առողջապահական միջոցների թիրախավորված բաշխում իրականացնելու նպատակով անհրաժեշտ տեղեկատվությունը հավաքագրվում է տարբեր ուղիներով: Տեղեկատվության մեծ մասը ստացվում է կլինիկական, լաբորատոր և համաճարակաբանական հետազոտությունների արդյունքներից: Համաճարակաբանական հետազոտությունների շարքում են դասվում կոհորտային, պարագա-վկա (դեպք-ստուգում), երկայնական կոհորտային ուսումնասիրությունները և այլն: Համաճարակաբանական հսկողությունն անդրադառնում է այն հարցերին, որոնք չեն կարող կարգավորվել թվարկված հետազոտությունների միջոցով: Հանրային առողջապահության ոլորտում որոշումներ կայացնելու գործընթացում համաճարակաբանական հսկողությունն ունի իր առանցքային նշանակությունը: Այն դրսևորվում է բնակչության առողջության վերաբերյալ ժամանակին և վստահելի տեղեկատվության տրամադրմամբ:

Այսպիսով, համաճարակաբանությունն ուղղված է հանրային առողջության դիտարկմանը: Հանրային առողջապահական ծրագրերը մշակելու, գործարկելու, գնահատելու և հետագա ուսումնասիրությունն անցկացնելու նպատակով հանրային առողջապահության կազմակերպությունները, կիրառելով համաճարակաբանական մեթոդներ, հավաքագրում են տեղեկատվություն: Հանրային առողջապահական ցանկացած ծրագրի իրականացում պահանջում է և՛ համապատասխան լոկալ տվյալներ ծրագրում քննարկվող առողջական վիճակի մասին, և՛ կլինիկական, համաճարակաբանական և լաբորատոր հետազոտություններից ստացված պաշտոնական տվյալներ: Առողջական տարբեր վիճակների փոփոխություններին, բնակչությանը տրամադրվող առողջապահական ծառայությունների փաստաթղթա-

վորմանը, բժշկական և հանրային առողջապահական ծառայությունների ֆինանսավորմանը, առողջապահական կարիքների սպասարկմանը և հասանելի տեխնոլոգիաներին արձագանքելով՝ համաճարակաբանական հսկողությունը դառնում է շարժընթաց (դինամիկ): Կարևոր է նաև առողջապահական անձնակազմի՝ համապատասխան տվյալներով աշխատելու կարողությունների կատարելագործումը՝ տվյալների հավաքագրում, մշակում, փոխանցում, կառավարում և վերլուծություն: Համաճարակաբանական հսկողության մեթոդները, կոնկրետ ծրագրերի իրականացումից բացի, կարող են կիրառվել նաև կանխարգելիչ միջամտությունների իրականացման համար բնակչության համապատասխան ենթախմբեր թիրախավորելու և բնակչության շրջանում նման միջամտությունների հասանելիությունն ու արդյունավետությունը գնահատելու համար: Վերլուծական հաշվետվություններ կազմելիս, հիմք հանդիսացող տվյալների իսկության հարցում համոզված լինելու և դրանցով արտացոլվող իրական վիճակը ճիշտ պատկերացնելու համար, համաճարակաբանական հսկողության տվյալների վերլուծություն իրականացնող մասնագետները պետք է հստակ տիրապետեն տվյալների ձևավորման և հավաքագրման գործընթացներին:

Ընդունված է 31.01.22

К вопросу внедрения эпидемиологического надзора

**А.Р.Папоян, А.В.Ванян, Л.М.Аветисян, Н.Г.Бакунц,
Г.Г.Мелик-Андреасян**

В обзоре представлена характеристика эпидемиологического надзора и системы эпидемиологического надзора, в том числе ее признаки и подходы к оценке. Показана роль и область применения эпидемиологического надзора в решении проблем общественного здоровья.

On the Introduction of Epidemiological Surveillance

**A. R. Papoyan, A. V. Vanyan, L. M. Avetisyan, N. G. Bakunts,
G. G. Melik-Andreasyan**

The review presents the characteristics of epidemiological surveillance and the system of epidemiological surveillance, including its features and assessment approaches. The role and scope of epidemiological surveillance in solving public health problems is shown.

Գրականություն

1. *Buckeridge D.* Outbreak detection through automated surveillance: a review of the determinants of detection. *J Biomed Inform.*, 2007, 40(4):370-379.
2. *Buehler JW., Hopkins RS., Overhage JM., Sosin DM., Tong V.* CDC Working Group. Framework for evaluating public health surveillance systems for early detection of outbreaks: recommendations from the CDC Working Group. *MMWR Recomm Rep.*, 2004, 53(RR-5):1-11.
3. *Calba C., Goutard FL., Hoinville L. et al.* Surveillance systems evaluation: a systematic review of the existing approaches. *BMC Public Health*, 2015, 15:448.
4. Canadian Cancer Statistics Advisory Committee. *Cervical Cancer*. Canadian Cancer Statistics, 2018, Toronto, ON: Canadian Cancer Society, 2018.
5. Centers for Disease Control (CDC). A cluster of Kaposi's sarcoma and Pneumocystis carinii pneumonia among homosexual male residents of Los Angeles and Orange Counties, California. *MMWR Morb Mort Wkly Rep.*, 1982, 31(23):305-307.
6. Centers for Disease Control and Prevention. *Pap Tests*. Maryland, MD: National Center for Health Statistics Fast Stats, 2017.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ten great public health achievements—United States, 1900-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 1999, 48(12):241-243.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Ten great public health achievements—United States, 2001-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 2011, 60(24):814-818.
9. *Cohn AC., MacNeil JR., Harrison LH. et al.* Changes in Neisseria meningitidis disease epidemiology in the United States, 1998-2007: implications for prevention of meningococcal disease. *Clin Infect Dis.*, 2010, 50(2):184-191.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. *Data Quality Monitoring and Surveillance System Evaluation – A Handbook of Methods and Applications*. Stockholm: ECDC, 2014.
11. Florida Department of Health. *Florida Influenza Surveillance Reports*, 2019.
12. Foege WH, Hogan RC, Newton LH. Surveillance projects for selected diseases. *Int J Epidemiol.*, 1976, 5(1):29-37.
13. Frieden TR; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC health disparities and inequalities report – United States, 2013. Foreword. *MMWR Suppl.*, 2013, 62(suppl 3):1-2.
14. *Friedman-Kien AE, Laubenstein L, Marmor M, et al.* Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men—New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 1981, 30(25):305-308.
15. *German RR, Lee LM, Horan JM, et al.* Guidelines Working Group Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the Guidelines Working Group. *MMWR Recomm Rep.*, 2001, 50(RR-13):1-35, quiz CE1-7.
16. Health Surveillance Coordinating Committee; Health Canada. *Framework and Tools for Evaluating Health Surveillance Systems*. Ottawa, ON: Health Canada, 2004.
17. *Hopkins RS.* Design and operation of local and state infectious disease surveillance systems. *J Public Health Management Pract.*, 2005, 11(3):184-190.
18. *James SL., Abate D., Abate KH. et al.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study, 2017, *Lancet*, 2018, 392(10159):1789-1858.
19. *Kimble LE., Massoud MR., Heiby J.* Using quality improvement to address hospital-acquired infections and antimicrobial resistance. *AMR Control*, 2019, *Overcoming Global Antimicrobial Resistance*, 2017.
20. *Klaucke DN., Buehler JW., Thacker SB., Parrish RG., Trowbridge FL.* Guidelines for evaluating surveillance systems. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 1988, 6(S-5):1-18.

-
21. *Krishnamurthy R, Conde JM.* Art and science of interoperability to create connections. In: McNabb S, Conde M, Ferland L, eds. *Transforming Public Health Surveillance*. Amman, Jordan: Elsevier Health Sciences; 2016:267-275.
 22. *Lukacik G, White J, Noonan-Toly C, DiDonato C, Backenson PB.* Lyme disease surveillance using sampling estimation: evaluation of an alternative methodology in New York state. *Zoonoses Public Health*. 2018;65(2):260-265.
 23. New Mexico Department of Health. *New Mexico Substance Abuse Epidemiology Profile*. 2016.
 24. Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. *Infectious Diseases Protocol*. 2018.
 25. *Pickens CM, Pierannunzi C, Garvin W, Town M.* Surveillance for certain health behaviors and conditions among states and selected local areas – behavioral risk factor surveillance system, United States, 2015. *MMWR Surveill Summ*. 2018;67(9):1-90.
 26. World Health Organization. *Communicable Disease Surveillance and Response Systems*. Geneva, Switzerland: Monitoring and Evaluation; 2006.

ՀՏԴ 616.5-002-02:616.97

DOI:10.54503/0514-7484-2022-61.1-76

Միկրոբիոմի դերը կորյակային հիվանդության ախտաձագման մեջ

Ա.Պ. Թոփչյան, Ա.Ա. Քեշիշյան, Խ.Մ. Խաչիկյան

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

Բանալի բառեր. միկրոբիոմ, միկրոբիոտա, *Cutibacterium acnes*, *Cutibacterium granulosum*, *Malassezia limitata*, *Malassezia globosa*

Բնորոշումը

Միկրոբիոմի դերը կորյակային հիվանդության ախտաձագման մեջ դժվար է գերազնահատել: Միկրոբիոտան մաշկի մանրէների ամբողջականությունն է, որը սիմբիոզի մեջ է մեր օրգանիզմի հետ: Միկրոբիոմը միկրոբիոտայի գեների ամբողջականությունն է: Մարդու մաշկին բնակվում են միկրոօրգանիզմների 19 տիպ (ֆիլ) և 205 սեռ: Հիմնական տիպերն են՝ *Actinobacteris*, *Firmicutes*, *Proteobacterias*, *Bacteroides*: Հիմնական սեռերն են՝ *Staphylococcus*, *Propionbacterium*, *Corynebacterium*, *Micrococcus*, *Streptococcus*, *Acinetobacterium*, *Pseudomonomas* [3]:

Մաշկի տարբեր հատվածներում տարբեր մանրէներ են սիմբիոզում: Դեմքի մաշկին ապրում է *Propionbacterium acnes*-ը, որը 2016-ին վերանվանվեց *Cutibacterium acnes* (հայտնի է 1896-ից, այդ անվամբ հանդես է գալիս 1940-ից):

Առողջ անձանց դեմքի մաշկի մակերեսի միկրոբիոտայի հիմնական մանրէն *Staphylococcus epidermidis*-ն է, իսկ մաշկի պիլոսերացիոն համակարգի միկրոբիոտայի 90%-ը *Cutibacterium acnes*-ն է [3]:

Cutibacterium acnes-ի տիպերն են (*Phylum*) *Cutibacterium acnes subsp. acne*-ն, *Cutibacterium acnes subsp. defendens*-ը, *Cutibacterium acnes subsp. elongatum*-ը [3]:

Cutibacterium acnes-ի ենթատիպերն են I-A1-ը (համահարաբերակցվում է հանգուցիկաթարախաբշտիկային ակնեի հետ), I-A2-ը (համահարաբերակցվում է ակնեի ծանր տեսակների հետ), I-B1-ը (հավաստի համահարաբերակցություն չի արձանագրվել), I-B2-ը (համա-

հարաբերակցվում է ակնեի թեթև ընթացքի հետ), I-B3-ը (համահարաբերակցվում է ծանր ակնեի թեթև ընթացքի հետ), I-C1-ը (հավաստի համահարաբերակցություն չի արձանագրվել), [3]:

Կորյակային հիվանդությամբ հիվանդների ղեմքի մաշկի միկրոբիոտան առողջ անձանց համեմատ

Առողջ մարդկանց �ղեմքի մաշկի միկրոբիոտայի համեմատ ԿՀ-ով տառապող անձանց �ղեմքի մաշկի միկրոբիոտայում գերակշռում է *Cutibacterium acnes*-ի (մանրէների թագավորության *Actinobacteria* տիպի *Actinomycetales* դասի *Propionibacteriaceae* ընտանիքի *Cutibacterium* սեռի *Cutibacterium acnes* գրամդրական մանրէների տեսակ) քանակը (անջատվում են հաճախ ոչ միայն մաշկից, այլև ստամոքսաաղիքային ուղուց), *Cutibacterium granulosum*-ի քանակը (անջատվում են հաճախ ոչ միայն մաշկից, այլև ստամոքսաաղիքային ուղուց), *Staphylococcus epidermidis*-ի (*Staphylococcus* սեռի գրամդրական մանրէների տիպ) քանակը, *Proteobacteria*-ների (մանրէների թագավորության գրամբացասական մանրէների տիպ) քանակը, *Firmicutes*-ների (մանրէների թագավորության *Terrabacteria* դասի գերազանցապես գրամդրական մանրէների տիպ) քանակը, *Actinobacterium*-ների (մանրէների թագավորության *Terrabacteria* դասի գրամդրական մանրէների տիպ) քանակը, *Streptococcus*-ների քանակը, *Malassezia species*-ի (սնկերի թագավորություն) քանակը [3]:

***Cutibacterium acnes*-ի դերը կորյակային հիվանդության ախտաձագման մեջ**

Կորյակային հիվանդության ախտաձագման մեջ *Cutibacterium acnes*-ի դերը հանգում է պորֆիրինների, հիալուրոնատ-լիազայի (մանրէային հիալուրոնիդազա) արտադրության, մանրէների կենսաթաղանթի ստեղծման, դիացիլ-գլիցերոլ-ացիլտրանսֆերազա ֆերմենտի ակտիվության խթանման և այլն [5-7, 11,12]:

Cutibacterium acnes-ը արտադրում է պորֆիրիններ, որոնք հանգեցնում են թթվածնային պայթյունի (ԱՄՃ-ների ազդեցությամբ սինգլետային թթվածնի արտադրություն), ցիտոտոքսիկ նյութերի (պրոբոբոքային լիպիդներ, սկվալենի գերօքսիդ և այլն) քանակի ավելացման, ԻԼ-8-ի և պրոստագլանդին E2-ի արտադրության խթանման (կերատինոցիտների միջոցով) և այդպիսով բորբոքային գործընթացի ակտիվացման [12]:

Բացի դրանից, *Cutibacterium acnes*-ը արտադրում է հիալուրոնատ-լիազա, որը քայքայում է հիալուրոնաթթուն՝ էքստրացելյուլյար մատրիքսը դարձյալ հանգեցնելով պրոբոբոբոբային հետևանքների [12]:

Cutibacterium acnes-ը ճարպամագային ֆոլիկուլներում ստեղծում է մանրէների կենսաթաղանթ, որը պահպանում է մանրէները հակաբիոտիկների ազդեցությունից, ինքնուրույն պրոբոբոբոբային ազդեցության նյութեր է սինթեզում: Արդյունքում կերատինոցիտների ադիեզիան և ֆոլիկուլային հիպերկերատոզը դառնում են անվերադարձելի, իսկ ԿՀ-ի բուժումը՝ բեկանելի [6, 7, 11]:

Cutibacterium acnes-ը խթանում է դիագիլ-գլիցերոլ-ացիլտրանսֆերազա ֆերմենտի ակտիվությունը, որն էլ ավելի է վատթարացնում անդրոգեն-կախյալ սեբորեայի առկա վիճակը (ճարպարտադրության խթանում), [11]:

Cutibacterium acnes-ի պրոբոբոբոբային ազդեցությունն ապահովվում է նաև հետևյալ մեխանիզմներով՝

- կապվում է կերատինոցիտների TLR-2 և TLR-4 ընկալիչների հետ, կերատինոցիտներում ակտիվանում են MAPK և NF-kB ազդանշանային ճանապարհները, ԻԼ-1-ը, ԻԼ-6-ը, ԻԼ-8-ը, a-Ունգ-ն, GM-CSF-ն, b-դեֆենզին-2-ը, մատրիքսային մետալոպրոտեինազաները,
- սեբոցիտներում ակտիվանում են MAPK և NF-kB ազդանշանային ճանապարհները, ակտիվանում են ԻԼ-1-ը, ԻԼ-6-ը, ԻԼ-8-ը, a-Ունգ-ն, մատրիքսային մետալոպրոտեինազաները,
- մոնոցիտներում ակտիվանում են կասպազա-1 և NF-kB ճանապարհները, արտադրվում են ԻԼ-1b-ը, ԻԼ-6-ը, ԻԼ-8-ը,
- ակտիվանում են CD4+T-լիմֆոցիտները, որոնք տրանսֆորմացվում են T1-լիմֆոցիտների և T17-լիմֆոցիտների, որոնք արտադրում են T17-ԻԼներ և a-Ունգ-ն [5]:

***Cutibacterium granulosum*-ի դերը կորյակային հիվանդության դեպքում**

Կորյակային հիվանդության ախտաձագման մեջ կարևոր դեր ունի նաև *Cutibacterium granulosum*-ը, որը հաճախ է անջատվում կոմբոններում և հանգույցիկներում:

Այն ֆերմենտների արտադրության տեսակետից (լիպազաներ), որոնք քայքայում են տրիգլիցերիդները, *Cutibacterium granulosum*-ը գերազանցում է *Cutibacterium acnes*-ին: Առաջանում են բազմաթիվ ազատ ճարպաթթուներ, որոնք փոխազդում են սկվալենի հետ՝ ուժգնացնելով կոմբոնոգենեզը [1]:

Cutibacterium granulosum-ը, ի տարբերություն *Cutibacterium acnes*-ի, օժտված չէ այլ ախտածին գործոններով:

***Staphylococcus epidermidis*-ի և *cutibacterium acnes*-ի անտագոնիզմը**

Staphylococcus epidermidis-ը և *Cutibacterium acnes*-ը ապրում են միասին և անջատվում են թե՛ առողջ մաշկի և թե՛ ԿՀ-ով տառապող անձանց շրջանում:

Cutibacterium acnes-ի դերը ԿՀ-ի զարգացման մեջ ուսումնասիրված է, սակայն *Staphylococcus epidermidis*-ի դերը և նրանց ու այլ հարուցիչների միջև պոտենցիալ մանրէային փոխազդեցությունները մաշկի միկրոբիոտայում՝ ոչ:

Հայտնի են այդուամենայնիվ այս երկու մանրէների փոխազդեցության որոշ հակամարտ դրվագներ: Մասնավորապես *Staphylococcus epidermidis*-ը արտադրում է սաթաթթու (ճնշում է *Cutibacterium acnes*-ի աճը), պոլիմորֆ տոքսիններ (ճնշում են *Cutibacterium acnes*-ի աճը), գեներացնում է ստաֆիլակոկային լիպոտեյխոյաթթու, որը հակաբորբոքային ակտիվություն է ցուցաբերում (կերատինոցիտների TLR-2 ընկալիչների արտահայտչականության թուլացման և miR-143-ի արտահայտչականության ուժգնացման ճանապարհով), [2]:

Քթի լորձաթաղանթի գաղութացումը *Staphylococcus aureus*-ով կորյակային հիվանդության դեպքում

Բազմաթիվ հետազոտություններում ցույց է տրված, որ, բացի *Cutibacterium acnes*-ից և *Staphylococcus epidermidis*-ից, ԿՀ-ի դեպքում մաշկը, ինչպես նաև լորձաթաղանթները գաղութացվում են նաև *Staphylococcus aureus*-ով: Ապացուցված է նաև, որ տետրացիկլինի շարքի պատրաստուկներով բուժելու դեպքում այդ գաղութացումը նվազում է, իսկ իզոտրետինոլինի կիրառման դեպքում՝ ուժգնանում [1]:

Հետազոտողների մի խումբ հայտնաբերել է, որ ԿՀ-ով հիվանդների 21,7%-ի շրջանում քթանցքները գաղութացված են *Staphylococcus aureus*-ով, որոնց մեծ մասը կայուն է տետրացիկլինի շարքի հակաբիոտիկների հանդեպ [8]:

Հետազոտողների մեկ այլ խումբ հայտնաբերել է, որ ԿՀ-ով հիվանդների 43%-ի շրջանում քթանցքները և կոկորդը գաղութացված են *Staphylococcus aureus*-ով, որոնց մեծ մասը կայուն է էրիթրոմիցինի և կլինդամիցինի նկատմամբ [4]:

***Malassezia species*-ի դերը կորյակային հիվանդության դեպքում**

ԿՀ-ի հատկապես բեկանելի ձևերի դեպքում մաշկից ավելի հաճախ են անջատվում *Malassezia Species* սնկերը (հատկապես *Malassezia limitata* և *Malassezia globosa*), որոնց արտադրած լիպազաների ակտիվությունը շուրջ 100 անգամ ավելի է, քան *Cutibacterium acnes*-ի արտադրած լիպազաներինը: Բացի այդ, *Malassezia Species*-ը հիդրոլիզի է ենթարկում մաշկային ճարպի տրիգլիցերիդները մինչև ազատ ճարպաթթուներ (հանգեցնում են հիպերկերատինիզացիայի և կոմեդոնոգենեզի) և ակտիվացնում է կերատինոցիտները և մոնոցիտները, որոնք սկսում են արտադրել պրոբոբոբային ցիտոկիններ [13, 14]:

Կորյակային հիվանդության բուժման հին և նոր հայեցակարգերը

Եթե ԿՀ-ի բուժման հին հայեցակարգի առանցքը *Cutibacterium acnes*-ի բոլոր ենթատիպերի ճնշումն էր ու ճարպագոյացման ընկճումը, ապա բուժման նոր հայեցակարգը միանգամայն այլ մոտեցում է որդեգրում: Այն է՝ ճնշել *Cutibacterium acnes*-ի միայն I-A1 (համահարաբերակցվում է հանգուցիկաթարախաբշտիկային ակնեի հետ) և I-A2 (համահարաբերակցվում է ակնեի ծանր տեսակների հետ) ենթատիպերը (մյուս ենթատիպերը, հնարավոր է, դրական դեր են կատարում այդ խնդրում), վերահսկել *Cutibacterium acnes*-ի ցիտոտոքսիկությունը, ընկճել նյութափոխանակային խախտումները, զարգացող էքսուդատիվ սթրեսը և ճարպագոյացումը, ինչպես նաև կենսաբանական թաղանթների վրա համապատասխան ազդեցություն ապահովել, կարգավորել մաշկային միկրոբիոտայի դիսբիոզը [9]:

Անհրաժեշտ է հաշվի առնել նաև *in vitro* պոտենցիալ օգտակար մանրէների նշանակությունը: Խոսքը վերաբերում է *Staphylococcus epidermidis*-ին (գլիցերոլի ֆերմենտացիա), *Streptococcus salovarius*-ին (բակտերիոցինանման սուբստանցիայի արտադրություն), *Lactococcus spec.* HY-449-ին (բակտերիոցինի արտադրություն), *Streptococcus thermophiles*-ին (ցերամիդների արտադրություն, վերականգնում է մաշկային պատնեշը), *Lactobacillus paracasei*-ին (P-սուբստանցիայի վրա ազդեցություն, հակաբոբոբային ազդեցություն), *Lactobacillus plantarum*-ին (հակամանրէային պեպտիդների արտադրություն), *Enterococcus faecalis*-ին (էնտերոցինների արտադրություն): Վերոհիշյալ բոլոր հարուցիչները ճնշում են *Cutibacterium acnes*-ի աճը և ակտիվությունը [9]:

ԿՀ-ի բուժման համակարգում հանձնարարելի են համարվում նաև, այսպես կոչված, հեռանկարային բուժման դեղամիջոցները, այն է՝ պրոբիոտիկները, պրեբիոտիկները, ֆագերը և վակցինաները [10]:

Ընդունված է 10.12.21

Роль микробиома в патогенезе угревой болезни

А.П. Топчян, А.А. Кешишян, Х.М. Хачикян

В статье представлены основные типы микроорганизмов микробиоты кожи человека, различие между микробиотами кожи лица больных с угревой болезнью и здоровых лиц.

Представлены роль в патогенезе угревой болезни таких микроорганизмов, как *Cutibacterium acnes*, *Cutibacterium granulosum*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Malassezia species*, а также антагонизм между *Staphylococcus epidermidis* и *Cutibacterium acnes* и т.д.

Предлагаются новые подходы к лечению угревой болезни, в частности применение пребиотиков, фагов и вакцин.

Role of the Microbiome in the Pathogenesis of Acne Vulgaris

A.P. Topchyan, A.A. Keshishyan, Kh.M. Khachikyan

The article presents the main types of microorganisms of the human skin microbiota, the difference between the facial skin microbiota of patients with acne and healthy individuals.

The role of such microorganisms as *Cutibacterium acnes*, *Cutibacterium granulosum*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Malassezia species* in the pathogenesis of acne, as well as antagonism between *Staphylococcus epidermidis* and *Cutibacterium acnes*, etc. are presented.

New approaches to the treatment of acne are proposed, in particular, the use of prebiotics, phages and vaccines.

Գրականություն

1. Basak P.Y., Cetin E.S., Gurses I., Ozseven A.G. The effects of systemic isotretinoin and antibiotic therapy on the microbial floras in patients with acne vulgaris. JEADV 2013, 27, 3: 332-336.
2. Christensen G. J. M., Scholz C. F. P., Enghild J. et al. Antagonism between *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes* and its genomic basis. BMC Genomics, 2016, 17: 152.

3. *Cogen A. L., Nizet V., Gallo R. L.* Skin microbiota: a source of disease or defence? *Br J Dermatol*, 2008, 158; 3: 442-455.
4. *Fanelli M., Kupperman E., Lautenbach E. et al.* Antibiotics, acne, and *Staphylococcus aureus* colonization. *Arch Dermatol*, 2011, 147(8): 917-21.
5. *Graham G. M., Farrar M. D., Cruse-Sawyer J. E. et al.* Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* and *P. acnes* GroEL. *Brit J Dermatol*, 2004, 150, 3: 421-428.
6. *Holmberg A., Lood R., Morgelin M. et al.* Biofilm formation by *Propionibacterium acnes* is a characteristic of invasive isolates. *Comparative Study of Clin. Microbiol. Infect.*, 2009, 15(8): 787-95.
7. *Jahns A. C., Lundskog B., Ganceviciene R. et al.* An increased incidence of *Propionibacterium acnes* biofilms in acne vulgaris: a case-control study. *Br J Dermatol*, 2012, 167: 50-8.
8. *Khorvash F., Abdi F., Hessam H Kashani et al.* *Staphylococcus aureus* in acne pathogenesis: A case-control study. *North Am J Med Sci*, 2012, 4; 11: 573-576.
9. *Lee Y. B., Byun E. J., Kim H.S.* Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review. *J Clin Med*, 2019, 8(7): 987.
10. *O'Neill A. M., Gallo R. L.* Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome*, 2018, 6: 177. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0558-5>
11. *Platsidaki E.* Recent advances in understanding *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*) in acne. 2018, 7: F1000 Faculty Rev-1953.
12. *Shu M., Kuo S. Wang Y. et al.* Porphyrin Metabolisms in Human Skin Commensal *Propionibacterium acnes* Bacteria: Potential Application to Monitor Human Radiation Risk. *Current Medicinal Chemistry*, 2013, 20, 4: 562-568.
13. *Song Y. C., Hahn H. J., Kim J. Y. et al.* Epidemiologic Study of *Malassezia* Yeasts in Acne Patients by Analysis of 26S rDNA PCR-RFLP. *Ann Dermatol*, 2011, 23(3): 321–328.
14. *Xu H., Li H.* Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment. *Am J Clin Dermatol*, 2019, 20(3): 335–344.

Экспериментальная и профилактическая медицина

УДК 577,112,5;612,8;615,919;616,858

DOI:10.54503/0514-7484-2022-61.1-3-83

Микроэлектрофизиологическое изучение соотношения возбудительных и тормозных синаптических процессов в кортиконигральной проекции к SNc на модели болезни Паркинсона**Л.М. Хачатрян², М.В. Погосян¹, М.А. Даниелян¹, З.А. Аветисян¹,
А.Л. Минасян³, А.Ю. Степанян^{1,3}, Дж.С. Саркисян¹**¹Институт физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА
0028, Ереван, ул. Бр. Орбели, 22,²Государственный институт физической культуры и спорта Армении
0070, Ереван, ул. А. Манукяна, 11,³Университет традиционной медицины
0040, Ереван, Аван, ул. Маршала Бабаджаняна, 38

Ключевые слова: ротеноновая модель болезни Паркинсона, первичная моторная кора мозга (M1), компактный (с) отдел черной субстанции (SN)

Нарушение функций черной субстанции (*Substantia nigra* – SN) на сегодняшний день признается причиной нарушений работы базальных ганглиев (БГ). Компактная часть SN – *pars compacta* (SNc), одно из четырех допаминергических (ДА) ядер мозга [13], главным образом связанная с дорзальным стриатумом через нигростриатный путь [17]. SN, осуществляя регуляцию БГ [7], вовлекается в различные нейрологические и нейропсихиатрические болезни, в частности болезнь Паркинсона (БП) [3], шизофрению [18], патологические склонности и пагубные пристрастия [19]. Полагается, что понимание регуляции ДА среднего мозга необходимо для составления представления о системе вознаграждения и ненормальностях при этих болезнях [7]. Продемонстрирована обширная подкорковая сеть для SNc и SNr [4, 5, 12]. Недавно доказано существование кортиконигральной проекции у людей. Menke et al., 2010 [12] показали высочайший профиль связи SNc с префронтальной корой (ПФК). Наконец, Kwon and Jang, 2014 [9] описали обширные связи SN с различными структурами мозга. Согласно ранним работам, одностороннее удаление фронтальной коры сопровождается значительной редукцией глутаминовой кислоты в ипсилатеральной SN, при неизменном содержании ГАМК, что свидетельствует о глутамате в качестве передатчика в кортиконигральном

тракте [8]. Несмотря на относительный недостаток коркового входа к клеткам среднего мозга у приматов, они оказались богатыми глутаматными рецепторами [6]. Кортиковый контроль среднего мозга – один из важных механизмов, которым глутаматергический вход может управлять или модулировать ДА клетки [16]. Недавно проведена оценка корковых связей SN *in vivo* у человека [2]. Обнаружено, что связи SN с мозговой корой вовлекают ПФК, пре- и постцентральную извилины и верхнюю париетальную долю. Эти результаты могут быть релевантными для понимания патофизиологии отдельных нейрологических болезней, вовлекающих SN, таких как БП, шизофрения, патологическое пристрастие (зависимость). В заключение, продемонстрировано наличие прямой анатомической кортиконигральной связи, уже широко описанной у кошек, родентов и приматов, но лишь предполагаемой у людей.

Предметом настоящего изучения явились микроэлектрофизиологические исследования в норме и на модели БП, степени выраженности кортиконигральных связей на примере соотношения возбуждательных и тормозных процессов в нейронах SNc в условиях активации первичной моторной коры мозга (M1), что может содействовать пониманию механизмов контроля моторики и когнитивных функций мозга в условиях изменения его пластичности при нейродегенеративных болезнях.

Материал и методы

Проводили электрофизиологические исследования на 9 крысах-самцах линии Альбино (250г) в двух сериях экспериментов: интактных (n=4) и на модели БП, индуцированной унилатеральным введением ротенона на 4-й нед. выдерживания (n=5). Ротенон (12 мкг в 0,5 мкл димексида со скоростью 1 мкл/мин) вводился под нембуталовым наркозом (40 мг/кг, в/б) в “medial forebrain bundle” по координатам стереотаксического атласа [15] (AP+0,2; L±1,8; DV+8 мм). Все процедуры совершали согласно “Правилам по уходу за лабораторными животными” (НИН публикация за № 85-23, пересмотренная в 1985), а также особого руководства, предусмотренного заботой о животных и Комитетом национальной медицинской службы и здоровья (НИН публикация за № 80-23, пересмотренная в 1996). С целью регистрации внеклеточной импульсной активности животное устанавливалось в стереотаксическом аппарате. Раздражающий электрод вживляли в ипсилатеральную M1 по стереотаксическим координатам (AP+2,1; L±2,6; DV+1,6 мм), а стеклянные микроэлектроды с диаметром кончика 1-2 мк, заполненные 2M NaCl, вводили в SNc (AP-5,0; L±2,0; DV+8,1 мм). Осуществляли высокочастотную стимуляцию M1 посредством прямоугольных толчков тока (длительностью 0,05 мс, амплитудой 0,12–0,18 мВ, силой тока 0,32 мА и частотой 100 Гц в течение 1сек) (рис.

1). Регистрацию осуществляли на наркотизированных уретаном животных (urethane 1,5 г/кг, и/п). Была зарегистрирована активность 531 нейрона.

Активность проявлялась в виде тетанической потенциации (ТП) и депрессии (ТД) с посттетаническими – ПТП и ПТД. Проводили программный математический анализ спайковой активности нейронов в режиме on-line. Производилось построение растеров перистимульного спайкинга, гистограмм суммы и диаграмм усредненной частоты потенциалов действия. Однородность двух независимых выборок контролировалась t -критерием Стьюдента. Учет критических значений в сравнении с таковыми нормального распределения при уровнях 0,05; 0,01 и 0,001 показал, что в большинстве случаев спайкинга статистически значимое изменение достигало, как минимум, уровня 0,05.

Результаты и обсуждение

Проведен сравнительный анализ импульсной активности одиночных нейронов SNc (107 нейронов, $n=4$) при ВЧС М1 в норме и на модели БП (105 нейронов, $n=5$).

Оценивалась относительная степень выраженности эффектов. Проводилось построение диаграмм усредненной частоты потенциалов действия, с указанием средних цифровых значений в реальном времени 20 сек до и после стимуляции, включая время ВЧС (рис. 1, 2). На основе рисунков 1 и 2 осуществлялось построение дисковых диаграмм для оценки степени выраженности в процентах (рис. 3).

В нейронах SNc при ВЧС М1 в норме значения понижения (ТД) и повышения (ТП) престимульной активности, в одно- и разнонаправленных постстимульных последовательностях, исчислялись в следующих пределах. В депрессорной последовательности ТД достигала 1,55-кратного занижения престимульной активности, в депрессорно-возбудительной – 1,50-кратного занижения (рис. 1 А, Б; 3 А); в возбудительной последовательности ТП завышала престимульную активность и выявлялась в пределах 2,05-кратного, а в возбудительно-депрессорной – 1,58-кратного (рис. 1 В, Г; 3 А).

На модели БП постстимульные проявления депрессорной активности в нейронах SNc полностью отсутствовали. В возбудительной постстимульной активности ТП в двух последовательностях достигала 3,31- и 3,05-кратности превышения престимульной активности (рис. 2 А, Б; 3 Б - Г). Очевидна эксайтотоксичность SNc нейронов в условиях патологии, свидетельствующая об их нейродегенеративном поражении. В нейронах SNc на ВЧС М1 уровни частоты престимульной активности, предшествующие двум возбудительным постстимульным проявлениям активности на модели БП, в сравнении с нормой, достигали значений, превышающих таковые в норме, в пределах 25,4 и 23,7 против 11,08 и 15,77, т.е. 2,30-

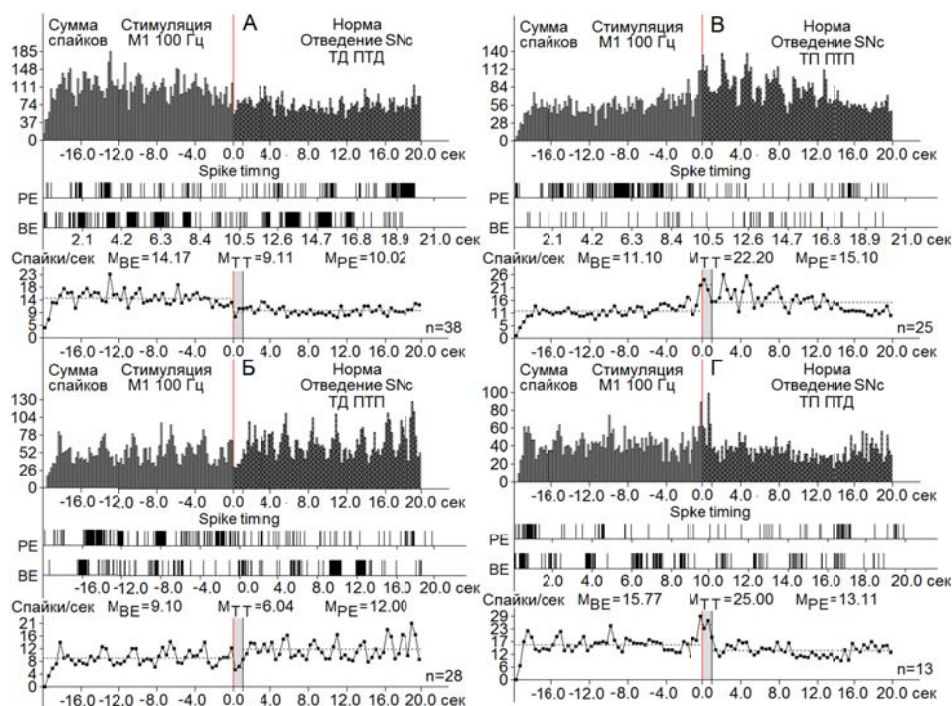


Рис. 1. А-Г – гистограммы суммы спайков пре- и постстимульных депрессорных проявлений активности ТД ПТД (А), в сочетании с возбудительными – ТД ПТП (Б), возбудительных – ТП ПТП (В) и возбудительно-депрессорных (Г), в реальном времени 20 сек до и после стимуляции нейронов SNc, вызванных ВЧС М1 в норме. Здесь и на остальных рисунках: диаграммы частоты спайков, представленных в гистограммах, с усредненными значениями (М) для временных отрезков до стимуляции (BE – before event), на время тетанизации (ТТ – time tetanization) и после стимуляции (PE – post event). Справа от диаграмм – количество испытаний (n)

и 1,50-кратно (рис 1; 2; 3 Ж, 3). Что же касается постстимульной частоты активности нейронов SNc, сопровождающей постстимульные возбудительные эффекты, то они исчислялись порядка 72,27 и 84,3 на модели БП против 25,4 и 23,7 в норме, т.е. она достигла в патологии значительных уровней, превышающих норму 2,84- и 3,55-кратно (рис. 1; 2; 3 Ж, 3). Таким образом, анализ частоты нейронов SNc на модели БП, в сравнении с нормой, привел к заключению об эксайтотоксичности, сопровождаемой значительным нейродегенеративным повреждением.

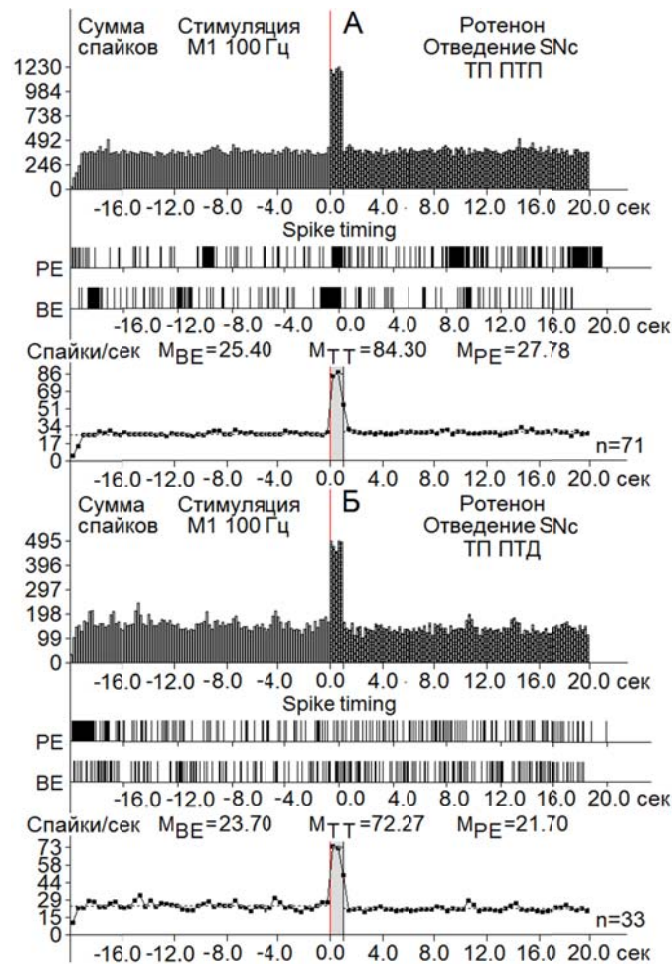


Рис. 2. А, Б – гистограммы суммы спайков пре- и постстимульных возбудительных проявлений активности ТП ПТП (А), в сочетании с депрессорными – ТП ПТД (Б), в реальном времени 20 сек до и после стимуляции нейронов SNc, вызванных ВЧС М1 на модели БП. Справа от диаграмм – количество испытаний (n)

Согласно современным представлениям, эксайтотоксичность, возникающая при сверхактивации глутаматных NMDA и AMPA рецепторов, может вносить вклад в развитие нейродегенеративных заболеваний. Процесс эксайтотоксичности содействует серьезному повреждению нейронов [11] и их гибели [10, 14]. Возникает она в результате неизбежного развития целого ряда отрицательных явлений, включающих нарушение кальциевой буферизации, генерацию свободных радикалов, активацию митохондриальной проницаемости и вторичной эксайтотоксичности [20]. С целью их предотвращения необходимо восстановление и углубление

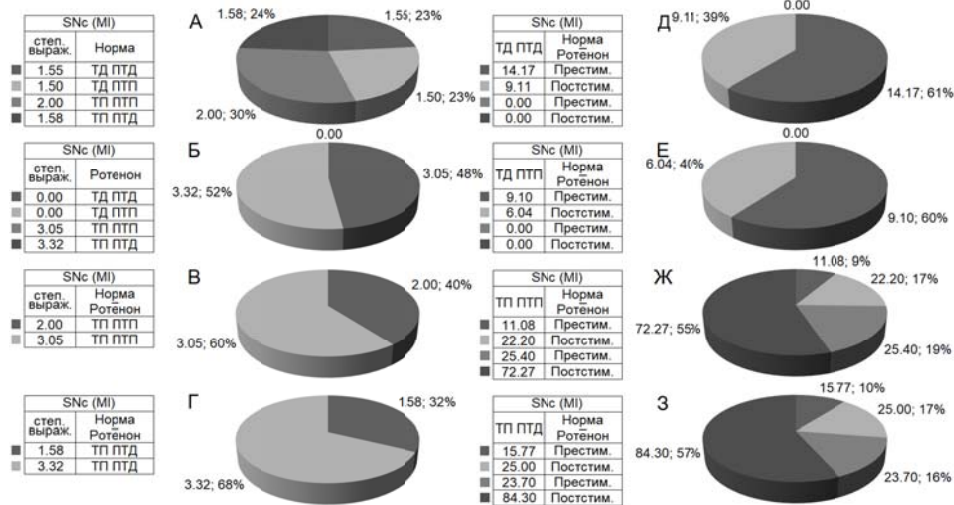


Рис. 3. А-З – процентное соотношение степени выраженности (по усредненной частоте) депрессорных (А), депрессорно-возбудительных (Б), возбудительных (В) и возбuditельно-депрессорных (Г) постстимульных эффектов, а также частоты пре- и постстимульной активности в одиночных нейронах SNc на ВЧС М1 в норме и на модели БП (Д-З). Обозначения: степ. выраж. – степень выраженности, престим. – престимульный, постстим. – постстимульный

депрессорных эффектов протекторного назначения и снижение чрезмерных возбудительных [1].

Поступила 15.06.21

Դրդող և արգելակող սինապտիկ պրոցեսների հարաբերակցությունը սև նյութի կոմպակտ մասի կեղևային պրոյեկցիայում Պարկինսոնի հիվանդության մոդելի վրա

Լ.Մ. Խաչատրյան, Մ.Վ. Պողոսյան, Մ.Հ. Դանիելյան, Զ.Ա. Ավետիսյան,
Ա.Լ. Մինասյան, Հ.Յ. Ստեփանյան, Զ.Ս. Մարգարյան

Էքսպերիմենտների շարքերում Ալբինո ցեղատեսակի 9 առնետների վրա (250գ) կատարվել է բարձր հաճախականության խթանմամբ (ԲՀԽ) *Substantia Nigra pars compacta* – SNc և առաջնային շարժիչ կեղևի (M1) մեկական նեյրոնների իմպուլսային ակտիվության վերլուծություն նորմայում (107 նեյրոններ, n=4) և Պարկինսոնի հիվանդության մոդելի վրա (ՊՀ), (105 նեյրոններ, n=5): Դեպրեսոր և դրդող էֆեկտների հաճախականության արտահայտվածության աստիճանի հարաբերական վերլուծությունը սպայների միջինացված հաճախականության դիագրամների հիման վրա, ներկայացված սկավառակաձև դիագրամների

տեսքով (%), բերեց հետևյալ եզրակացություններին: SNc նեյրոններում ՊՀ մոդելի վրա դեպրեսոր ակտիվության հետստիմուլային դրսևորումներն ամբողջությամբ բացակայել են, սակայն տետանիկ պոտենցիացիան երկու շարքերում 1,65- և 2,02-անգամ գերազանցել է չափաքանակը: SNc նեյրոններում ՊՀ մոդելի վրա պրե- և հետստիմուլային ակտիվության հաճախականությունը նորմայի համեմատ զգալիորեն բարձրացել է: Հայտնաբերվել է դեպրեսոր հետստիմուլային էֆեկտների զգայունություն, ընդհուպ նրանց լիովին բացակայումը: Ձևավորված դրդելիությունն իր հերթին վկայում է ՊՀ-ի մեջ SNc -ի բարձր ընդգրկման մասին:

The Correlation of Synaptic Excitatory and Depressor Processes in the Cortical Projection of the Compact Part of Substantia Nigra on the Model of Parkinson's Disease

L. M. Khachatryan, M. V. Poghosyan, M. H. Danielyan, Z. A. Avetisyan, A. L. Minasyan, H. Y. Stepanyan, J. S. Sarkissian

In series experiments on 9 Albino rats (250 g) the comparative analyses of single neuron's impulse activity of *Substantia nigra compacta* – SNc at high frequency stimulation (HFS) of the brain primary motor cortex (M1) in norm (107 neurons, n=4) and on the model of Parkinson's disease (PD) (105 neurons, n=5) has been conducted. Analyses of relative degree of depressor and excitatory effects frequency intensity on the base of spikes average frequency diagrams, represented as a disc diagram (in %) resulted in the following conclusions. In SNc neurons on the model of PD the poststimulus manifestations of depressor activity completely absent, but tetanic potentiation in both sequences 1,65- and 2,02-multiple exceeded of those in the norm. The comparative analyses of pre- and poststimulus frequency activity of SNc neurons on the model of PD, led to the conclusion that it is considerably higher in comparison with the norm.

It has been revealed vulnerability of depressor poststimulus effects of SNc neurons, even their full absence, that in its turn, testifies about more involvement of SNc in PD.

Литература

1. Саркисян Дж.С., Погосян М.В., Даниелян М.А., Степанян А.Ю., Варданян А.В. Назначение депрессорных синаптических процессов в условиях специфической нейродегенеративной патологии и протекции. LAP LAMBERT Academic Publishing RU. 2018. 252с.

2. *Cacciola A., Milardi D., Quartarone A.* Role of cortico-pallidal connectivity in the pathophysiology of dystonia. *Brain*, 2016, doi: 10.1093/brain/aww102. [Epub ahead of print].
3. *Carman J. B.* Anatomic basis of surgical treatment of Parkinson's disease. *N. Engl. J. M.* 1968, 17: 919–930.
4. *Chowdhury R., Lambert C., Dolan R. J., Düze E.* Parcellation of the human substantia nigra based on anatomical connectivity to the striatum. *Neuroimage*, 2013, 81:191–198.
5. *Düze E., Bunzeck N., Guitart-Masip M., Wittmann B., Schott B.H., Tobler P.N.* Functional imaging of the human dopaminergic midbrain. *Trends Neurosci.*, 2009, 32: 321–328.
6. *Frankle W. G., Laruelle M., Haber S. N.* Prefrontal cortical projections to the midbrain in primates: evidence for a sparse connection *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31: 1627–1636.
7. *Guatteo E., Cucchiaroni, M. L., Mercuri, N. B. J.* Substantia nigra control of basal ganglia nuclei. *Neural Transm. Suppl.*, 2009, 73: 91–101.
8. *Kornhuber J.* The cortico-nigral projection: reduced glutamate content in the substantia nigra following frontal cortex ablation in the rat. *J. Brain Res.*, 1984, 322:124–126.
9. *Kwon H. G., Jang, S. H.* Differences in neural connectivity between the substantia nigra and ventral tegmental area in the human brain. *Front. Hum. Neurosci.*, 2014, 8:41
10. *Lucas D. R., Newhouse J. P.* The toxic effect of sodium L-glutamate on the inner layers of the retina. *AMA Archives of ophthalmology*, 1957, 58(2): 193–201.
11. *Matthew R. H., Heather L. S., Peter R. D.* Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease *NCI*, 2004, 45(Issue 5): 583–595.
12. *Menke R. A., Jbabdi S., Miller K. L., Matthews P. M., Zarei M.* Connectivity-based segmentation of the substantia nigra in human and its implications in Parkinson's disease. *Neuroimage*, 2010, 52: 1175–1180.
13. *Nestler E. J., Hyman S. E., Malenka R. C.* *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience.* New York, NY: McGraw-Hill Medical, 2009.
14. *Olney J. W.* Science. Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. 1969, 164 (3880): 719–721.
15. *Paxinos G., Watson C.* *The rat brain in stereotaxic coordinates* Elsevier, Academic Press, 5th ed., 2005, p. 367.
16. *Sesack S. R., Carr D. B.* Selective prefrontal cortex inputs to dopamine cells: implications for schizophrenia *Physiol. Behav.*, 2002, 77: 513–517.
17. *Voorn P., Vanderschuren L. J., Groenewegen H. J., Robbins T. W., and Pennartz C. M.* Putting a spin on the dorsal-ventral divide of the striatum. *Trends Neurosci.*, 2004, 27: 468–474.
18. *Weinberger D. R.* Implications of the normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia *Arch. Gen. Psychiatry*, 1987, 44: 660–669.
19. *Wis R. A.* Roles for nigrostriatal—not just mesocorticolimbic—dopamine in reward and addiction. *Trends Neurosci.*, 2009, 32: 517–524.
20. *Xiao-xia Dong, Yan Wang, Zheng-hong Qin.* Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases *Acta Pharmacologica Sinica*, 2009, 30: 379–387.

УДК 612.1

DOI:10.54503/0514-7484-2022-61.1-91

Сравнительный анализ влияния соединений AV-3 и AV-11 на некоторые показатели периферической крови и цитогенетический статус крыс после ожога

**А.Г. Карапетян¹, А.М. Даллакян¹, Ж.Г. Петросян¹,
Н.К. Арутюнян¹, В.С. Григорян¹, Г.Н. Хачатрян²**

¹Национальный ожоговый центр
0054, Ереван, Давидашен, п/я 25,

²Ереванский государственный университет
0025, Ереван, ул. Алека Манукяна, 1

Ключевые слова: ожог, медьорганические комплексы, пролиферативная активность, хромосомные aberrации, плоидность клеток, количество эритроцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина

Обширные глубокие ожоги вызывают возникновение комплекса патологических функциональных и морфологических изменений внутренних органов и систем организма. Ожоговая травма вызывает также глубокие изменения в гематологических показателях. При протекании крови через ткани в период ожога происходит тепловое повреждение и деструкция эритроцитов с выходом свободного гемоглобина в плазму [5–7]. Ожоговая болезнь также вызывает выраженную лейкоцитарную реакцию, которая описана многими исследователями в клинике и эксперименте [3,4].

Для заживления тканей при ожоге используются препараты, которые обладают противовоспалительными, болеутоляющими и регенерирующими свойствами [2]. В этой связи особый интерес представляют металлоорганические комплексы, основанные на меди. Биологическая роль меди многообразна. Этот элемент входит в состав жизненно важных ферментов, выполняющих в организме сложные функции. Медь нормализует работу эндокринной системы, активирует инсулин.

Биогенная роль меди заключается в участии в процессах кроветворения. Микроэлемент участвует в синтезе гемоглобина, осуществляющего перенос кислорода в организме, повышает скорость кровообращения. Медь участвует в синтезе коллагена и эластина, поддерживает тургор кожи. Без нее соединительная ткань теряет упругость, а кости и хрящи – эластичность. Важна медь и для нервной ткани, она входит в состав миелиновых оболочек нервных клеток, изолирующих нервные волокна. Медь

активно участвует в метаболизме углеводов: активирует окисление глюкозы, замедляет разрушение гликогена в печени. Для иммунной системы медь также имеет важное значение. Металл нейтрализует токсины микроорганизмов, пролонгирует действие антибактериальных препаратов, уменьшает воспалительные реакции.

Согласно литературным источникам и нашим ранним исследованиям [1,8–10], подобные комплексы, основанные на меди, обладают низкой токсичностью и выраженными радиозащитными свойствами.

С целью выявления возможного положительного действия на ожоги нами были исследованы соединения медьорганических комплексов с условными обозначениями AV-3 и AV-11, синтезированные в Ереванском государственном университете.

Материал и методы

Нами для исследования возможного терапевтического действия при термических ожогах были использованы AV-3 и AV-11. Эксперименты проводились на половозрелых, белых, беспородных крысах массой 180г.

Животные были разделены на 4 группы:

I – только с термическим (чистым) ожогом (контрольная группа),

II – термический ожог с инъекцией AV-3,

III – термический ожог с инъекцией AV-11,

IV – интактные животные (без ожога).

Животным на эпилированную поверхность кожи в области спины наносился термический ожог III степени, 30% поверхности тела. Через 30 мин после нанесенного ожога животным II и III групп внутривентрально вводились комплексы AV-3 и AV-11 дозой 40мг/кг, растворенные в DMSO. Контрольную группу составляли животные с чистым ожогом. Инъекция проводилась через каждые двое суток в течение 14 дней до начала отторжения струпа раны.

Активность этих соединений оценивалась по выживаемости, средней продолжительности жизни, показывающей динамику гибели подопытных крыс в течение 30-дневного мониторинга.

Проводился визуальный мониторинг ожоговой раны. Наблюдения велись в течение 60 дней, когда раны полностью заживут и покроются шерстью.

Из хвостовой вены в определенные сроки (на 3,7,14, 21 и 30-е сутки) забиралась кровь для гематологического анализа. Определялись следующие показатели: время свертываемости крови (ВСК); число лейкоцитов (по классической методике с помощью камеры Горяева); уровень гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов.

Материалом для цитогенетического исследования является костный мозг из бедренной кости животных. По методике Ford-Wollam определя-

лись: митотический индекс (МИ) в %, хромосомные aberrации (ХА) в % и полиплоидные клетки (ПК) в %.

Результаты и обсуждение

Гематологические показатели анализировались в динамике в течение всего срока эксперимента (на 3,7,14,21 и 30-е сутки) при чистом ожоге и инъекциях AV-3 и AV-11. Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1
Показатели крови у крыс при чистом ожоге, инъекции AV-3 и AV-11

Показатели	Сутки	Чистый ожог (контрольная группа)	AV-3	AV-11
ВСК (сек)	3	264,0±12,88	282,0±22,45	362±6,63*
	7	215,0±14,32	349,6±17,63*	273,3±17,64*
	14	225,6±13,09	366±61,77*	195,0±15,0
	21	277,8±15,77	389,2±23,39*	270,0±30,0
	30	330,0±18,44	284±21,59	225,0
Лейкоциты (норма: 8,6±0,68 ×10 ⁹ /л)	3	14,72±0,81	11,480±0,86*	10,64±1,11*
	7	16,92±0,618	13,520±1,35*	15,43±1,43
	14	11,320±0,89	12,520±1,74	10,000±2,00
	21	13,64±0,67	9,240±0,85*	8,300±0,900*
	30	15,96±0,46	12,440±1,094*	6,00
Тромбоциты (N/μl)	3	627000,0±10793,52	482000±24627,22*	459000±20396,08*
	7	681400,0±62572,38	642000±58770,74	688333,3±26822,46
	14	609000,0±52115,26	446600±46749,99*	685000±55000
	21	590000±37524,98	484000±40354,68	415000±15000*
	30	571000±22934,69	569000±36069,38	700000
Эритроциты (норма: 6,2±0,35 ×10 ¹² /л)	3	5,92±0,13	5,34±0,29	4,64±0,15*
	7	3,13±0,1	4,89±0,35*	4,15±0,24*
	14	6,56±0,18	4,83±0,32*	5,23±0,9
	21	6,47±1,04	5,88±0,43	4,88±0,39
	30	6,38±1,9	6,22±0,34	6,76
Гемоглобин (норма: 158,0±14,6 г/л)	3	134,6±6,06	137,0±2,0	136,2±1,62
	7	136,5±5,5	132,8±0,97	129,7±0,88
	14	163,3±10,13	133,2±1,46*	136,5±1,5*
	21	162,3±5,95	138,6±1,17*	138,0±2,0*
	30	161,3±1,76	141,4±1,17*	140,0

* p<0,05

Как видно из табл. 1, ожог вызывает существенное изменение количества лейкоцитов в крови животных. Так, на 3-7-е сутки после травмы во всех группах отмечается увеличение числа лейкоцитов, что свидетельствует о протекании репаративных процессов. Наиболее высокие пока-

затели получены на 7-е сутки исследования, так как в эти сроки к лейкоцитарной реакции организма присоединяется инфекция. И если у крыс из группы с инъекцией AV-11 в конце исследований наблюдается лейкопения, то в группах с инъекциями AV-3 наблюдается тенденция к нормализации. Почти на всем протяжении эксперимента (на 3,7,14,21 и 30-е сутки) отмечается достоверное отличие уровня лейкоцитов у контрольной группы от группы с инъекцией комплекса AV-3. Наблюдалось также достоверное отличие (увеличение) ВСК в контрольной группе по сравнению с группой с инъекцией AV-3, что свидетельствует о благотворном влиянии соединения AV-3.

Ожоговая травма, приводящая к угнетению гемопоэза, является причиной выраженной эритропении и анемии. Уровень эритроцитов и гемоглобина в ранние сроки (3-и,7-е сутки) исследования (и при чистом ожоге и при введении AV-3 и AV-11) были значительно ниже величин, соответствующих нормам. Как видно из таблицы, на последних сроках наблюдения (21-е и 30-е сутки) отмечалась нормализация числа эритроцитов. Отмечалось достоверное отличие этих показателей у контрольной группы (чистый ожог) и группы с введенным соединением AV-3 (14, 21 и 30-е сутки), что свидетельствует о благотворном влиянии этого комплекса.

Это заключение подтверждается также при расчете выживаемости и средней продолжительности жизни крыс. Эксперименты по выживаемости ставились на животных, распределенных на 3 группы: чистый ожог (контрольная группа), вторую и третью группы составили животные, получившие соединения AV-3 и AV-11 после ожога. Эксперимент, поставленный для определения выживаемости и средней продолжительности жизни, показал, что в группе крыс с введенным комплексом AV-3 показатели значительно лучше (100% выживаемость), чем у животных только с ожогами (контроль) и с введенным соединением AV-11, что отражено в табл. 2.

Таблица 2

Выживаемость и средняя продолжительность жизни крыс

Группа	Выживаемость, %	Средняя продолжительность жизни
Контроль	57	20,57
AV-3	100	30
AV-11	20	13,8

Согласно уравнениям и кривым логарифмической регрессии, описывающим динамику выживаемости, приведенным на рис. 1 (где x – количество дней, пройденных со дня начала эксперимента), наблюдается понижение процента выживаемости в течение времени в контрольной группе и группе с инъекцией AV-11 в отличие от группы с введенным

комплексом AV-3, где наблюдается 100% выживаемость до конца исследований.

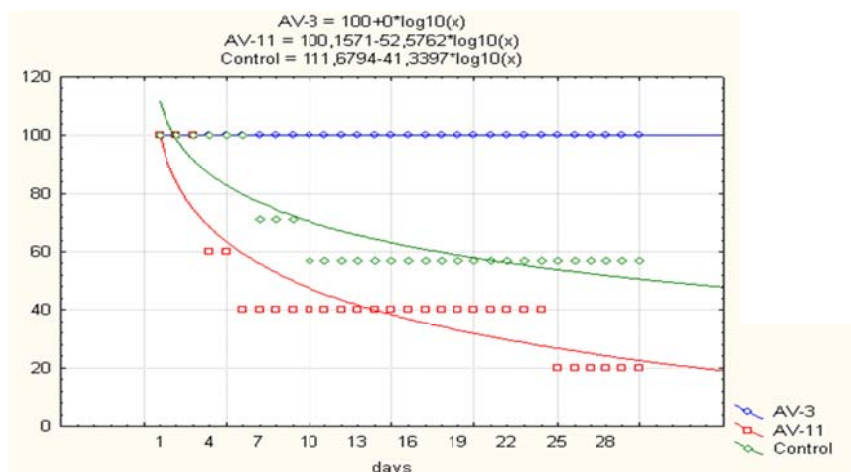


Рис. 1. Уравнения и кривые логарифмической регрессии, описывающие динамику выживаемости контрольной группы (control) и групп с инъекциями AV-3 и AV-11 после ожога

На 60-е сутки после полного заживления раны визуальный мониторинг показал, что регенерация эпителия, обрастание шерстью активнее отмечались в группе с внутрибрюшинной инъекцией AV-3, чем в группах контроля и с инъекцией AV-11.

На 30-е сутки после нанесения термического ожога и введения соединений AV-3 и AV-11 был проведен цитогенетический анализ. Анализ кариотипа показал, что все цитогенетические показатели в 3 группах подопытных животных статистически достоверно разнятся с данными кариотипа интактных особей. При сравнении цитогенетических показателей обеих групп крыс с введенными хелатами с данными контроля отмечалась небольшая вариабельность параметров без статистически значимых сдвигов, что отражено в табл. 3.

Таблица 3
Изменение цитогенетических показателей у 3 групп после ожога

Показатели	Интактная группа	Контроль (ч.ожог)	Ожог+AV-3	Ожог+AV-11
МИ, ‰	20,1±2,8	12,8±1,8	17,8±1,9	13,2±0,42*
ХА, ‰	3,0±0,22	4,2±0,48	3,8±0,4	4,1±0,48
ПК, ‰	0	3,9±0,36	2,1±0,22	2,9±0,36

* $p < 0,05$

Как видно из табл. 2, при сравнении цитогенетических параметров последнего срока эксперимента 2 опытных групп с контрольной наблюдалось достоверное снижение уровня полиплоидных клеток у группы с инъекцией AV-3 ($p < 0,01$). При сравнении 3 экспериментальных групп с интактной группой отмечалась тенденция к угнетению митотического индекса. В контрольной и AV-11 группах этот показатель все еще значительно ниже нормального, а в группе AV-3 он ближе к норме (разница между интактной группой и группой ожог + AV-3 небольшая). Аберрантность хромосом, в основном в виде разрывов, в контрольной и AV-11 группах значительно выше нормы, а в группе AV-3 этот показатель не превышает статистически значимого уровня.

Цитогенетические нарушения в процессе ожоговой травмы приведены на рис. 2.

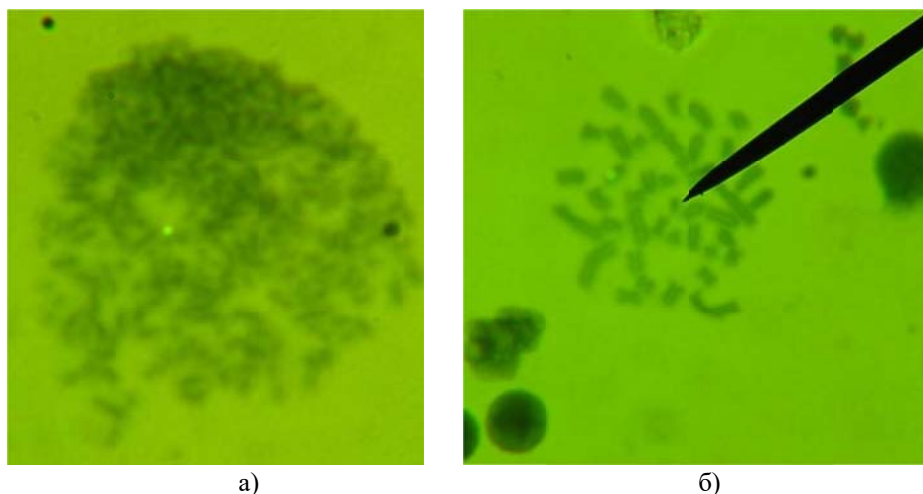


Рис. 2. Полиплоидная клетка (а) и хромосомные aberrации в виде двойного фрагмента (б) через 30 дней после термического ожога в костномозговых клетках крыс

Суммируя цитогенетические показатели и критерии визуального мониторинга, а также отсутствие гибели животных в группе с инъекцией металлоорганического комплекса AV-3, можно заключить, что данное соединение активирует репаративные процессы, улучшая цитогенетический статус подопытных крыс. Он, в частности, повышает пролиферацию костномозговых клеток, вследствие чего улучшается гемопоэз обожженных животных.

Таким образом, основываясь на результатах выживаемости, средней продолжительности жизни, цитогенетических и гематологических показателей, можно заключить, что исследуемый комплекс AV-3 проявляет ощутимые заживляющие свойства. Комплекс AV-3 проявил по всем наблюдаемым критериям благотворное воздействие на подопытных животных.

В ранние сроки анализов (3-и и 7-е сутки) оба соединения смягчают поражающее действие ожоговой травмы, но на последних сроках наблюдения (14, 21 и 30-е сутки) у группы с инъекцией AV-3 многие показатели достоверно отличались от контрольных значений (чистый ожог) и приблизились к данным нормы.

Исследуемые Су-комплексы эффективно способствуют репаративным процессам в костномозговых клетках, улучшая цитогенетический статус подопытных крыс. AV-3, в частности, повышает пролиферацию костномозговых клеток, вследствие чего улучшается гемопоэз обожженных животных. Результаты данного, пока предварительного, исследования требуют продолжения поиска новых эффективных заживляющих средств для ожоговых поверхностей.

Поступила 12.11.21

AV-3 և AV-11 միացությունների ազդեցության համեմատական վերլուծությունը առնետների բջջագենետիկ վիճակի և պերիֆերիկ արյան որոշ ցուցանիշների վրա այրվածքից հետո

**Ա.Գ. Կարապետյան, Ա.Մ. Դավաթյան, Ժ.Հ. Պետրոսյան,
Ն.Կ. Հարությունյան, Վ.Ս. Գրիգորյան, Հ.Ն. Խաչատրյան**

Այրվածքների դեպքում հյուսվածքները բուժելու համար օգտագործվում են դեղամիջոցներ, որոնք ունեն հակաբորբոքային, ցավազրկող և վերականգնող հատկություններ: Այս առումով առանձնահատուկ հետաքրքրություն են ներկայացնում պղնձի վրա հիմնված օրգանամետաղական համալիրները:

Այրվածքների վրա հնարավոր դրական ազդեցությունը բացահայտելու համար մենք ուսումնասիրել ենք AV-3 և AV-11 պղնձի համալիրները: Այս միացությունների ակտիվությունը գնահատվել է ըստ ապրելունակության և կյանքի միջին տևողության: Որոշվել են նաև արյունաբանական ցուցանիշները՝ արյան մակարդման ժամանակը, լեյկոցիտների, հեմոգլոբինի, էրիթրոցիտների, թրոմբոցիտների մակարդակը: Բջջագենետիկական հետազոտությունների համար որոշվել են միտոտիկ ինդեքսը, քրոմոսոմային շեղումները և պոլիպլոիդ բջիջների քանակը:

Գրեթե ողջ փորձի ընթացքում AV-3 համալիրով ներարկված խմբերի և ստուգիչ խմբի (այրվածք) միջև լեյկոցիտների մակարդակի զգալի տարբերություն կար: Հսկիչ խմբում նկատվել է նաև արյան մակարդեղիության զգալի աճ՝ համեմատած AV-3-ով ներարկված խմբի

հետ, ինչը ցույց է տալիս AV-3 միացության բարենպաստ ազդեցությունը:

Էրիթրոցիտների և հեմոգլոբինի մակարդակը հետազոտության վաղ փուլերում այրվածք և AV-3-ի ու AV-11-ի ներարկում խմբերում զգալիորեն ցածր է եղել նորմայից: Դիտարկումների վերջում նշվել է էրիթրոցիտների քանակի նորմալացում: Ստուգիչ և AV-3 խմբերում այս ցուցանիշների միջև զգալի տարբերություն կար, ինչը ցույց է տալիս այս համալիրի բարենպաստ ազդեցությունը: Վերքի ամբողջական ապաքինումից հետո տեսողական մոնիթորինգը ցույց է տվել, որ էպիթելի վերականգնումը և մազերի աճն ավելի ակտիվ են եղել AV-3 ներարկման խմբում, քան ստուգիչ և AV-11 ներարկման խմբերում:

Հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել, որ AV-3 համալիրն ունի շոշափելի բուժիչ հատկություններ: Այս միացությունն ակտիվացնում է վերականգնողական գործընթացները ոսկրածուծի բջիջներում՝ բարելավելով փորձարարական առնետների բջջազենետիկական կարգավիճակը:

Վերլուծության վաղ փուլերում երկու միացություններն էլ մեղմացնում են այրվածքի վնասվածքի վնասակար ազդեցությունը, սակայն AV-3 ներարկումով խմբում դիտարկման վերջին ժամանակահատվածներում բազմաթիվ ցուցանիշներ զգալիորեն տարբերվել են հսկիչ արժեքներից և մոտեցել են նորմային:

AV-3-ը և AV-11-ը բարձրացնում են ոսկրածուծի բջիջների պրոլիֆերացիան, ինչը հանգեցնում է այրված կենդանիների արյունաստեղծման բարելավման: Նախնական ուսումնասիրության արդյունքները պահանջում են այրված մակերեսների արդյունավետ բուժիչ միջոցների շարունակական որոնում:

Comparative Analysis of the Influence of AV-3 and AV-11 Compounds on Some Parameters of Peripheral Blood and Cytogenetic Status of Rats after the Burn

A. G. Karapetyan, A. M. Dallakyan, Zh. H. Petrosyan, N. K. Harutyunyan, V. S. Grigoryan, H. N. Khachatryan

In this regard, organometallic complexes based on copper are of particular interest. In case of burns, medicines with anti-inflammatory, analgesic and restorative properties are used to treat the tissues. In this regard, copper-based organometallic complexes are of particular interest.

To identify the possible positive effects on burns, we studied the AV-3 and AV-11 copper complexes. The activity of these compounds was assessed

by viability and average life expectancy. Hematological parameters such as blood clotting time, the level of leukocytes, hemoglobin, erythrocytes and platelets were also determined. Mitotic index, chromosomal aberrations, and the amount of polyploid cells were determined for cell genetic studies.

Throughout most of the experiment, there was a significant difference in the level of leukocytes between the groups injected with AV-3 complex and control group (burn). There was also a significant increase in MCV in the control group compared with the group injected with AV-3, which indicates a beneficial effect of the AV-3 compound.

The level of erythrocytes and hemoglobin in the early stages of the study with a clean burn and with AV-3 and AV-11 introduction were significantly below the norm. At the end of observations, normalization of the number of erythrocytes was noted. There was a significant difference between these indicators in the control group and the group administered with compound AV-3 which indicates the beneficial effect of this complex. After complete wound healing, visual monitoring showed that epithelial regeneration and hair growth were more active in the AV-3 injection group than in the control groups and AV-11 injected groups.

Research results have shown that the AV-3 complex exhibits tangible healing properties. This compound activates reparative processes in bone marrow cells, improving the cytogenetic status of experimental rats.

In the early stages of the analysis, both compounds soften the damaging effect of burn injury, but in the last periods of observation in the group with AV-3 injection, many indicators significantly differed from the control values and approached the normal data.

Cu-complexes AV-3 and AV-11 increase the proliferation of bone marrow cells, which leads to improved hematopoiesis in burnt animals. The results of this preliminary study require an ongoing search for effective remedies for burn surfaces.

Литература

1. Баджиян С.А., Малакян М.Г., Егиазарян Д.Э., Даллакян А.М., Вардеванян Л.А. Сравнительное изучение радиозащитной активности комплексов меди с шиффовыми основаниями, производными L-тирозина и L-фенилаланина. Актуальные проблемы радиационной безопасности, Ереван, 2014, с.61-64.
2. Буляян С.А. Действие мази Дермафен на регенераторные процессы кожи белых крыс после экспериментального термического ожога. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2015, 10-2, с. 268-272.
3. Гублер Е.В., Хребтович В.Н., Суббота А.Г. Термические ожоги и ожоговая болезнь. В кн.: Моделирования заболеваний. Под ред. С.В. Андреева. М., 1972, с.46-59.
4. Зиновьев Е.В. и др. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости, 2006, 3, с.73-74.
5. Логинов Л.П., Смирнов С.В., Хватов В.Б. и др. Гемотрансфузии у обожженных в процессе восстановления кожного покрова. Сб. науч. трудов II съезда комбустиологов России, г. Москва, 2008, с.108-109.

6. *Муразян Р.И., Илюхин А.В.* О деструкции эритроцитов при обширных ожогах. Клини. мед., 1971, 6, с. 44–49.
7. *Слесаренко С.В.* Анемия при ожоговой болезни и возможности ее коррекции. Вестник хирургии им. И.И. Грекова, 1997, т.156, 4, с. 37–41.
8. *Bhirud R. G., Srivastava T. S.* Superoxide dismutase activity of Cu(II)2(aspirinate)4 and its adducts with nitrogen and oxygen donors. Inorganica Chimica Acta, 1990, v.173, 1, p.121-125.
9. *Pogosyan A.S., Dallakyan A.M., Karapetyan A.G., Hovhannesyan A.N.* Role and probable mechanisms of polyploidy cells formation in irradiated organism. International Conference Radiation Safety challenges in the 21st Century. Proceedings, Yerevan, 2012, p.85-86.
10. *Riley D.P.* Functional mimics of superoxide dismutase enzymes as therapeutic agents, Chem. Rev., 1999, 99, pp.2573–2588.

Клиническая медицина

ՀՏԴ 616.28-07

DOI:10.54503/0514-7484-2022-61.1-101

**Էնդոսկոպիկ ոչ ինվազիվ միրինգոպլաստիկայի
արդյունավետությունը թմբկաթաղանթի առաջային
թափածակումների դեպքում**

**Ա.Գ. Համբարձումյան, Ն.Ռ. Նահապետյան, Հ.Բ. Մեսրոպյան,
Գ.Գ. Անտոնյան, Լ.Ա. Պետրոսյան, Հ.Ա. Զարգարյան,
Ա.Գ. Հարությունյան, Ն.Ա. Լուսինյան**

*«Աստղիկ» բժշկական կենտրոն
0032, Երևան, Դ. Վարուժան 28/1
Երևանի պետական բժշկական համալսարանի
ԼՕՌ հիվանդությունների ամբիոն
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

*Բանալի բառեր. Էնդոսկոպիկ միրինգոպլաստիկա, առաջային թափածակում,
քրոնիկ ինակտիվ միջին օտիտ*

Ներածություն

Միջին ականջի բորբոքային հիվանդություններով և նրանց բարդություններով տառապող հիվանդների բուժումը համարվում է ժամանակակից օտոլարինգոլոգիայի կարևորագույն խնդիրներից մեկը: Այս խնդրի արդիականությունը ինչպես բժշկական, այնպես էլ սոցիալական առումով բացատրվում է ոչ միայն ծանրալսության, այլև արտա և ներզանգային բարդությունների բերող միջին ականջի հիվանդությունների լայն տարածմամբ:

Միջին ականջի սուր բորբոքումներն արդյունավետորեն հսկվում են հակաբիոտիկների միջոցով, և այդպիսով նկատելիորեն նվազում է նրանց բարդությունների թիվը: Սակայն բնակչության մեջ դեռևս լայնորեն տարածված քրոնիկ միջին օտիտների բուժումը չի սահմանափակվում հակաբիոտիկների կիրառմամբ, այլ պահանջում է վիրահատական միջամտություն, որի նպատակներն են՝

1. չոր և ապահով ականջի ստեղծումը, որն իրականացվում է՝ հեռացնելով ախտահարված ոսկրը, գրանուլյացիոն հյուսվածքները, անդամալիորեն փոփոխված լորձաթաղանթը,

2. լսողության պահպանումը կամ վերականգնումը՝ վերակառուցելով թմբկաթաղանթը և լսողական ոսկրիկների շղթան՝ այդպիսով վերաստեղծելով օդակիր թմբկախորշ [12]:

Տիմպանոպլաստիկայի կատարման համար վիրահատական մոտեցումն ընտրվում է՝ ելնելով ախտաբանական պրոցեսի տեղակայումից և տարածվածությունից: Հայտնի են երեք հիմնական մոտեցումներ, որոնցից յուրաքանչյուրն ունի իր առավելություններն ու թերությունները, և նրանցից ոչ մեկը չի կարող համարվել միակ մոտեցումը թմբկաթաղանթի ցանկացած թափածակման դեպքում: Ներանցուղային մոտեցումը կիրառվում է կենտրոնական փոքր թափածակումների դեպքում: Ներականջային կտրվածքը մշակված է՝ մերկացնելու համար անցուղու ոսկրային պատը, ապահովելու համար կիսալուսնաձև ներանցուղային կտրվածքի, թմբկաթաղանթի հետին բաժինների և ոսկրիկների շղթայի լավ տեսանելիությունը: Այն նաև թույլ է տալիս կտրվածքի առաջային հատվածից վերցնել քունքամկանի փակեղը: Հետականջային կտրվածքն ապահովում է թմբկաթաղանթի առաջային հատվածի լավ տեսանելիությունը՝ անվնաս թողնելով անցուղու առաջային պատը: Այն կատարվում է թմբկաթաղանթի սուբտոտալ կամ առաջային թափածակումների դեպքում, ինչպես նաև նեղ արտաքին լսողական անցուղու կամ նրա առաջային ոսկրային պատի՝ դեպի լուսանցք ներհրվածության դեպքում [5]:

Ինչպես միկրոսկոպը անցած դարում հեղափոխություն մտցրեց ականջի վիրաբուժության մեջ, այնպես էլ 21-րդ դարի սկզբին էնդոսկոպի կիրառումը լրջորեն նպաստեց ականջի վիրաբուժության զարգացմանը: Ականջի ներանցուղային էնդոսկոպիկ վիրաբուժությունն անցուղին դարձնում է նվազագույն ինվազիվ մուտք ականջի բարդ վիրահատությունների համար: Էնդոսկոպիկ վիրաբուժության անհարմարություններն են մեթոդին տիրապետելու դժվարությունը (a steep learning curve), միայն մեկ ձեռքով աշխատելու հնարավորությունը (մյուս ձեռքում էնդոսկոպն է պահվում), իրական խորությունն զգալու բացակայությունը և գործիքների կիրառման սահմանափակումը [8]:

Աշխատանքի նպատակն է գնահատել առանց տիմպանոմետատալ լաթի ձևավորման իրականացվող, ոչ ինվազիվ, վերնաճառային տրանսպլանտատով էնդոսկոպիկ միրինգոպլաստիկայի արդյունավետությունը թմբկաթաղանթի առաջային քառորդների պատռվածքի պարագայում և այդ տեխնիկայի առավելությունների և թերությունների գնահատումը ստանդարտ տիմպանոպլաստիկայի համեմատ:

Առաջ է քաշվում հիպոթեզ, ըստ որի՝ էնդոսկոպիկ ոչ ինվազիվ միրինգոպլաստիկան թմբկաթաղանթի առաջային քառորդների վնաս-

սումների դեպքում տալիս է լավ արդյունք, սակայն որոշ դեպքերում կիրառելի չէ:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտական աշխատանքը կլինիկական է, պրոսպեկտիվ, կատարվել է «Աստղիկ» բազմապրոֆիլային բժշկական կենտրոնի քիթ-կոկորդ-ականջաբանություն բաժանմունքում 2020 թվականի դեկտեմբերից մինչև 2021 թվականի օգոստոս ամիսը:

Հետազոտությունը կատարելիս ընդգրկվել են հետևյալ տվյալները՝ սեռը, տարիքը, թափաճական վաղեմությունը, պատճառը, պատովածքի չափսը և մեծությունը, աուդիոմետրիկ տվյալները՝ թմբկաթաղանթի և լսողության վերականգնումը 4-հաճախականություններում (500 Hz, 1 kHz, 2 kHz և 4 kHz), բարդությունները:

Պատովածքի չափսը որոշվել է հետևյալ կերպ. մինչև թմբկաթաղանթի մակերևույթի $\leq 25\%$ կամ 1 քառորդի չափով՝ փոքր, թմբկաթաղանթի մակերևույթի 25%-50% կամ 2 քառորդի չափով՝ միջին, թմբկաթաղանթի մակերևույթի 50%-75%՝ կամ 2 քառորդից ավել՝ մեծ [2]:

Վիրահատության մոտեցումն ընտրվել է համաձայն պացիենտի արտաքին լսողական անցուղու չափսի, կոնֆիգուրացիայի, պատովածքի տեղակայման, եզրերի տեսանելիության, միջին ականջում ախտաբանության բացակայության (ոսկրիկների շղթայի խզում, խուլետեստատում, ֆիբրոզ կպումներ) և աուդիոմետրիկ տվյալների [1]:

Մեր հետազոտության պարագայում կիրառվել է էնդոսկոպիկ ոչ ինվազիվ միրինգոպլաստիկա բոլոր այն դեպքերում, երբ պատոված են եղել թմբկաթաղանթի առաջային քառորդները, և պատովածքի առաջային եզրը միկրոսկոպով տեսանելի չի եղել, ինչպես նաև նախավիրահատական աուդիոգրամայի տվյալներով չի ենթադրվել ոսկրիկների շղթայի խզում կամ որևէ այլ ախտաբանական վիճակ (շղթայի ֆիքսացիա տարբեր պատճառների հետևանքով): Որպես տրանսպլանտատ կիրառվել է այծիկի աճառի՝ արտաքին լսողական անցուղու կողմում տեղակայված ավելի բարակ վերնաճառը: Թմբկաթաղանթի պատովածքի եզրերը թարմացվել են միկրոասեղի և միկրոբռնիչի օգնությամբ: Միջին ականջն ամբողջությամբ լցվել է ջելֆումներով՝ առանձնահատուկ ուշադրություն դարձնելով առաջային մասում առկա եվստախյան փողի բացվածքի ուղղությամբ դրանց խիտ տեղադրմանը, որպեսզի տեղադրված տրանսպլանտատի լատերալիզացիա չդիտվի: Տրանսպլանտատը տեղադրվել է թմբկաթաղանթի մնացորդների տակ այնպես, որ պատոված եզրերի ամբողջ շրջագծով

այն կիպ հավի եզրերին: Թմբկաթաղանթը ծածկվել է սիլաստիկի շերտով: Արտաքին լսողական անցուղին լցվել է հակաբիոտիկի լուծույթով ներծծված ջելֆոմների կտորներով:

Վիրահատվածները հետվիրահատական շրջանում հսկվել են 28 – 216 օր, միջինում՝ 110 օր: Բոլոր վիրահատվածները վիրահատող բժշկի կողմից հետվիրահատական շրջանում հետազոտվել են առնվազն 1 անգամ: Վիրահատության արդյունքները գնահատվել են՝ ելնելով օտոէնդոսկոպիայի և ատոլիոմետրիայի տվյալներից:

Հետազոտության տակ գտնվել են 25 հիվանդ, որոնցից քրոնիկ ինակտիվ միջին օտիտ պերֆորացիայով՝ 16 հիվանդ [13], ինչպես նաև Արցախյան 44-օրյա պատերազմում միջին ականջի վնասումով 9 հիվանդ: Ըստ սեռի՝ 4 կին, 21 տղամարդ, ըստ տարիքի՝ 19-56 տարեկան, միջին տարիքը կազմել է 30.7 տարեկան:

Աղյուսակ 1

Հիվանդների բաշխումն ըստ տարիքի

Տարիք	18-25	26-35	36-45	46 և ավել	ընդամենը
Հիվանդների քանակ	10	8	3	4	25

25 պացիենտից 4-ի (16%) մոտ առկա էր թմբկաթաղանթի երկկողմանի, իսկ 21-ի (84%) մոտ՝ միակողմանի պատռվածք, որից 13-ը (62%)՝ ձախ ականջի, իսկ 8-ը (38%)՝ աջ ականջի ախտահարումով: Ընդ որում 14-ը միջին (56%), իսկ 11-ը փոքր չափսի թափածակումներով (44%): Ըստ տեղակայման՝ բոլոր թափածակումներն առաջային քառորդներում էին:

Ընդհանուր առմամբ վիրահատության են ենթարկվել 10 աջ և 15 ձախ ականջ:

Հիվանդների մեծ մասը գանգատվում էր ծանրալսությունից, որոշ մասը՝ աղմուկից ականջում, իսկ պարբերական թարախարտադրությունից՝ 3 հիվանդ: Պացիենտներից 15-ի մոտ դիտվում էր լսողության թեթև աստիճանի կորուստ (26-40դԲ), իսկ 10-ի մոտ՝ միջին աստիճանի կորուստ (41-60դԲ): Այն պարագայում, երբ առկա էր թմբկաթաղանթի երկկողմանի պատռվածք, սկզբում վիրահատվել է ավելի վատ լսողականջը:

Արդյունքները և քննարկումը

Թմբկաթաղանթի լրիվ վերականգնում դիտարկվել է 23 (92%) դեպքում: Բորբոքման հետևանքով փոքր թափաճակում դիտարկվել է 2 հիվանդի մոտ: Հետվիրահատական լուրջ բարդություններ չեն դիտարկվել: Ֆունկցիոնալ արդյունքները գնահատվել են վիրահատությունից 1 ամիս (մոտակա արդյունքներ) և 3 և ավելի ամիս անց (հեռակա արդյունքներ): Լսողության լավացում դիտարկվել է միջինում 20.2 դԲ-ով (աղյուսակ 2):

Չի դիտարկվել յաթրոգեն սենսոներալ ծանրալսության կամ լսողական ոսկրիկների վնասման ոչ մի դեպք:

Աղյուսակ 2

Լսողության շեմքը ըստ դԲ-ի

	Հաճախականությունը ըստ Հերցերի											
	500Hz			1000Hz			2000Hz			4000Hz		
Շեմքը ըստ դԲ-ի	AC	BC	ABG	AC	BC	ABG	AC	BC	ABG	AC	BC	ABG
Նախավիր.	34.2	4.8	29.4	37.8	6.4	31.4	45.4	12.8	32.6	45.8	15.2	30.6
Հետվիր.	16.8	3.5	13.3	23.2	5	18.2	29.1	8	21.1	39.1	14.5	24.6
>3 ամիս	14	0.5	13.5	15.5	1.5	14	21	6	15	32	11.5	20.5
Նախավիր./>3ամիս տարբերություն	20.2	4.3	15.9	22.3	4.9	17.4	24.4	6.8	17.6	13.8	3.7	10.1

Առաջային քառորդներում տեղակայված թափաճակումների վիրահատական բուժումն ունի իր դժվարությունները՝ պայմանավորված թմբկաթաղանթի առաջային եզրի և ֆիբրոզ օղի վատ տեսանելիության և հետագայում լավ արդյունքների սահմանափակման հետ:

Ամբողջ աշխարհում տարբեր մեթոդներով իրականացվող տիմպանոպլաստիկայի հաջողությունը հետևյալն է. տրանսպլանտատի լատերալ տեղադրման հաջողության տոկոսը Հաուզ կլինիկայում 90%-ից ավելի է [4], իսկ տրանսպլանտատի մեղիալ տեղադրման պարագայում՝ 93% [6]:

Սակայն լատերալ մեթոդի գլխավոր թերությունը թմբկաթադանթի առաջային անկյան բթացումն է, որը նկատելիորեն ազդում է լսողության վերականգնման վրա:

Համեմատելով էնդոսկոպիկ և միկրոսկոպիկ միրինգոպլաստիկաները՝ կարող ենք ասել, որ աշխարհում միկրոսկոպիկ միրինգոպլաստիկայի համար դիտվել է 90%-ից 95% հաջողություն [10,11]: Նմանատիպ հաջողություն է դիտվել նաև էնդոսկոպիկ միրինգոպլաստիկայի պարագայում՝ 80% -ից 100% [3,7,14]: Ըստ Չի Չեյ Ցենգի և այլոց՝ էնդոսկոպիկ ոչ ինվազիվ միրինգոպլաստիկայի դեպքում հետվիրահատական հաջողությունը կազմել է 93% [9]: Մեր հետազոտության պարագայում հաջողությունը կազմել է 92%: Սակայն, ի տարբերություն հետականջային կտրվածքով կատարվող տիմպանոպլաստիկայի, սա ավելի քիչ ինվազիվ և քիչ տրավմատիկ մեթոդ է, այն կրճատում է վիրահատության ընթացքը, պակասեցնում նաև հետվիրահատական շրջանի դիսկոմֆորտն ու ցավը, իսկ պացիենտները դուրս են գրվում վիրահատության հաջորդ օրը, ինչը նվազեցնում է նաև ներհիվանդանոցային վարակների առաջացման ռիսկը, ուստի և լավացնում կատարված միրինգոպլաստիկայի արդյունավետությունը:

Իհարկե, հաջողության տոկոսի վրա ազդում են նաև այնպիսի գործոններ, ինչպիսիք են տարիքը, թափածակման չափը և թարմությունը, պացիենտի կողմից ճիշտ հետվիրահատական խնամք պահելու ունակությունը:

Մեր հետազոտության սահմանափակումներն են՝ պացիենտների հարաբերականորեն փոքր քանակը, ինչպես նաև որոշ պացիենտների մոտ հետվիրահատական շրջանում երկար հսկողություն ապահովելու անհնարինությունը:

Էնդոսկոպիկ ոչ ինվազիվ միրինգոպլաստիկան թմբկաթադանթի առաջային քառորդների վնասումների դեպքում, անկախ թափածակման չափից, տալիս է լավ անատոմիական և ֆունկցիոնալ արդյունքներ: Այն կրճատում է վիրահատության ընթացքի տևողությունը, նվազեցնում է տրավմատիզմը և այդպիսով պակասեցնում նաև հետվիրահատական շրջանի դիսկոմֆորտն ու ցավը: Հմտանալը էնդոսկոպիկ մեթոդի մեջ մեզ հնարավորություն կտա ընդլայնելու էնդոսկոպիկիրառումը միջին ականջի վիրաբուժության մեջ:

Ընդունված է 23.12.21

Эффективность эндоскопической неинвазивной перихондриальной трансплантатной мирингопластики для восстановления передних перфораций барабанной перепонки

**А.Г.Амбарцумян, Н.Р.Напетян, А.Б.Месропян, Г.Г.Антонян,
Л.А.Петросян, Э.А.Заргарян, А.Г.Арутюнян, Н.А.Лусинян**

Целью данного исследования является оценка эффективности эндоскопической неинвазивной мирингопластики (ЭНИМ) перихондриальным трансплантатом при передних перфорациях барабанной перепонки (ППБП).

Форма исследования – проспективная. Исследование включало 25 пациентов с передней перфорацией барабанной перепонки, из них 21 мужчина и 4 женщины, средний возраст составил 30,7 лет. У 16 из них был хронический неактивный средний отит с перфорацией, у 9 – перфорация произошла после взрывной травмы во время последней Арцахской войны. У 11 больных перфорация была небольшая, а у 14 – среднего размера. Всем пациентам была проведена эндоскопическая неинвазивная мирингопластика с использованием надхрящницы козелка, в период с декабря 2020 года по август 2021 года в ЛОР отделении МЦ «Астхик».

Независимо от размера перфорации и ее связи с рукояткой молоточка, мирингопластика была произведена эндоскопическим неинвазивным методом без отсепаровки тимпаномеатального лоскута. Полное восстановление барабанной перепонки наблюдалось в 92% (у 23 из 25), улучшение слуха по воздушной проводимости составило 22,3 дБ, а сокращение костно-воздушного разрыва – 17 дБ (500-2000 Гц). Интраоперационных и послеоперационных осложнений не наблюдалось.

Таким образом, ЭНИМ без отсепаровки тимпаномеатального лоскута может применяться при ППБП, независимо от того, насколько велика перфорация. Этот метод сокращает продолжительность операции, уменьшает травматизм, тем самым послеоперационные неудобства и боль, имеет хорошие анатомические и функциональные результаты. Усовершенствование навыков эндоскопической хирургии позволит расширить область использования эндоскопа в хирургии среднего уха.

The Effectiveness of Endoscopic Non-Invasive Perichondrial Graft Myringoplasty for Repairing the Anterior Tympanic Membrane Perforations

A. G. Hambardzumyan, N. R. Nahapetyan, H. B. Mesropyan,
G. G. Antonyan, L. A. Petrosyan, H.A. Zargaryan, A. G. Harutyunyan,
N. A. Lusinyan

This study aims to assess the effectiveness of endoscopic non-invasive perichondrial graft myringoplasty (ENIM) for anterior tympanic membrane perforations (ATMPs).

The form of the study is prospective. 25 patients are included in this research with anterior perforation of tympanic membrane, 21 men and 4 women with mean age of 30.7. In 16 of them, there was chronic inactive otitis media with perforation, in 9 patients perforation occurred after the blast trauma during last Artsakh war. In 11 patients, perforation was small and in 14-medium size. All patients have been undergone endoscopic non-invasive perichondrial graft myringoplasty during a period of December 2020 to August 2021 at the ENT department of Astghik MC.

Regardless of the size of the perforation and its relationship with the malleus manubrium, myringoplasty was completed using ENIM method. Graft success rate was 92% (23/25), the mean improvement of air conduction was 22.3dB, and the air-bone gap was 17dB (500-2000Hz). Furthermore, no intraoperative or postoperative complications happened.

ENIM without elevation of tympanomeatal flap can be applied for ATMPs, regardless of how large the perforation is. This method shortens the duration of surgery, diminishes traumatism, postoperative inconveniences, pain, and has good anatomical and functional results. Mastering some surgical skills under the endoscope would be helpful to enlarge our field for using endoscope in ear surgery.

Գրականություն

1. Chen, Yubin*; Jiang, Xiaoyu[†]; Yang, Luoying*; Wang, Jianyan*; Li, Peng. Endoscopic Transcanal Push-Through Myringoplasty for Different Types of Tympanic Membrane Perforations. *Otology & Neurotology*, June 2021, v. 42, issue 5, pp. 726-732.
2. Dawood MR. Spontaneous Healing of Traumatic Tympanic Membrane Perforation. *Mustansiriyah Med J.*, 2015, 14(1):24-29.
3. el-Guindy A. Endoscopic transcanal myringoplasty. *J Laryngol Otol.*, 1992, 106(6): 493-495.
4. Fayad JN, Sheehy JL. Tympanoplasty: outer surface grafting technique. In: Brackmann DE, Shelton C, Arriaga MA, eds. *Otologic Surgery*, 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2010, pp.119-129.

5. *Farrior J.B.* Incisions in tympanoplasty: anatomic considerations and indications. *Laryngoscope*, 1983 Jan, 93(1):75-86.
6. *Glasscock ME, Jackson CJ, Nissen AJ, et al.* Postauricular undersurface tympanic membrane grafting: a follow-up report. *Laryngoscope*, 1982, 92:718.
7. *Karhuketo TS, Ilomäki JH, Puhakka HJ.* Tympanoscope-assisted myringoplasty. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.*, 2001, 63(6):353-357.
8. *Kozin, Elliott D. MD, Lee, Daniel J. MD.* Transcanal Endoscopic Ear Surgery. A New Era of Otologic Surgery? *The Hearing Journal*, September 2015, v. 68, issue 9, pp. 8, 9, 12.
9. *Nadol J.B.* The chronic draining ear. Current therapy in Otolaryngol. *Head and Neck Surg.*, 1987, 18:18-22.
10. *Rizer FM.* Overlay versus underlay tympanoplasty, II: the study. *Laryngoscope*, 1997, 107(12, pt 2):26-36.
11. *Sheehy JL, Anderson RG.* Myringoplasty: a review of 472 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*, 1980, 89(4, pt 1):331-334.
12. *Timothy T.K. Jung et al.* Classification of Otitis media and surgical principles. *Otitis Media, The Otolaryngologic Clinics of North America*, v. 32, N. 3, June 1999, p. 369.
13. *Tseng CC, Lai MT, Wu CC, et al.* Endoscopic transcanal myringoplasty for anterior perforations of the tympanic membrane. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2016, 142:1088-93.
14. *Yadav SP, Aggarwal N, Julaha M, Goel A.* Endoscope-assisted myringoplasty. *Singapore Med J.*, 2009, 50(5):510-512.

ՀՏԴ 612.44.018:616.893-053.8-092.9

DOI:10.54503/0514-7484-2022-61.1-110

**Մեդրախոտի (*Stevia rebaudiana Bertoni*) առողջաբանական,
տնտեսական, արդյունաբերական կիրառման և ներդրման
կարևորությունը ՀՀ-ում և Արցախում**

**Մ.Ա. Բաբախանյան^{1,2}, Վ.Ա. Չավուշյան³,
Լ.Է. Հովհաննիսյան¹, Ա.Ս.Իսոյան³, Կ.Վ. Միմոնյան³,
Լ.Ս.Ղալաչյան¹, Շ.Ս.Զաքարյան⁴, Ա.Գ.Ղուկասյան⁵**

¹ ՀՀ ԳԱԱ Գ.Ս. Դավթյանի անվան հիդրոպոնիկայի
պրոբլեմների ինստիտուտ
0082, Երևան, Նորագյուղ, 108

² Արցախի Հանրապետության գիտական կենտրոն

³ ՀՀ ԳԱԱ Լ.Ա. Օրբելու անվան ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտ
0028, Երևան, Օրբելի եղբ. փ., 22

⁴ ՀՀ ԳԱԱ երկրաբանական գիտությունների ինստիտուտ

⁵ ՀՀ ԳՆ երկրագործության գիտական կենտրոն

Բանալի բառեր. մեդրախոտ, դասական հիդրոպոնիկա, հող, կաթիլային հիդրոպոնիկա, բուսահումքի ֆիզիոլոգիական նշանակություն, արդյունավետություն

Մեդրախոտը ամենաերիտասարդ գյուղատնտեսական մշակույթն է ժամանակակից բուսաբուծության մեջ, հայտնաբերվել է Ա.Բերտոնիի կողմից Պարագվայում: Այն արտակարգ քաղցր համի և բազմաթիվ բուժիչ հատկությունների շնորհիվ դարեր շարունակ օգտագործվել է տեղի բնիկների կողմից և աստիճանաբար տարածվել աշխարհի տարբեր երկրներում՝ Ճապոնիա, Չինաստան, Մալայզիա, Գերմանիա, ԱՄՆ, Կանադա, Ուկրաինա, Վրաստան, Միջին Ասիայի երկրներ և այլուր [5,11,16,17,21]: Բազմաթիվ հետազոտություններով ապացուցվել է, որ մեդրախոտի բուսահումքը, շնորհիվ նրա մեջ առկա ֆիզիոլոգիապես ակտիվ միացությունների, ունի բազմակողմանի բուժիչ նշանակություն: Մեդրախոտում պարունակվող քաղցր գլիկոզիդների «ստեիոզիդների» օգտագործումն օրգանիզմում զգալի չափով արգելափակում է ենթաստամոքսային գեղձի կողմից ինսուլինի անարդյունավետ ծախսը և դրանով նպաստում շաքարախտով հիվանդ մարդկանց հիպերգլեցեմիկ բացառմանը կամ զարգացմանը: Կա-

ընդունվում է նաև այն հանգամանքով, որ շաքարախտով հիվանդ մարդկանց թիվն աննախադեպ աճում է աշխարհում (400 միլիոնից ավելի), իսկ նորածին երեխաների 13%-ը ծնվում են այդ հիվանդությամբ: Ուստի, տվյալ երևույթը համաշխարհային չարիք է: Մարդկային ուտեստներում ածխաջրատների փոխարինումը քաղցրահամ գլիկոզիդներով կարևորվում է ահագնացող վտանգին հակընդդեմ, մանավանդ, երբ դրանք ունեն գրոյական կալորիականություն: Մեղրախտոն իջեցնում է զարկերակային ճնշումը, ունի հիպերտենզիվ ազդեցություն, դիուրետիկ նշանակություն, հակամիկրոբային է, նպաստում է իմունային համակարգի կայունությանը, հակազդում է ճարպակալմանը, նպաստավոր ազդեցություն ունի մարսողական համակարգի վրա, արգելափակում է ատամների կարիեսի առաջացումը, գենոմային մակարդակով հակազդում է մարդկային օրգանիզմի ծերացման ընթացակարգի վրա: Այն նաև կոսմետիկ միջոց է մաշկի վերականգնման ինտենսիվությունը խթանելու իմաստով և բարելավում է սիրտ-անոթային համակարգի գործունեությունը: Վերոհիշյալ ներազդումների մեծ մասը հայտնի են դարձել դեռևս 15-րդ դարից, երբ Պարագվայի տեղացիները ամենուրեք որպես սննդամթերք և բուժամիջոց օգտագործել են մեղրախտոը, այնուհետև վերջին 50-60 տարիներին ներառվել միջազգային գործընթացներում: 1977թ. -ից Ճապոնիան որպես քաղցրանյութ օգտագործում է միայն մեղրախտոը, իսկ շաքար հրամցնում են միայն զբոսաշրջիկներին: 1997թ. -ից մեղրախտոի բուսահումքը ներառված է ԱՄՆ-ի զինված ուժերի սննդակազմ, իսկ Սովետական Միությունում այն տրվում էր միայն կուսակցական ղեկավարներին և տիեզերագնացներին [5,7,17-22]: Նկատի ունենալով Արարատյան դաշտում 40 հազար հեկտար աղուտ և աղակալած տարածքի առկայությունը և մեղրախտոի անհերքելի առավելությունները (տնտեսական և բժշկական)՝ մեր կողմից այն 2009թ. -ից փորձարկվել է Հայաստանում և Արցախում, հողային և հիդրոպոնիկ ագրոտեխնոլոգիայի կիրառման պայմաններում [1-4,10,19]: Ուսումնասիրություններն իրականացվել են ՀՀ ԳՊԿ-ի հովանավորությամբ, դրամաշնորհային ծախսածածկով, ՀՀ ԳԱԱ ՀՊԻ թեմատիկ ծրագրով և ստեղծագործական խմբի մասնակցությամբ, բաղկացած մի շարք լիցենզավորված գիտական կազմակերպությունների համագործակցություններից:



ա

բ

գ

Նկար. Մեղրախոտի սածիլներ (ա), ծաղիկներ (բ) և հասունացած սերմեր (գ)

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտություններն իրականացվել են 2017-2020թթ. Արարատյան դաշտում (ք.Երևան, ՀՊԻ-ի տարածք, հիդրոպոնիկական փորձարարական կայան, հողային և հիդրոպոնիկական վեգետացիոն անոթներ (1մ² և 5 մ²) և Արցախում (գյուղ Խանաբադ): Հարկ է նշել, որ Արարատյան դաշտում կլիման խիստ ցամաքային է, տարեկան միջին ջերմաստիճանը 11,0-11,8°C է, հարաբերական խոնավությունը՝ 40%, տեղումների տարեկան միջին գումարը՝ 200-300մմ [2]: Հիդրոպոնիկայում բույսերը սնուցվել են Գ.Ս. Դավթյանի կողմից առաջարկված սննդալուծույթով [6]: Որպես լցանյութ կիրառվել են նախօրոք KMnO₄-ի 0,05%-անոց լուծույթով ախտահանված, 3-15մմ տրամագծով մասնիկներ ունեցող գլաքարը, հրաբխային խարամը և դրանց խառնուրդը (1:1, ըստ ծավալի): Մեղրախոտ- *Stevia rebaudiana Bertoni*-ն միամյա խոտաբույս է, պատկանում է բարդածաղկավորների ընտանիքին, աճում է Հարավային և Կենտրոնական Ամերիկայում, նաև Հյուսիսային Մեքսիկայում, դաշտային և լեռնային պայմաններում: ՀՀ է ներմուծվել 2000 թ.-ին (նկար): Այն ունի բազմաթիվ բուժիչ և կանխարգելիչ հատկություններ: Մեղրախոտում առկա են ավելի քան 300 ֆիզիոլոգիապես ակտիվ միացություններ, մակրո-, միկրո- և ուլտրամիկրոտարրեր: Մեղրախոտի տերևները պարունակում են քաղցր գլիկոզիդներ, որոնց անվանում են «դիտերպենային գլիկոզիդներ»: Դրանք բաղկացած են 8 տարատեսակներից, որոնց պարունակությունը բջջանյութում տարբեր է՝ ստիքոզիդ, ռեմբաուդիոզիդ A, B, C, D, E, ստիկոլիդիդ և դուլկոզիդ-A, որոնց գումարային պարունակությունը չոր նյութում կազմում է մոտ 22%: Մեղրախոտի չոր տերևները 10-15 անգամ, իսկ բուսահումքից անջատված դիտերպենային գլիկոզիդները 200-300 անգամ քաղցր են շաքարից: Բույսի տերևները հարուստ են ամինաթթուներով, պեկտիններով, մակրո, միկրո տարրերով (Ca, K, P, Mg, Zn, Fe և այլն), վիտամիններով (A, E, C, բետա կարոտին և այլն) ու ուլտրամիկրո-

տարբերով (յոդ, ցինկ, գերմանիում և այլն), [8-12,14,15,18,20]: Հոդային տարբերակում հումուսը կազմել է 1,5-2,5 %, հարուստ է ֆոսֆորով և կալիումով: Հոդային մշակույթում պահպանվել են ընդունված ագրոտեխնիկական կանոնները (հողի վար, պարարտացում, փխրեցում, պարբերաբար ջրումներ, մոլախոտերի հեռացում և այլն): Ստացված արդյունքները ենթարկվել են վիճակագրական մշակման [8]:

Արդյունքները և քննարկումը

Աղյուսակ 1-ի տվյալները հավաստում են, որ մեղրախոտը հնարավոր է հաջողությամբ մշակել ՀՀ-ում և Արցախում: Հիդրոպոնիկ բույսերն արդյունավետության ցուցանիշներով գերազանցում են ինչպես Արարատյան դաշտում և Արցախում հոդային պայմաններում մշակված բույսերին (1,8 անգամ), այնպես էլ գրականության տվյալներին:

Աղյուսակ 1

Մեղրախոտի արդյունավետությունը տարբեր տարածաշրջաններում

Ցուցանիշ	Արարատյան դաշտ		Նախալենային գոտի	Արցախ	Գրականության ցուցանիշ [7,11,21]
	հող	հիդրոպոնիկա			
Բուսահումքի (տերև) թաց քաշը, գ/բույս	128-135	385-436	138	175	-
Բուսահումքի (տերև) օդաչոր քաշը, գ/բույս	31-34	76-85	28	40	-
Բուսահումքի (տերև) թաց քաշը, գ/մ ²	1106-1218	3215-3687	1310	1678	-
Բուսահումքի (տերև) չոր քաշը, գ/մ ²	305-333	516-547	241	327	150-300
Բուսահումքի (տերև) չոր քաշը, կգ/ հա	3300	5980	3000	3270	1500-3000

Աղյուսակ 2-ում ներկայացված են մեղրախոտի բուսահումքում քաղցրահամ գլիկոզիդների պարունակության տատանման սահմանները տարբեր տարածաշրջանային հողակլիմայական պայմաններում: Ակնհայտ է, որ տարբեր պայմաններում մեղրախոտի տերևակազմում տեղի է ունեցել դիտերպենային գլիկոզիդների տարբեր ինտենսիվության կենսասինթեզ, ինչն օրինաչափ է, քանի որ այն կախված է եղանակային պայմաններից, հողակազմից, ագրոտեխնոլոգիայից և այլն: Այնուհանդերձ, դիտերպենային գլիկոզիդներից գերակշռում է ստնիոզիդ գլիկոզիդը, որն առավել բարձր է Արցախում:

Աղյուսակ 2

Մեղրախոտի բուսահումքում դիտերպենային գլիկոզիդների պարունակության տատանման սահմանները տարբեր տարածաշրջաններում հողային և հիդրոպոնիկական պայմաններում

Տարածաշրջան, մշակության եղանակը	Դիտերպենային գլիկոզիդներ, % չոր նյութում			
	ստերիո- զիդ $C_{38}H_{60}O_{18}$	ոբբաուդիո- զիդ-A $C_{44}H_{70}O_{23}$	ոբբաուդիո- զիդ-B $C_{38}H_{60}O_{18}$ · 2H ₂ O	ոբբաուդիո- զիդ-C $C_{44}H_{70}O_{22}$ · 3H ₂ O
ՀՀ, հող, հիդրոպոնիկա	7,4-12,1	0,7-3,2	0,04-0,06	0,5-2,1
	8,7-9,8	1,2-3,6	0,07-0,08	0,5-1,8
Արցախ, Ասկերան, հող	12,4-15,8	2,3-3,8	0,06-0,08	0,07-1,3
ՌԴ, հող	7,8-11,4	0,8-2,3	0,06-0,09	0,04-1,1
Ուկրաինա, հող	4,2-4,9	0,7-2,1	0,03-0,07	0,03-0,06
Ղազախստան, հող	8,3-10,2	1,6-1,9	0,06-0,08	0,09-1,6

* Մեղրախոտի տերևները պարունակում են նաև դուլկոզիդ- A գլիկոզիդը, որը տատանվում է 0,5-1,0%-ի սահմաններում:

Մեղրախոտի չոր տերևները քաղցր են շաքարից՝ 10-15, էքստրակտը՝ 40-50, խտացված էքստրակտը՝ 80-100 անգամ, իսկ դիտերպենային գլիկոզիդներից ստերիոզիդը՝ 210-300, ոբբաուդիոզիդ-A-ն՝ 242, ոբբաուդիոզիդ – C-ն՝ 30 և դուլկոզիդ – A-ն՝ 30 անգամ:

Տերևները հարուստ են նաև ամինաթթուներով, պեկտիններով, վիտամիններով (A, E, C, β-կարոտին և այլն), մակրո- միկրոտարրերով (Ca, K, P, Mg Fe I, Zn, Ge և այլն), [11]: Աղյուսակ 3-ում ներկայացված տվյալները ցույց են տալիս, որ ջրի և իզոպրոպիլային սպիրտի միջոցով մեղրախոտի բուսահումքից անջատված էքստրակտիվ նյութերի քանակը զգալի չափով կախված է մշակության վայրի հողակլիմայական պայմաններից:

Աղյուսակ 3

Մեղրախոտի բուսահումքում էքստրակտիվ նյութերի պարունակությունը
հողային և հիդրոպոնիկական պայմաններում տարբեր
տարածաշրջաններում

Տարածաշրջան, մշակության եղանակը	Էքստրակտիվ նյութեր, %	
	ջրում	իզոպրոպիլային սպիրտում
Արարատյան դաշտ, հող, հիդրոպոնիկա	40,7	11,4
	43,7	14,7
Արցախ, Ասկերան, հող	41,2	13,3
Ուկրաինա, հող	32,1	8,7

Պարզվել է, որ հիդրոպոնիկ եղանակով ստացված մեղրախոտի բուսահումքում մակրո- և միկրոտարրերի պարունակությունը, բացառությամբ Na-ի, Ni-ի, Pb-ի, Cd-ի, գերազանցում է հողային տարբերակին (աղ. 4):

Աղյուսակ 4

Մեղրախոտի բուսահումքում մակրո- և միկրոտարրերի պարունակությունը
հողային և հիդրոպոնիկական պայմաններում տարբեր
տարածաշրջաններում

Տարածաշրջան, մշակության եղանակը	Պարունակությունը, մգ/կգ									
	K	Ca	Na	Mg	Fe	Zn	Ni	Cu	Pb	Cd
Արարատյան դաշտ, հող	5370	4390	1280	820	492	13,4	8,8	7,4	0,9	0,02
	6030	4620	635	960	530	18,9	6,0	8,9	0,3	հետքեր
Արցախ, Ասկերան, հող	5508	4280	1100	790	501	16,1	7,2	8,0	0,8	հետքեր

Այսինքն՝ հիդրոպոնիկ բուսահումքը էկոլոգիապես ավելի նախընտրելի է, քան հողում մշակվածը: Հայտնի է, որ հիդրոպոնիկայում բույսերը հանքային տարրերը կլանում են սննդալուծությից: Ուստի, հիդրոպոնիկայում բուսահումքը կարելի է հարստացնել այն միկրո- և

ուլտրամիկրոտարրերով, որոնք բացակայում են հողում կամ կարևորվում են բժշկական տեսանկյունից:

Նյարդաֆիզիոլոգիական և կենսաքիմիական հետազոտությունների հակիրճ ամփոփումը

Ցույց է տրվել, որ դիետիկ ֆրուկտոզի ինտենսիվ օգտագործումն առնետների գլխուղեղում առաջացնում է նեյրոնային սինապսային ակտիվության և նյարդային հյուսվածքի ՆԱԴՖ-օքսիդազի ակտիվության խաթարումներ, որոնք նկատելի մեղմացել /նվազել են *Stevia rebaudiana*-ի կիրառման պայմաններում [16]: Հետազոտվել են նաև ստնիոզիդի՝ մեղրախոտի տերևների հիմնական դեղաբանական ակտիվ բաղադրիչի ազդեցության առանձնահատկությունները դիետիկ ֆրուկտոզով հարուցված շաքարախտի պայմաններում առնետների վնասված նստանյարդի գործառության վերականգնման, ինչպես նաև ողնուղեղի շարժիչ նեյրոնների սինապսային և ողնուղեղային ՆԱԴՖ-օքսիդազի ակտիվության վրա: Նստանյարդի ճմլում-վնասումից հետո ստնիոզիդի կիրառումը հանգեցնում է վնասված վերջույթի զգայական և շարժողական գործառույթների վաղաժամ վերականգնման և դրա երկարաժամկետ պահպանման [13,16]: Այս արդյունքների գիտական նորություն այն է, որ դիետիկ ֆրուկտոզի ինտենսիվ օգտագործմամբ հրահրված շաքարախտի կենդանական մոդելում գլխուղեղի, ողնուղեղի և ծայրամասային նյարդի նեյրոպատիաների, ինչպես նաև մեխանիկական վնասումների և մեղրախոտի օգտագործման պայմաններում բացահայտվել են գլխուղեղի և ողնուղեղի նեյրոնների սինապսային պլաստիկությանը, ինչպես նաև NADPH-օքսիդազային համակարգի օքսիդավերականգնողական ակտիվությանը վերաբերող բնութագրական ցուցանիշներ:

Այս տվյալները կարող են նպատակային դեղաբանական սննդային արտադրանքի կատարելագործման, ինչպես նաև հայրենական *Stevia rebaudiana*-ի հումքից բազմաթիրախային և բազմաֆունկցիոնալ՝ օժտված հակաշաքարախտային, հակաօքսիդանտային, հակաբորբոքային, նյարդապաշտպան և նոոտրոպ ակտիվությամբ, ֆիտոպրեպարատների մշակման հեռանկար հանդիսանալ:

Եզրակացություն

1.Դասական հիդրոպոնիկայում ագրոտեխնոլոգիայի կիրառումը հնարավորություն է տալիս բարձրացնելու մեղրախոտի բերքատվությունը հողի համեմատ 1,8 անգամ՝ միաժամանակ ապահովելով էկոլոգիապես առավել անվտանգ բուսահումք՝ դիտերպենային գլիկոզիդ-

ների, էքստրակտիվ նյութերի և օգտակար հանքային մակրո- միկրո- տարրերի (K, Ca, Mg, Zn, Fe, Cu) բարձր պարունակությամբ:

Հիդրոպոնիկական ագրոտեխնոլոգիայի կիրառումը հնարավորություն կընձեռի ոչ միայն օգտագործելու գյուղատնտեսության համար ոչ պիտանի հողատարածքներ, այլ նաև մեղրախոտի բուսահումքը հարստացնելու բժշկական տեսանկյունից անհրաժեշտ միկրո- տարրերով (օրինակ՝ երկաթ, յոդ, ցինկ, գերմանիում, սելեն և այլն):

Գործնական առաջարկներ

- Հաշվի առնելով մեղրախոտի հումքից ստացվող ածանցյալների կիրառման ոլորտները, ինչպես նաև նկատի ունենալով մեղրախոտի վերաբերյալ մեր փորձը և արժեքավոր տեղեկատվությունը, Խաթունարխում 2 հա բացօթյա հիդրոպոնիկ տարածքի և 1000մ² ջերմոցի առկայությունը՝ առաջարկվում է իրականացնել մեղրախոտի հիդրոպոնիկական մշակումն առանց մեծ ծախսաձեռնումների, իսկ հետագայում կիրառել կաթիլային տարբերակը:
- Հաշվի առնելով Արցախում (Ասկերանի վարչատարածքային շրջանում) մեղրախոտի բարձր և որակյալ բերքի ստացման հնարավորությունը՝ տեղի վարչակազմին խորհուրդ է տրվում մշակել մեղրախոտ բուսատեսակը՝ բանակում և բնակչության կենցաղում կիրառելու նպատակով:
- Առաջարկվում է մեղրախոտը մշակել ծաղկամանային տարբերակով բնակարանային և գրասենյակային պայմաններում, ինչպես սաժիլային, այնպես էլ արմատակալների տնկարկման միջոցով: Բույսի 3-4 տերևի օգտագործումը սուրճի, թեյի և ըմպելիքների հետ հավասարաբաժնի է դեղորայքային չափաբաժիններին:

Ընդունված է 29.07.21

Важность внедрения оздоровительного, хозяйственного и промышленного применения медовой травы (*Stevia rebaudiana Bertoni*) в РА и Арцахе

М.А. Бабаханян, В.А. Чавушян, Л.Э. Оганесян, А.С. Исоян,
К.В. Симонян, Л.М. Калачян, Ш.С. Закарян, А.Г. Гукасян

Изучались качественные показатели и продуктивность ценной технической культуры медовой травы, культивируемой в почвенных и гидропонических условиях Арцаха (село Ханабад) и Араратской долины. Применение гидропонической агротехнологии дает возможность повы-

сильнее урожайность медовой травы в 1,8 раза по сравнению с почвенной, одновременно обеспечивая экологически наиболее безопасное растительное сырье с высоким содержанием дитерпеновых гликозидов, экстрактивными веществами и полезными минеральными макро- и микроэлементами (K, Ca, Mg, Zn, Fe, Cu). Эти данные указывают на наличие целевых фармакологически улучшенных пищевых продуктов в РА и Арцахе, а также на возможность получения многофункциональных фитопрепаратов из сырья отечественной *Stevia rebaudiana Bertoni*.

The Significance of Introducing Stevia for Medicinal, Economic and Industrial Purposes in the Republic of Armenia and Artsakh

M. A. Babakhanyan, V. A. Chavushyan, L. E. Hovhannisyan, A. S. Isoyan, K. V. Simonyan, L. M. Ghalachyan, Sh. S. Zaqaryan, A. G. Ghukasyan

We investigated the quality indices and productivity of *Stevia rebaudiana Bertoni*, a valuable technical culture grown in the soil and hydroponic conditions of Artsakh (Khanabad village) and the Ararat valley. The use of hydroponic agro-technology increases Stevia yield by 1.8 times compared to soil, simultaneously providing the most environmentally safe plant raw materials with a high content of diterpene glycosides, extractive substances and useful macro-microelements (K, Ca, Mg, Zn, Fe, Cu). These findings point to the presence of improved targeted pharmacologically active food products in the Republic of Armenia and Artsakh, as well as the possibility of producing multifunctional phytopreparations from the endemic Stevia-derived raw material.

Գրականություն

1. *Բաբախյան Մ., Հովհաննիսյան Լ., Նահապետյան Խ., Ղուկասյան Վ.* Նոր տեխնիկական մշակաբույս՝ հայկական մեդիտերանի արտադրական ներդրումը ՀՀ-ում և ԼՂՀ-ում, նրա կիրառման առողջապահական և տնտեսական առավելությունները: ՀՀ ԳԱԱ Հայաստանի բժշկագիտություն, հ. LVI, N2, 2016, էջ 21-29:
2. *Վալենյան Լ.Վ.* /խմբ./ Հայաստանի ազգային ատլաս, Ա հատոր, Ե., 232 էջ, 2007:
3. *Бабаханян М.А., Аствацатрян Н.З., Матинян А.М., Нагапетян Х.О., Оганесян Л.Э., Марченко З.И., Московян Д.Х.* Гидропонная фитотехнология – один из методов решения проблемы обогащения биомассы эндемическими элементами в НКР. Вестник МАНЭБ, СПб., 2005, т. 10, 5, с. 31-36.
4. *Бабаханян М.А., Матинян Л.А., Оганесян Л.Э., Нагапетян Х.О., Московян Д.Х.* О медико-биологическом значении йода. Вестник МАНЭБ, СПб., 2005, т. 10, 5, вып. 2, с. 150-154.
5. *Вахрушева Т.Е., Гойчайшвили Н.Б., Горбатенко Л.Е., Дзюба О.О., Талалова Е.Е.* Биохимическая характеристика стевии в зависимости от условий выращивания. 2-й Междунар. симп. по нетрадиционным растениям. Пушино, 1997, т. 5, с.617-918.

6. Давтян Г.С. Гидропоника. В кн.: Справочная книга по химизации сельского хозяйства. М., 1980, с. 382-385.
7. Зубцов В.А., Осипова Л.Л., Лебедева Т.И., Антипова Н.В. Стевия – лекарственное и пищевое растение. Мат. I Межд. научно-практ. конф. “Растительные ресурсы для здоровья человека”. 23-27 сент., 2002. М., Сергиев-Пасад: “Арес”. с. 356-358.
8. Кедик С.А., Ярцев Е.И., Станишевская И.Е., Федоров С.В. Технология получения сухого очищенного экстракта из листьев стевии. Вестник МИТХТ, 2008, 3, 2, с. 79-83.
9. Комаров Б.А., Погорельская Л.В., Фролова М.А., Албулов А.И., Трескунов К.А., Широкова О.К., Комаров Ю.А. Почему необходим повсеместный контроль микроэлементного состава растительного сырья. Потенциал современной науки, октябрь, 2014, № 5. По итогам 9-й Международной научной конференции «Наука в центральной России», с. 27 – 35.
10. Оганесян Л.Э., Бабахянян М.А. Интродукция стевии в условиях открытой гидропонии на Араратской равнине. “Известия” Государственного аграрного университета Армении. Международная научная конференция, Ереван, 2010, 3, с. 53-56.
11. Семенова Н. Стевия – растение XXI века. М., СПб., 2004.
12. Скальный А.В. Микроэлементы: Бодрость, Здоровье, Долголетие. М., 2019.
13. Avetisyan L. G., Chavushyan V. A., Simonyan K. V., Ghochikyan V. T., Hovhannisyan L. E., Babakhanyan M. A. The effect of stevioside on the functional recovery of damaged sciatic nerve in rats receiving fructose-rich food. Armenian medicine, 2017, vol. LVII, N1, p. 67-79.
14. Babakhanyan M. A., Hovhannisyan L. E., Hovsepyan H. Y., Ghochikyan V. T., Zakaryan Sh. S., Ghukasyan A. G. The studies of Germanium microelement in different conditions of growing *Stevia Rebaudiana* Bertoni. "Contemporary issues of hydroponic and in vitro cultures" A Collection of Articles from the 6th International Scientific Conference dedicated to the 70th Anniversary of the Institute's Establishment (21-23 September 2017), p. 194-201.
15. Barreda V. D., Palazzesi L., Telleria M. C., Olivero E. B., Raine J. I., Forest F., Early evolution of the angiosperm clade asteraceae in the cretaceous of Antarctica. Proc Nat Acad Sci USA. 2015. 112(35):10989-94.
16. Chavushyan V. A., Simonyan K. V., Simonyan R. M., Isoyan A. S., Simonyan G. M., Babakhanyan M. A., Hovhannisyan L. E., Nahapetyan Kh. H., Avetisyan L. G., Simonyan M. A., Effects of stevia on synaptic plasticity and NADPH oxidase level of CNS in conditions of metabolic disorders caused by fructose. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2017, 17:540, p. 1-13.
17. Genus J.M. Stevioside. Phytochemistry, 2003, v.64, p. 913-921.
18. Guri R., Bazotta R.B., Botion L.M., Godoy., Bracht A. Effect of *Stevia rebaudiana* on glucose tolerance in normal adult humans. Braz.J. Med. Biol. Res., vol. 202, 2006, p. 187-191.
19. Harutyunyan R. A., Nahapetyan Kh. O., Babakhanyan M. A., Hovsepyan H. Y., Effect of different doses of *Stevia rebaudiana* Bertoni on the temperature homeostasis of rats. Jour. Med. science of Armenia, vol. LIV, N1, 2014, p. 55-60.
20. Kochikyan V. T., Manukyan L. S., Tsaturyan A. O., Sahyan A. S., Kochikyan A. T., Hovhannisyan L. E., Hovsepyan H. Y., Babakhanyan M. A., Development of an effective method for the isolation of sweet glycosides from stevia leaves (*Stevia rebaudiana* Bertoni), grown in Armenia and Nagorno-Karabakh. Biolog.Journ. Armenia, 2016, 1 (68), p. 70-74.
21. Kumar R., Sharma S., Sood S. , Yield components, light interception and marker compound accumulation of stevia (*Stevia rebaudiana* Bertoni) affected by planting material and plant density under western Himalayan conditions. Archives of Agronomy and Soil Science 2014, 60:12, pp. 1731-1745.
22. Madan S, Ahmad S, Singh GN, Kohli K, Kumar Y, Singh R, Garg M., *Stevia rebaudiana* (Bert.) Bertoni- A Review. Indian J Nat Prod Resour. 2010. 1(3):267-286.

ՀՏԴ 616.12-008.24.275.1(575.2)

DOI:10.54503/0514-7484-2022-61.1-120

**Դեղաբույսի (*Trifolium pratense* L.) շտկող ազդեցությունը
էկոլոգիական անբարենպաստ պայմաններում օրգանիզմում
առաջացած ֆունկցիոնալ խանգարումների ժամանակ**

Մ.Ա. Կարապետյան¹, Ս.Ռ. Աղաջանյան², Ն.Յու. Ադամյան¹

¹ԵՊՀ, կենսաբանության ֆակուլտետ, մարդու և կենդանիների

ֆիզիոլոգիայի ամբիոն

0025, Երևան, Չարենցի 8

²Վարդենիսի N3 հիմնական դպրոց

Բանալի բառեր. թթվածնաքաղց, մարգագետնային երեքնուկ, շնչառություն, սիրտ-անոթային համակարգ

Ներածություն: Ժողովրդական բժշկության մեջ շնչառական և սիրտ-անոթային հիվանդությունների ժամանակ, երբ օրգանիզմն զգում է թթվածնի պակաս, կիրառվում են մի շարք դեղաբույսեր, որոնք ունեն հակաօքսիդիչ հատկություններ: Այդ դեղաբույսերից է մարգագետնային երեքնուկը (*Trifolium pratense* L.): Հետազոտություններից պարզվել է, որ էկոլոգիապես անբարենպաստ պայմաններում նույնպես օրգանիզմն ունենում է թթվածնային անբավարարություն: Դրա հետևանքով բարձրանում են շնչառության հաճախականությունը, արյան ճնշումը և սրտի կծկումների հաճախականությունը: Երեքնուկի ծաղիկների թուրմն ընդունելուց տասը օր հետո այդ ցուցանիշները մոտենում են նորմային: Դա պայմանավորված է երեքնուկի ծաղիկներում պարունակվող հակաօքսիդիչների ազդեցությամբ օրգանիզմի ադապտացիոն մեխանիզմների ակտիվացումով:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտությունները կատարվել են Վարդենիսի հիմնական դպրոցի 14-15 տարեկան 26 աշակերտների շրջանում: Հետազոտությունների մեջ ներգրավումն իրականացվել է կամավոր հիմունքներով՝ աշակերտների և նրանց ծնողների համաձայնությամբ: «Пульсоксиметр MEC1200» սարքի միջոցով հետազոտվել են աշակերտների էլեկտրասրտագրերը, շնչառության հաճախականությունը, սրտի կծկման հա-

ճախականությունը, զարկերակային, սիստոլիկ, դիաստոլիկ և անոթազարկային ճնշումները, արյան թթվածնային հագեցվածությունը:

Շնչառական ծավալը որոշվել է սպիրոմետրով: Շնչառության, արյան և սիրտ-անոթային համակարգի ցուցանիշները հետազոտվել են մինչև թուրմի ընդունումը և դրանից մեկ ամիս հետո:

Ալվեոլային օդափոխության բուլեական ծավալը (VA) հաշվարկվել է $VA = f \times (VT - VD)$ բանաձևով, որտեղ f -ը շնչառական հաճախականությունն է, VT -ն՝ շնչառական ծավալը, VD -ն՝ շնչուղիների մեռյալ տարածության ծավալը (միջինը՝ 150 մլ): Տվյալների հավաստիությունը որոշվել է վիճակագրական վերլուծությամբ՝ օգտագործելով SPSS ծրագրային փաթեթը: Հետազոտությունները կատարվել են «Մարդու իրավունքների և բիոէթիկայի համընդհանուր հռչակագրի» 5-7 հոդվածների համաձայն: Ըստ Ս.Ս. Շուշարջանի՝ փոխանակվող օդի 1 լիտրն «արժե» 0,13 կկալ[12]: Ուստի, էներգիական ծախսերը հաշվարկել ենք՝ ելնելով այդ մեծությունից:

Դեղաբույսի ընտրությունը կատարվել է Ավանդական բժշկության համալսարանի բժիշկների ցուցումով:

Թուրմի պատրաստման համար մարգագետնային երեքնուկի ծաղիկների 1 ճաշի գդալ չոր զանգվածը 45 բուլե թրմվել է 200 մլ եռացած ջրում: Աշակերտները թուրմը խմել են օրական երկու անգամ, ուտելուց հետո՝ 100 մլ-ական չափաբաժնով:

Արդյունքները և քննարկումը

Հայտնի է, որ միջավայրի պայմանների փոփոխություններին առաջին հերթին արձագանքում են շնչառական և սիրտ-անոթային համակարգերը: Միջավայրում թթվածնի պարգիալ ճնշման անկմանը համապատասխան փոխվում է արյան մեջ թթվածնի լարվածությունը: Դա շտկելու համար ակտիվանում են օրգանիզմի հարմարվողական՝ ադապտացիոն մեխանիզմները ինչպես էնդոգեն՝ ներքնածին թթվածնաքաղցի (տարբեր հիվանդությունների ժամանակ), այնպես էլ միջավայրում թթվածնի պակասի ժամանակ [2-4,7]:

Մի շարք ախտաբանական գործընթացների ժամանակ, այդ թվում՝ նաև թթվածնաքաղցի պայմաններում, բջիջներում ավելանում է ազատ ռադիկալների քանակը: Այդ ռադիկալները խախտում են բջջի բնականոն նյութափոխանակությունը՝ անդառնալիորեն վնասելով բջջային կառույցները[6]: Նման գործընթացները կանխելու համար բժշկության մեջ օգտագործվում են սինթետիկ և բնական հակաօքսիդիչներ, որոնք չեզոքացնում են ազատ ռադիկալների գործունեությունը: Բնական հակաօքսիդիչներ են պարունակում դեղաբույսերը, այդ

թվում՝ նաև մարգագետնային երեքնուկը: Մարգագետնային երեքնուկի բուժիչ ազդեցությունը ժողովրդական բժշկությանը վաղուց հայտնի է, իսկ գիտականորեն հաստատվել է լաբորատոր հետազոտություններով: Փորձերը ցույց են տվել, որ ճնշախցում 7-8 հազ. մետր բարձրությանը համապատասխանող սուր թթվածնաքաղցի պայմաններում առնետների շնչառությունը մի քանի վայրկյան հետո կանգ է առնում: Իսկ 10 օր սննդի հետ երեքնուկի ծաղիկներ ընդունած կենդանիներն այդ պայմաններում դիմանում են ավելի քան տասը րոպե[5]: Ստացված արդյունքը հիմք է ծառայել դպրոցականների մոտ նկատվող առողջական շեղումներն այս դեղաբույսի օգնությամբ շտկելու համար:

Օրգանիզմում ֆունկցիոնալ շեղումների վրա երեքնուկի ծաղիկների շտկող ազդեցությունը պայմանավորված է նրանցում գլիկոզիդների, ֆլավոնների, իզոֆլավոնների, B խմբի վիտամինների առկայությամբ, որոնք, միանալով ազատ ռադիկալներին, խոչընդոտում են ճարպերի գերօքսիդացումը:

Աղյուսակ 1

Վարդենիսի աշակերտների շնչառության առանձնահատկությունները մարգագետնային երեքնուկի թուրմն ընդունելուց առաջ և հետո (n=26)

Հետազոտված ցուցանիշները	Երեքնուկի թուրմն ընդունելուց առաջ	Երեքնուկի թուրմն ընդունելուց հետո
Շնչ. հաճախականությունը (շնչ.շարժ./րոպե)	19,39±0,22	15,67±0,23* (-19%)
Շնչ. ծավալը (լ)	0,42±0,02	0,52±0,02* (+23%)
Թոքերի կենսական տարողությունը (լ)	2,54±0,02	3,38±0,03* (+33%)
Թոքաբշտերի րոպեական ծավալը (լ)	5,23±0,01	5,81±0,01* (+11%)
Էներգ. ծախսերը 1 րոպեում (կկալ)	0,99±0,03	0,81±0,02* (-18%)

*p<0,05

Հետազոտություններից պարզվել է, որ Վարդենիսի դպրոցականների շնչառության հաճախականությունը 21 %-ով բարձր է Ստեփանավանի նույն տարիքի աշակերտների համեմատությամբ[5]: Մարգագետնային երեքնուկի թուրմի մեկամայա ընդունման արդյունքում ոչ միայն հաճախականությունը, այլ նաև շնչառության ֆունկցիոնալ խանգարումները մասամբ շտկվել են, դիտվել է դրական միտում: Աղյուսակ 1-ից երևում է, որ թուրմն ընդունելուց հետո զգալիորեն նվազում է շնչառական շարժումների հաճախականությունը (-19%): Ավել-

լանում են շնչառական ծավալը (+23%), թոքերի կենսական տարողությունը (+33%), պակասում են էներգիական ծախսերը (-18%): Թթվածնի ցածր պարցիալ ճնշման պայմաններում օրգանիզմում դեպի հյուսվածքներ թթվածնի թափանցման արագությունը չի բավարարում նյարդային բջիջների և միոցիտների ակտիվ նյութափոխանակային պահանջները, որը բերում է շնչառության հաճախականության մեծացման: Իսկ երեքնուկի ծաղիկներում առկա β -կարոտինը, որն օժտված է կենսաբանական առավել ակտիվությամբ, ծայրահեղ թթվածնային անբավարարության պայմաններում կապում է բջջի թաղանթամերձ թթվածինը և համարվում է թթվածնի պահեստ [8,9]: Իսկ E և C վիտամինները թթվածնաքաղցի պայմաններում հյուսվածքներում բարձրացնում են թթվածնի յուրացումը [10]: Շնչառական համակարգի գործունեության կարգավորումը բնականաբար իր դրական ազդեցությունն է ունենում սիրտ-անոթային համակարգի գործունեության վրա (աղյուսակ 2): Նվազում են սրտի կծկումների հաճախականությունը (-16,2%), սիստոլային (-13%), դիաստոլային (-4%) և անոթազարկային ճնշումները (-14%):

Աղյուսակ 2

Աշակերտների սիրտ-անոթային և արյան համակարգերի որոշ ցուցանիշներ մարզագետնային երեքնուկի թուրմն ընդունելուց առաջ և հետո

Հետազոտված ցուցանիշներ	Երեքնուկի թուրմն ընդունելուց առաջ	Երեքնուկի թուրմն ընդունելուց հետո
Սրտի կծկումների հաճախ. (զարկ/րոպե)	92,25±1,11	77,35±0,76* (-16,2%)
Սիստոլային ճնշում (մմ ս.ս.)	123,35±2,07	107,25±1,28* (-13%)
Դիաստոլային ճնշում (մմ ս.ս.)	73,20±2,20	70,0±1,25* (-4%)
Անոթազարկային ճնշում (մմ ս.ս.)	50,60±1,40	43,40±2,52* (-14%)

*p<0,05

Պարզվել է, որ Վարդենիսի դպրոցականների սրտի կծկումների հաճախականությունը 20%-ով բարձր է էկոլոգիապես մաքուր տարածաշրջանի՝ Ստեփանավանի նույն տարիքի դպրոցականների համեմատությամբ [1]:

ԷՍԳ-ի վերլուծությունից պարզվել է, որ աշակերտների 75%-ի մոտ առկա են սիրտ-անոթային համակարգի տարբեր աստիճանի խանգարումներ:

Երեքնուկի թուրմի մեկամայա ընդունումից հետո դրական տեղաշարժեր են նկատվում սիրտ-անոթային համակարգի ֆունկցիոնալ ցուցանիշներում, և տվյալները համարյա մոտենում են նորմային: Սիրտ-անոթային համակարգի հարմարվողական գործընթացներում կարևոր են արյունատար անոթների որակական փոփոխությունները: Այդ իմաստով անոթազարկային ճնշումը (սիստոլիկ և դիաստոլիկ ճնշումների տարբերությունը) արյան շրջանառության կարևոր ցուցանիշ է, որը վկայում է անոթների առաձգականության մասին [11]: Անոթազարկային ճնշումը նորմայում հավասար է 40 մմ ս.ս.-ի: Դրա բարձրացումը կամ իջեցումը վկայում է օրգանիզմում ֆունկցիոնալ որոշակի խանգարումների մասին: Անոթազարկային բարձր ճնշումը և սրտի կծկումների բարձր հաճախականությունը վկայում են բարձրադիր գոտում ապրող աշակերտների սիրտ-անոթային համակարգի գերձանրաբեռնվածության մասին: Այդ մասին են վկայում նաև տարածաշրջանի բուժսպասարկման կենտրոններից ստացված տվյալները՝ տարիքային այդ խմբերում սիրտ-անոթային խանգարումների (միոկարդիա, տախիկարդիա, շնչառական առիթմիա, հաղորդչական համակարգի տարբեր հատվածների արգելափակում) բավականին բարձր տոկոսը:

Աղյուսակ 2-ից երևում է, որ դեղաբույսի թուրմն ընդունելուց հետո աշակերտների անոթազարկային ճնշումը համարյա մոտենում է նորմային:

Երեքնուկի մեջ պարունակվող E և C վիտամինները նպաստում են միջբջջային տարածքում PO_2 -ի ֆոնային մակարդակի վերականգնմանը: Իսկ β -կարոտինը և երեքնուկի բնական հակաօքսիդիչները, ըստ երևույթին, հարուցում են հարմարվողական տեղաշարժեր սիրտ-անոթային համակարգում՝ նպաստելով բջջային մակարդակում նյութափոխանակության ակտիվացմանը:

Արյան թթվածնային հագեցվածության արդյունքների վերլուծությունները հիմք են տալիս եզրակացնելու, որ նկատվող փոփոխությունները պայմանավորված են երեքնուկի հակաօքսիդիչ ազդեցությամբ հյուսվածքներում թթվածնային մետաբոլիզմի որոշակի դրական տեղաշարժերով:

Այսպիսով, կատարած հետազոտությունների արդյունքները վկայում են մարդու սիրտ-անոթային համակարգի վրա մարգագետնային երեքնուկի ծաղիկներում պարունակվող հակաօքսիդիչների ադապտացիոն ազդեցության մասին: Հետևաբար՝ որոշակի ռեժիմով երեքնուկի թուրմի ընդունումը կարելի է կիրառել կլինիկայում՝ էկոլոգիապես ադապտված տարածքների բնակչության շրջաններում

շնչառական և սիրտ-անոթային համակարգերի որոշակի շեղումների շտկման նպատակով:

Ընդունված է 22.11.21

**Корректирующее влияние лугового клевера (*Trifolium pratense* L.)
на функциональные нарушения организма, вызванные
экологически неблагоприятными условиями**

М.А. Карапетян, С.Р. Агаджанян, Н.Ю. Адамян

В народной медицине при болезнях дыхательной сердечно-сосудистой системы (бронхиты, бронхиальная астма, простуда), когда организм чувствует нехватку кислорода, рекомендуется применение множества лекарственных трав, обладающих антигипоксическими свойствами. К числу таких трав относится клевер луговой (*Trifolium pratense* L.). Исследования показали, что в экологически неблагоприятных условиях организм также чувствует кислородную недостаточность. В результате повышается частота дыхательных движений, артериальное давление и частота сердечных сокращений. После потребления настойки лугового клевера в течение 10 дней эти показатели приближаются к норме, что обусловлено активацией адаптационных механизмов организма с помощью антиоксидантов, содержащихся в цветках лугового клевера.

**The Corrective Effect of the Medicinal Plant (*Trifolium Pratense* L.) on the Functional Disorders of the Body Caused by
Environmentally Unfavorable Conditions**

M. A. Karapetyan, S. R. Aghajanyan, N. Yu. Adamyan

In the instances of respiratory and cardiovascular diseases, when the body feels lack of oxygen, several herbs are used in folk medicine that have antioxidant properties. One of these herbs is the meadow clover (*Trifolium pratense* L.). Studies have shown that in ecologically unfavorable conditions, the body experiences lack of oxygen as well. As a result, the rate of respiration, blood pressure, and heart rate increase. Ten days after taking the tincture of clover flowers, these indicators start approaching the norm. This is due to the activation of the body's adaptive mechanisms under the influence of antioxidants contained in clover flowers.

Գրականություն

1. *Աղաճյան Ն.Յու., Աղաջանյան Ս.Ռ., Գարապետյան Մ.Ա.* Վարդենիսի տաքածաշրջանի էկոլոգիական պայմանների ազդեցությունը դարոցականների սիրտ-անոթային համակարգի վրա : Հայաստանի բժշկագիտություն, 2021, 61 (2), էջ 96-101:
2. *Власова И.Г., Агаджанян Н.А.* Адаптация к гипоксии на клеточно-тканевом уровне. Нур.Мед.І., 1995, 3 (2), с. 6-10.
3. *Горанчук В.В., Шустов Е.Б., Андреева Л.И. и др.* Биохимические детерминанты и механизмы развития экстремальной гипоксической гипоксии. Физиология человека, 1999, 25 (4), с.118-129.
4. *Законицков К.Ф.* Адаптация. Гипоксия. Здоровье. М., 1996 .
5. *Карапетян М.А., Адамян Н.Ю.* Влияние лугового клевера (*Trifolium pratense*) на организм при кислородной недостаточности. Валеология, 2016, 2, с.44-49.
6. *Манухина Е.Б., Лямина Н.П., Долотовская П.В. и др.* Роль оксида азота и окислительных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии. Кардиология. 2002, т.11, с. 73-84.
7. *Сафонов В.А.* Человек в воздушном океане. М., 2006.
8. *Смирнова Н.Б., Хазанов В.А.* Церебропротекторное действие экстракта листа бадана толстолистного. Гипоксия в медицине. Мат. 3-й междунар. конф.М., 1998, с.64.
9. *Темботова И.И.* Действие биоантиоксидантов облепихи крушиновидной на физиологические показатели сердечно-сосудистой системы человека. Канд.дис. Нальчик, 2005.
10. *Шаов М.Т., Пишкова О.В.* Адаптационные изменения сердечно-сосудистой системы человека под влиянием природных антиоксидантов. Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. 2004, 90(8), с. 11-17.
11. Физиология человека. Под ред. П.Шмидта и Г.Тевса. Пер. с англ. т. 3, с. 118.
12. *Шушарджан С. М.* Здоровье по нотам. М., 1994.

УДК 614 (479.25)

DOI:10.54503/0514-7484-2022-61.1-127

Оценка содержания соли в томатной пасте

Г.Ц.Асланян¹, Н.Д.Хачатрян¹, К.Л.Суджян²

¹ЗАО Национальный институт здравоохранения

им. С.Авдалбеяна МЗ РА,

²ООО “СТАНДАРТ ДИАЛОГ”.

0051, Ереван, пр.Комитаса, 49/4

Ключевые слова: томатная паста, поваренная соль (NaCl), содержание, среднесуточное потребление

Ранее установлено [1, 2, 8], что вклад хлебных изделий, сыров и готовых мясных продуктов в среднесуточное потребление соли в Армении составляет соответственно 41,2%, 11,2% и 3,7% суммарного среднего потребления населением соли в стране (9,8 г/сут) [9]. Показано также [7], что среди ключевых солесодержащих промышленно-обработанных продуктов питания (ПОПП) высоким содержанием соли отличаются соленья и овощные консервы (2,32 г/100 г). Однако нет системы мониторинга и оценки уровней содержания соли в этих ПОПП, в частности, мало что известно о содержании соли в томатной пасте, широко потребляемой в Армении.

Настоящее исследование проведено с целью определения и оценки содержания соли в томатной пасте, чтобы при планировании мер по сокращению потребления соли можно было решить, следует ли данный продукт включить в список ПОПП для соответствующих ограничений.

Материал и методы

В исследование включено всего 14 образцов томатной пасты: из них 2 – доставлено производителями в лабораторию “СТАНДАРТ ДИАЛОГ” для прямого определения соли в них наряду с другими показателями качества; остальные 12 приобретены в розничной сети или доставлены производителями и тестированы на содержание соли в лаборатории НИЗ (часть производителей торговую марку своей продукции не указывала).

Определение массовой доли хлоридов проведено аргентометрическим методом, по Мору, в соответствии с ГОСТ 26186-84. Метод основан на титровании водной вытяжки исследуемого продукта после нейтрализации азотнокислым серебром в присутствии хромовокислого калия в качестве индикатора. Окончательный результат представляет собой сред-

неарифметическое значение двух параллельных измерений [3].

Результаты анализов сопоставляли с ГОСТ 3343-2017, согласно которому при производстве концентрированных томатных продуктов внесение соли не допускается: содержание соли в томатных пастах "Экстра" ограничивается до 0,7% [4]. После определения процентного содержания соли в томатной пасте, рассчитывали среднесуточное потребление соли из данного продукта, используя процентное содержание соли, умноженное на оценочное среднесуточное потребление пасты на душу населения [10].

Результаты и обсуждение

Результаты определения соли в образцах томатной пасты представлены в приведенной ниже таблице. Из нее следует, что содержание соли в импортируемых и местных сортах пасты варьирует в пределах от 0,4 до 1,5 г на 100 граммов продукта. В половине образцов массовая доля хлоридов превышает допустимую норму 0,7% (0,7 г/100 г). Вычисленное из представленного ряда среднее значение содержания соли для этой группы ПОПП составляет $0,86 \pm 0,38$ г/100 г (или же %) при 95% CI - $0,64 \div 1,08$.

Таблица

Содержание соли в томатной пасте, потребляемой в Армении (г/100 г)

Производитель томатной пасты (фирма, город/страна)	Содержание соли, г/100 г
Паста местного производства (фирма не указана)	0,40
ЗАО "Чумак", г.Скадовск, Херсонская обл., Украина (N 1)	0,40
Паста местного производства (фирма не указана)	0,50
"Артфуд", Арташатский консервный завод, Армения (N 1)	0,50
Паста местного производства (фирма не указана)	0,55
ЗАО "Чумак", г.Скадовск, Херсонская обл., Украина (N 2)	0,70
"Артфуд", Арташатский консервный завод, Армения (N 2)	0,73
Томатная паста "АПГ", г.Арарат, Армения	0,82
Томатная паста "Вильфуд", г.Раздан, Армения	1,00
Паста местного производства (фирма не указана)	1,10
Томатная паста из Ирана (фирма не указана)	1,17
Паста "Юг", Комплекс-Агро, Адыгея, Россия	1,20
Паста "Кубанские просторы", г. Краснодар, Россия	1,46
Томатная паста "Tomatti", Италия	1,50

Хлориды есть везде, поскольку в некотором количестве они содержатся в исходном сырье пасты – томатах. Однако более высокая их кон-

центрация свидетельствует о добавленной соли [6]. Обычно больше соли содержат пасты, которые производятся не по ГОСТ, а по ТУ [5].

В соответствии с показателем среднесуточного потребления томатной пасты на душу населения в Армении (2,5 грамма в сутки) и значением среднего процентного содержания соли в ней (0,86 г/100 г или 0,86%), среднесуточное потребление соли из данного продукта оценивается так: $0,0086 \times 2,5 = 0,0215$ грамма (21,5 мг) соли, что составляет лишь 0,22% суммарного среднего потребления соли (9,8 г/сут) в стране. Это – незначительный процент в сравнении с вкладом основных солесодержащих продуктов – хлеба, сыров и готовых мясных продуктов, а также большой группы солений и овощных консервов. Наконец, при содержании соли 2,32% и при показателе потребления 28,3 г/сут. обеспечивается 6,7% суммарного среднего потребления соли (9,8 г/сут) в стране. Очевидно, что в предложении ограничительных мер по томатной пасте нет необходимости: достаточно лишь соблюдение требований ГОСТ 3343-2017, что избавит от очень небольших, но все же лишних долей процента поваренной соли, поступающей в организм вместе с ПОПП.

Авторы выражают искреннюю признательность Р.С.Степанян и Г.З.Петросян, сотрудникам химических лабораторий обоих учреждений, за их вклад в выполнение анализов образцов.

Поступила 30.11.21

Աղի պարունակության գնահատումը տոմատի մածուկի մեջ

Հ.Յ.Ասլանյան, Ն.Դ.Խաչատրյան, Բ.Լ.Սուջյան

Որոշվել է կերակրի աղի պարունակությունը ներմուծված և տեղական տոմատի մածուկի 14 նմուշներում: Պարզվել է, որ աղի խտությունը զանազան մածուկներում տատանվում է 0,4-ից մինչև 1,5 գ/100 գ-ի սահմաններում, իսկ միջինը կազմում է 0,86 գ/100գ կամ 0,86%: Վերջինս փոքր-ինչ գերազանցում է 3343-2017 ԳՕՍՏ-ով սահմանված 0,7% չափաքանակը (մածուկի արտադրության մեջ աղ օգտագործել չի թույլատրվում): Բայց, քանի որ տոմատի մածուկի միջին օրական սպառումը, ըստ մարդաշնչի, ընդամենը 2,5 գրամ է, ուստի այս մթերքի ներդրումը (0,22%) բնակչության կողմից սպառվող աղի ընդհանուր քանակում շոշափելի մեծություն չի կազմում: Ակնհայտ է, որ կարիք չկա սահմանափակող միջոցներ առաջարկել տոմատի մածուկի համար. բավական է միայն հետևել ԳՕՍՏ-ի պահանջներին, ինչը թույլ կտա խուսափել աղի շատ փոքր, բայց այնուամենայնիվ ավելորդ մասնաբաժնից, որը կարող է մուտք գործել օրգանիզմ տվյալ պատրաստի սննդամթերքի միջոցով:

Assessment of Salt Content in Tomato Paste

H.Ts. Aslanyan, N. D. Khachatryan, C. L. Sujyan

The salt content was determined in 14 samples of imported and locally produced tomato paste. It was found that the salt concentration in various types of paste is in the range of 0,4 to 1,5 g/100 g, and the average is 0,86 g/100 g or 0,86%. The latter slightly exceeds the standard of 0.7% set by GOST 3343-2017 (use of salt in the production of concentrated tomato products is not allowed). But, since the average daily per capita consumption of tomato paste is only 2,5 grams, this product does not make a significant contribution (0,22%) to the total amount of salt consumed by population. Obviously, there is no need to offer any salt reduction measure for tomato paste: it would be enough to follow the requirements of GOST, in order to avoid a very small, but still excessive portion of salt, entering the body through this industrially processed food.

Литература

1. Аслanian Г. Ц., Андреасян Д. М., Хачатрян Н. Д. Оценка содержания соли в хлебе, потребляемом в Армении. Мед.наука Армении НАН РА, 2021, т. LXI, 2, с. 69-77.
2. Аслanian Г.Ц., Базарчян А.А., Суджян К.Л. и др. Оценка содержания соли в готовых мясных продуктах, обычно потребляемых в Армении. Мед. наука Армении НАН РА, 2020, т. LX, 2, с. 112-120.
3. ГОСТ 26186-84 Межгосударственный стандарт: продукты переработки плодов и овощей, консервы мясные и мясорастительные (01.07.85г.). Методы определения хлоридов, 5 стр.: <https://docs.cntd.ru/document/1200022778>
4. ГОСТ 3343-2017 Межгосударственный стандарт: продукты томатные концентрированные. Общие ТУ. М., Стандартинформ, 2018, 18 стр.: <https://docs.cntd.ru/document/1200158382>
5. Тест томатные пасты. Концентрируем томаты. Журнал без рекламы “Справочник потребителя”, Центр Экспертиз ТЕСТ (Украина): <https://test.org.ua/tests/food/157>
6. Томатная паста: крахмал, консерванты и соль. Журнал Росконтроля/тесты, 29 января 2020г.: <https://roscontrol.com/journal/tests/tomatnaya-pasta-krahmal-konservanti-i-sol/>
7. Aslanyan H. Assessment of the actual or potential contribution of industrially processed food salt to population iodine intake (Final National Report), 2020, National Institute of Health, 2020, 26 p.: <http://nih.am/am/reports/132/am>
8. Bazarchyan A.A., Aslanyan H.Ts., Ghazaryan A.S. et al. Assessment of salt concentration in cheese commonly consumed in Armenia. “Medical Science of Armenia”, 2020, v. 60, N 1, pp. 79-87.
9. NCD STEPS National Survey, Armenia, 2018, National Institute of Health, Ministry of Health, Republic of Armenia, 2018, p. 199 (also WHO, 2017 Armenia STEPS Survey, 2016–2017, Fact Sheet: http://www.who.int/ncds/surveillance/steps/Armenia_2016_STEPS_FS.pdf
10. SOCIAL SNAPSHOT AND POVERTY IN ARMENIA. Statistical and analytical report, based on the findings of 2017 Integrated Living Conditions Survey (ARMSTAT), 2018. <https://www.armstat.am/am/?nid=82&id=2095>; <https://www.armstat.am/en/?nid=207>

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Ակնարկներ

- Թադևոսյան Գ.Բ., Լուսինյան Ն.Ա., Հարությունյան Ա.Գ., Ազնաուրյան Վ.Ա., Անանյան Գ.Գ., Պետրոսյան Գ.Բ., Շուքրոսյան Մ.Ա., Ասլանյան Ա.Ռ., Շուքրոսյան Ա.Կ.*
Մենստրուալ ծանրալսության տարբեր էթիոլոգիական գործոնները և զարգացման ախտաբանական մեխանիզմները 3
- Պետրոսյան Մ. Տ., Պապյան Ռ. Խ., Հակոբյան Լ. Ս., Քրմոյան Լ. Ս., Թամազյան Գ. Ն., Դանելյան Ս. Հ., Սարգսյան Լ. Ռ.*
Հոջկինի լիմֆոման մանկական տարիքում 19
- Հովհաննիսյան Մ. Ա., Թամազյան Գ. Ն., Դանելյան Ս. Հ., Պապյան Ռ. Խ., Սարգսյան Լ. Ռ., Դավթյան Լ. Գ., Մխիթարյան Ա. Գ., Հակոբյան Լ. Ս.*
Ոչհոջկինյան լիմֆոմաները մանկական տարիքում 31
- Համբարձումյան Լ.Գ., Բադիկյան Մ.Ս., Մովսիսյան Ա.Ա., Խաչատրյան Հ.Ս., Սարգսյան Ն. Ս., Գրիգորյան Հ.Գ., Դանելյան Ս.Հ.*
Ներերակային, թե՛ ներքին ընդունում. ո՞րն ընտրել: Երկաթապակա- սորդային սակավարյունության բուժման նորագույն մոտեցումները 42
- Հովհաննիսյան Ջ. Ա., Պապյան Ռ. Խ., Սարգսյան Լ. Ռ., Մխիթարյան Ա. Գ., Ասատրյան Է. Ա., Դանելյան Ս. Հ., Բարդախյան Ս. Գ.*
Կենտրոնական նյարդային համակարգի հերմինոգեն ուռուցքների տա- րածվածությունը, դասակարգումը, կլինիկական պատկերը, ախտորոշումը և բուժումը երեխաների շրջանում 55
- Պապոյան Ա.Ռ., Վանյան Ա.Վ., Ավետիսյան Լ.Ս., Բակունց Ն.Գ., Մելիք- Անդրեասյան Գ. Գ.*
Համաճարակաբանական հսկողության գործադրման հարցի շուրջ 65
- Թովմասյան Ա.Պ., Քեչիշյան Ա.Ա., Խաչիկյան Խ.Ս.*
Միկրոբիոմի դերը կորյակային հիվանդության ախտաձագման մեջ 76

Փորձարարական և կանխարգելիչ բժշկություն

- Խաչատրյան Լ.Ս., Պողոսյան Մ.Վ., Դանիելյան Ս.Հ., Ավետիսյան Ջ.Ա., Մինասյան Ա.Լ., Ստեփանյան Հ.Յ., Սարգսյան Ջ.Ս.*
Դիդոլ և արգելակող սինապտիկ պրոցեսների հարաբերակցությունը սև նյութի կոմպակտ մասի կեղևային պրոյեկցիայում Պարկինսոնի հիվան- դության մոդելի վրա 83
- Կարապետյան Ա.Գ., Դալլաքյան Ա.Ս., Պետրոսյան Մ.Հ., Հարությունյան Ն.Կ., Գրիգորյան Վ.Ս., Խաչատրյան Հ.Ն.*
AV-3 և AV-11 միացությունների ազդեցության համեմատական վերլու- ծությունը առնետների բջջազենետիկ վիճակի և պերիֆերիկ արյան որոշ ցուցանիշների վրա այրվածքից հետո 91

Կլինիկական բժշկություն

- Համբարձումյան Ա.Գ., Նահապետյան Ն.Ռ., Մեսրոպյան Հ.Բ., Անտոնյան Գ.Գ., Պետրոսյան Լ.Ա., Զարգարյան Հ.Ա., Հարությունյան Ա.Գ., Լուսինյան Ն.Ա.*
Էնդոսկոպիկ ոչ ինվազիվ միքսոպլազմատիկայի արդյունավետությունը թմբկաթաղանթի առաջային թափածակումների դեպքում 101
- Բաբախանյան Մ.Ա., Չափուշյան Վ.Ա., Հովհաննիսյան Լ.Է., Բադյան Ա.Ս., Մինոնյան Գ. Վ., Ղալաչյան Լ.Ս., Զաքարյան Շ.Ս., Ղուկասյան Ա.Գ.*

Մեդրախտի (<i>Stevia rebaudiana Bertoni</i>) առողջաբանական, տնտեսական, արդյունաբերական կիրառման և ներդրման կարևորությունը ՀՀ-ում և Արցախում	110
<i>Կարապետյան Մ.Ա., Աղաջանյան Ս.Ռ., Աղաբյան Ն.Յու.</i>	
Դեղաբույսի (<i>Trifolium pratense L.</i>) շտկող ազդեցությունը էկոլոգիական անբարենպաստ պայմաններում օրգանիզմում առաջացած ֆունկցիոնալ խանգարումների ժամանակ	120
<i>Ասլանյան Հ.Յ., Խաչատրյան Ն.Դ., Սուքյան Ք.Լ.</i>	
Աղի պարունակության գնահատումը տոմատի մածուկի մեջ	127

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

<i>Թադևոսյան Գ.Ի., Լուսինյան Ն.Ա., Արությունյան Ա.Գ., Առաքյան Վ.Ա., Անանյան Գ.Գ., Ստեփանյան Գ.Ի., Շուքրյան Մ.Ա., Ասլանյան Ա.Ր., Շուքրյան Ա.Կ.</i>	
Разнородность этиологических факторов и патогенетические механизмы развития сенсоневральной тугоухости	3
<i>Ստեփանյան Մ. Թ., Սարգսյան Ք. Մ., Ասլանյան Ն. Ս., Կրմյան Ն. Մ., Թամանյան Գ. Ն., Դանելյան Ս. Օ., Սարգսյան Ն. Ր.</i>	
Лимфома Ходжкина у детей	19
<i>Օհանյան Ս. Ա., Թամանյան Գ. Ն., Դանելյան Ս. Օ., Սարգսյան Ն. Ր., Դավթյան Ն. Գ., Մխիթարյան Ա. Գ., Ասլանյան Ն. Ս.</i>	
Неходжкинские лимфомы у детей	31
<i>Ամբարձումյան Ն.Գ., Բադիկյան Մ.Ս., Մովսիսյան Ա.Ա., Խաչատրյան Ն.Ս., Սարգսյան Ն.Ս., Գրիգորյան Ա.Գ., Դանելյան Ս.Օ.</i>	
Внутривенное или пероральное железо? Что выбрать? Новейшие подходы к лечению железодефицитной анемии	42
<i>Օսեյան Ջ. Ա., Սարգսյան Ն. Ր., Սարգսյան Ն. Ր., Մխիթարյան Ա. Գ., Ասլանյան Ն. Ր., Դանելյան Ս. Օ., Բարձրաչյան Ս. Գ.</i>	
Эпидемиология, классификация, клиника, диагностика и лечение герминогенных опухолей центральной нервной системы у детей	55
<i>Սարգսյան Ա.Ր., Վանյան Ա.Վ., Ավետիսյան Ն.Մ., Բախունց Ն.Գ., Մելիք-Անդրեասյան Գ.Գ.</i>	
К вопросу внедрения эпидемиологического надзора	65
<i>Թոփչյան Ա.Ս., Կեիշիյան Ա.Ա., Խաչիկյան Խ.Մ.</i>	
Роль микробиома в патогенезе угревой болезни	76

Экспериментальная и профилактическая медицина

<i>Խաչատրյան Ն.Մ., Սոսոյան Մ.Վ., Դանելյան Մ.Ա., Ավետիսյան Յ.Ա., Մինասյան Ա.Ն., Ստեփանյան Ա.Ս., Սարգսյան Ջ.Ս.</i>	
Микроэлектрофизиологическое изучение соотношения возбудительных и тормозных синаптических процессов в кортикостригальной проекции к SNc на модели болезни Паркинсона	83
<i>Կարապետյան Ա.Գ., Դալաբյան Ա.Մ., Ստեփանյան Ջ.Գ., Արությունյան Ն.Կ., Գրիգորյան Վ.Ս., Խաչատրյան Գ.Ն.</i>	
Сравнительный анализ влияния соединений AV-3 и AV-11 на некоторые показатели периферической крови и цитогенетический статус крыс после ожога ..	91

Клиническая медицина

<i>Амбарцумян А.Г., Напетян Н.Р., Месропян А.Б., Антонян Г.Г., Петросян Л.А., Заргарян Э.А., Арутюнян А.Г., Лусинян Н.А.</i>	
Эффективность эндоскопической неинвазивной перихондриальной трансплантатной миринопластики для восстановления передних перфораций барабанной перепонки	101
<i>Бабаханян М.А., Чавушян В.А., Оганесян Л.Э., Исоян А.С., Симомян К.В., Калачян Л.М., Закарян Ш.С., Гукасян А.Г.</i>	
Важность внедрения оздоровительного, хозяйственного и промышленного применения медовой травы (<i>Stevia rebaudiana</i> Bertoni) в РА и Арцахе	110
<i>Карпетян М.А., Агаджанян С.Р., Адамян Н.Ю.</i>	
Корректирующее влияние лугового клевера (<i>Trifolium pratense</i> L.) на функциональные нарушения организма, вызванные экологически неблагоприятными условиями	120
<i>Асланян Г.Ц., Хачатрян Н.Д., Суджян К.Л.</i>	
Оценка содержания соли в томатной пасте	127

CONTENTS**Reviews**

<i>Tadevosyan G. I., Lusinyan N. A., Harutyunyan A. G., Aznauryan V. A., Ananyan G. G., Petrosyants G. I., Shukuryan M. A., Aslanyan A. R., Shukuryan A. K.</i>	
The Different Etiologic and Pathogenetic Factors of Sensorineural Hearing Loss	3
<i>Petrosyan M. T., Papyan R. Kh., Hakobyan L. S., Krmoyan L. M., Tamamyanyan G. N., Danelyan S. H., Sargsyan L. R.</i>	
Hodgkin Lymphoma Among Children	19
<i>Hovhannisyan S. A., Tamamyanyan G. N., Danelyan S. H., Papyan R. Kh., Sargsyan L. R., Davtyan L. G., Mkhitharyan A. G., Hakobyan L. S.</i>	
Non-Hodgkin Lymphoma among Children	31
<i>Hambardzumyan L. G., Badikyan M. S., Movsisyan A. A., Khachatryan H. S., Sargsyan N. S., Grigoryan H. G., Danelyan S. H.</i>	
Intravenous or Peroral Iron? Which One to Choose? Latest Approaches to the Treatment of Iron Deficiency Anemia	42
<i>Hoveyan J. A., Papyan R. Kh., Sargsyan L. R., Mkhitharyan A. G., Asatryan E. A., Danelyan S. H., Bardakhchyan</i>	
Epidemiology, Classification, Clinical S. G. Presentation, Diagnosis and Treatment of Pediatric CNS Germ Cell Tumors	55
<i>Papoyan A. R., Vanyan A. V., Avetisyan L. M., Bakunts N. G., Melik-Andreasyan G. G.</i>	
On the Introduction of Epidemiological Surveillance	65
<i>Topchyan A.P., Keshishyan A.A., Khachikyan Kh.M.</i>	
Role of the Microbiome in the Pathogenesis of Acne Vulgaris	76

Experimental and Preventive Medicine

<i>Khachatryan L. M., Poghosyan M. V., Danielyan M. H., Avetisyan Z. A., Minasyan A. L., Stepanyan H. Y., Sarkissian J. S.</i>	
The Correlation of Synaptic Excitatory and Depressor Processes in the Cortical	

Projection of the Compact Part of Substantia Nigra on the Model of Parkinson's Disease	83
<i>Karapetyan A. G., Dallakyan A. M., Petrosyan Zh. H., Harutyunyan N. K., Grigoryan V. S., Khachatryan H. N.</i>	
Comparative Analysis of the Influence of AV-3 and AV-11 Compounds on Some Parameters of Peripheral Blood and Cytogenetic Status of Rats after the Burn	91
Clinical Medicine	
<i>Hambardzumyan A. G., Nahapetyan N. R., Mesropyan H. B., Antonyan G. G., Petrosyan L. A., Zargaryan H.A., Harutyunyan A. G., Lusinyan N. A.</i>	
The Effectiveness of Endoscopic Non-Invasive Perichondrial Graft Myringoplasty for Repairing the Anterior Tympanic Membrane Perforations	101
<i>Babakhanyan M. A., Chavushyan V. A., Hovhannisyan L. E., Isoyan A. S., Simonyan K. V., Ghalachyan L. M., Zaqaryan Sh. S., Ghukasyan A. G.</i>	
The Significance of Introducing Stevia for Medicinal, Economic and Industrial Purposes in the Republic of Armenia and Artsakh	110
<i>Karapetyan M. A., Aghajanyan S. R., Adamyan N. Yu.</i>	
The Corrective Effect of the Medicinal Plant (<i>Trifolium Pratense</i> L.) on the Functional Disorders of the Body Caused by Environmentally Unfavorable Conditions	120
<i>Aslanyan H.Ts., Khachatryan N. D., Sujyan C. L.</i>	
Assessment of Salt Content in Tomato Paste	127

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 ղեկավարի 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. In 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 1152

Сдано в производство. 02.03.2022г.

Формат 70x100¹/₁₆. 8,5 печ. лист

Тираж 150

Цена договорная

0019, Ереван, пр. Маршала Баграмяна, 24г. Тел.: 560831,

E-mail: veraparyanxoren@gmail.ru, www.flib.sci.am

Типография НАН РА