

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

Т. LXII, № 3

ԵՐԵՎԱՆ, ԵՐԵՎԱՆ, YEREVAN

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**

т. LXII, № 3



ՀՀ ԳԱԱ «ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ» ՀՐԱՏԱՐԱԿՉՈՒԹՅՈՒՆ
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՝ Ս. Կ. Շուքուրյան
Գլխավոր խմբագրի տեղակալ՝ Գ. Ա. Գևորգյան
Պատասխանատու քարտուղար՝ Ի. Գ. Ապկարյան

Խմբագրական կոլեգիա՝ Ռ. Ա. Աբրահամյան, Կ. Գ. Ադամյան, Ս. Կ. Ազնաուրյան,
Յու. Բ. 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. Սերեդենին (Ռուսաստան),
Շ. Ա. Կարդանյան, Գ. Ա. Տավարթկիլաձե (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.Алексанян, 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. Agajanyan, 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. Mkrtchian, 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 “Титутюн” НАН РА
© Медицинская наука Армении
2022г.

К вопросу о характере изменений гематологических параметров у беременных и небеременных женщин, пораженных COVID-19

В.Г.Фролов^{1,2}, М.К. Петросян¹, Н.А. Нагапетян^{1,3}

¹ЕГМУ им. М.Гераци, кафедра акушерства и гинекологии № 1
0025, Ереван, ул. Корюна, 2.

²Медицинский центр «Астхик»
0032, Ереван, ул. Даниела Варужана, 28/1,

³Медицинский центр «Бегларян»
0025, Ереван, ул. Абовяна, 56

Ключевые слова: беременность, COVID-19, коагулопатия, D-димер, протромбиновое время

Литература, посвященная вопросам коагулопатии и тромбоза у беременных, инфицированных COVID-19, немногочисленна. До настоящего времени нет доступных, общепринятых и высококачественных данных, обосновывающих принципы терапии отмеченного контингента [25].

Согласно сообщениям ряда авторов, летальность среди беременных женщин при наличии COVID-19 сопоставима с небеременными женщинами репродуктивного возраста [27, 28, 42].

В то же время сообщается, что частота тяжелого течения заболевания во время беременности выше, чем вне беременности, особенно на поздних сроках гестации. Данная особенность отмечена у 8% беременных женщин, пораженных COVID-19, согласно публикациям исследователей из Китая [13,14], и у 9-10% в отчетах из Нью-Йорка, причем в 4% наблюдений состояния пациенток расценены как критические [10, 12].

По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний, в США беременные пациентки госпитализировались значительно чаще по сравнению с небеременными женщинами в возрасте 15-44 лет (31,5% против 5,8%). Беременные женщины также чаще нуждались в искусственной вентиляции легких в отделении интенсивной терапии [19].

По данным организации акушерского надзора Соединенного Королевства [28], материнская смертность среди беременных с COVID-19 составила 7,5% в случаях необходимости в интенсивной терапии. Причем у 69% и 31% госпитализированных беременных отмечено тяжелое и критическое течение заболевания на сроках гестации в среднем 30 недель беременности [38].

В литературе имеются сообщения об очень высокой частоте как артериальной, так и венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов с COVID-19 даже на фоне антикоагулянтной терапии [32].

У пациентов с COVID-19 частой находкой является повышение содержания D-димера и фибриногена. D-димер – продукт распада фибрина. Этот фрагмент, образующийся при разложении сгустка крови, свидетельствует об активности системы фибринолиза. Наличие D-димеров в крови является надежным критерием нарушений свертываемости крови [5, 18, 49].

Предложено использование уровней D-димера 1,5 мкг/мл для прогнозирования ВТЭ. Данный критерий имеет чувствительность 85,0 %, специфичность 88,5 % и отрицательную прогностическую ценность 94,7 % [46, 47].

Отмечено, что у пациенток с симптоматическим течением COVID-19 уровни D-димера были в 2,5 выше по сравнению с беременными без инфекции [2].

Повышенное содержание D-димера и возрастание его уровня (в 3–4 раза) в динамике были связаны с высокой смертностью. Повышение D-димера отмечено у всех пациентов с летальным исходом, свидетельствуя об активации системы гемостаза и гиперфибринолизе [3].

Таким образом, D-димер является маркером прогнозирования ВТЭ. Однако его ценность во время беременности весьма ограничена, поскольку с увеличением срока беременности происходит прогрессирующий рост содержания D-димера. Однако нельзя недооценивать повышение D-димера у беременных, инфицированных COVID-19, когда повышение уровня D-димера также указывает на риск тромбоэмболических осложнений [3, 16, 31, 51].

Уровни D-димера прогрессивно повышаются во время беременности и достигают пика в третьем триместре: 0,11–0,40 мкг/мл; 0,14–0,75 мкг/мл и 0,16–1,3 мкг/мл в первом, втором и третьем триместре соответственно. В то же время в другом исследовании 1,7 мкг/мл было указано как верхний предел в третьем триместре [4].

Показано, что уровни D-димера более 0,5 мкг/мл определены у 99% женщин во время третьего триместра беременности. Повышенный уровень D-димера был одним из предикторов смертности среди небеременных женщин с COVID-19 – уровни параметра 2,12 мкг/мл (диапазон 0,77–5,27 мкг/мл) при летальных исходах против 0,61 мкг/мл (диапазон 0,35–1,29 мкг/мл) у выживших [44, 45].

Учитывая повышение уровня D-димера во время беременности [4], остается неясным, какой порог D-димера может указывать на неблагоприятный прогноз во время беременности. Международное общество по тромбозу и гемостазу предлагает госпитализировать пациенток со значительным повышением уровня D-димера, условно определяемым как 3–4-

кратное превышение верхнего предела даже при отсутствии других симптомов [46, 47].

Так, высказано мнение, что уровень D-димера 2 мкг/мл может считаться нормой для беременных женщин, но при этом значение патологического повышения уровня D-димера во время беременности остается неизвестным. Необходимы дополнительные исследования для определения пороговых значений у беременных женщин [25].

Протромбиновое время (ПВ) также может иметь определенную прогностическую ценность у пациентов с COVID-19. Имеются убедительные доказательства того, что пролонгированное ПВ связано с летальным исходом. Крупное многоцентровое ретроспективное когортное исследование позволило установить, что ПВ более 16 с в значительной степени ассоциировалось со смертельным исходом [55].

Сообщается также, что прогрессирующее возрастание ПВ в течение заболевания связано с неблагоприятным исходом [44, 45].

Во время беременности наблюдается снижение количества тромбоцитов, а гестационная тромбоцитопения поражает 5-11% беременных женщин во втором и третьем триместрах [48]. У женщин с количеством тромбоцитов менее 100 000 на кубический миллиметр следует определить причину, отличную от беременности или ее осложнений [4, 41]. В литературе нет данных о пороговых значениях количества тромбоцитов, специфичных для беременных, пораженных COVID-19.

Снижение уровня тромбоцитов является характерной находкой при COVID-19 и встречается в 33% наблюдений. Тромбоцитопения определяется как снижение уровня тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$. При этом вероятны следующие механизмы развития тромбоцитопении: как следствие избыточного потребления тромбоцитов в результате развивающегося ДВС-синдрома [18]; возрастание деструкции тромбоцитов в результате повышения уровня аутоантител и иммунных комплексов; непосредственное поражение клеток костного мозга вирусом или действием гиперпродукции провоспалительных цитокинов, приводящее к подавлению гемопоэза [52].

Легкая тромбоцитопения ($100\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$) отмечена в 20–36% случаев при наличии COVID-19 [14, 21, 23]. Тяжелая тромбоцитопения (менее $50 \times 10^9/\text{л}$) встречается редко. У пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии в Ухане, количество тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ наблюдалось только в 5% [24].

Предложено использование для определения тромбоцитопении во время беременности порогового значения менее $100 \times 10^9/\text{л}$ [25].

Фибриноген является еще одним маркером гиперкоагуляции. Гиперфибриногенемия отмечается у большинства пациентов с COVID-19, степень нарастания которой коррелирует с тяжестью воспалительного процесса [40].

Уровень фибриногена возрастает во время беременности и достигает 3,7-6,2 г/л в третьем триместре [4].

Сообщается о возрастании вероятности развития гиперфибриногенемии и острой коагулопатии у беременных, пораженных COVID-19 [50]. В отмеченных ситуациях может развиваться тяжелое послеродовое кровотечение с необходимостью переливания компонентов крови.

Уровни продуктов деградации фибриногена (ПДФ) значительно возросли в наблюдениях с летальным исходом (медиана 7,6 мкг/мл против 4,0 мкг/мл, $p < 0,001$). В то время как уровни фибриногена в отмеченных случаях значительно снижались [44, 45].

Уровни ПДФ не претерпевают значительных изменений во время нормальной беременности, но заметно повышаются во время родов и в первую неделю после физиологических родов [11]. Референсный диапазон при COVID-19 вне беременности составляет 4,0-15,0 мкг/мл, в среднем 7 мкг/мл. Необходимы дальнейшие исследования для определения пороговых значений уровней фибриногена и их прогностической ценности при инфицировании COVID-19 во время беременности, а в настоящее время предложена индивидуальная оценка уровней активности фибриногена [25].

У 15% пациентов с COVID-19, а по некоторым наблюдениям до 80%, наблюдается снижение уровня лимфоцитов. Лимфопения определяется как абсолютное количество лимфоцитов менее 1,5 тыс/мкл (1,00–4,80). Степень лимфопении коррелирует со степенью тяжести состояния больного и является прогностически неблагоприятным признаком [23, 33, 43].

Лимфоциты играют решающую роль в иммунном ответе на вирусные инфекции, при этом лимфопения коррелирует с тяжестью заболевания и госпитализацией при COVID-19 [43].

Установлено, что абсолютное количество лимфоцитов было значительно ниже у пациентов, нуждающихся в госпитализации в отделение интенсивной терапии (0,4 против $1,2 \times 10^9$ /л). Для нейтрофилов в отмеченных наблюдениях была характерна обратная картина – возрастание их количества при тяжелом течении заболевания (11,6 против $3,5 \times 10^9$ /л) [20].

В другом исследовании выявлена аналогичная картина: тяжелое течение заболевания при более высоком количестве нейтрофилов (4,3 против $3,2 \times 10^9$ /л; $p < 0,001$) и более низком количестве лимфоцитов (0,8 против $1,0 \times 10^9$ /л; $p < 0,001$). Также установлено в этих наблюдениях более высокое отношение нейтрофилов к лимфоцитам (5,5 против 3,2; $p < 0,001$), более низкий процент моноцитов, эозинофилов и базофилов [39].

У 35–40 % больных (по некоторым данным около 70 %) наблюдается снижение количества лейкоцитов. При инфицировании COVID-19 лейкопения, лимфоцитопения и эозинофильная цитопения являются характерными изменениями, что, возможно, связано с непосредственным

влиянием вируса на продукцию клеток в костном мозге (подавление гемопоэза) [29, 30, 53].

Китайские ученые недавно сообщили о 3 тяжелобольных COVID-19 с множественными тромбозами и ишемическими инсультами на фоне предшествующих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. У всех 3 пациентов были обнаружены антифосфолипидные антитела, в частности антитела к кардиолипину и бета-2-гликопротеину-1 [54].

Таким образом, результаты исследований гематологических параметров при наличии инфицирования COVID-19 при беременности, по сравнению с небеременными с COVID-19, позволили установить ряд изменений.

Так, данные исследований коагулологических показателей позволили установить, что у 52,2% беременных с бессимптомным течением COVID-19 имеет место сокращение ПВ по Квику, укорочение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), снижение уровня фибриногена, повышение уровня D-димера. Отмеченные изменения свидетельствуют о развитии состояния гиперкоагуляции [1].

Было опубликовано исследование, представляющее собой отчет о двух случаях коагулопатии, связанной с COVID-19, наблюдаемых в третьем триместре беременности. В этом отчете документируется быстро прогрессирующая тромбоцитопения, пролонгирование АЧТВ, снижение уровней фибриногена и повышение уровня D-димера (в 17 раз и 12 раз выше нормы для беременности в двух случаях соответственно). Тромбоцитопения и повышение уровня печеночных ферментов, отмеченных в данных наблюдениях, имеют лабораторный профиль, напоминающий HELLP-синдром (гемолиз, повышенные печеночные ферменты, синдром низкого уровня тромбоцитов). Обнаружение низкого уровня фибриногена требует дальнейшего изучения, учитывая связь гипофибриногемии с послеродовым кровотечением [50].

Поздним срокам беременности и раннему послеродовому периоду присуща физиологическая гиперкоагуляция: в 2 раза возрастает концентрация I, II, VIII, IX, X факторов свертывания крови, нарастает функциональная активность тромбоцитов, снижается фибринолитическая активность сыворотки [36]. Протромботический статус способствует снижению риска кровопотери в родах, но в то же время предрасполагает к развитию венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) [21]. В отмеченном контексте пристального внимания заслуживают беременные с COVID-19 [9]. Как стало известно, рассматриваемая инфекция при беременности может служить дополнительным стимулом тяжелых тромботических событий [34]. Однако до настоящего времени остается неизученным влияние коронавирусной инфекции на перинатальные параметры коагуляции [15].

Ряд клинических наблюдений подчеркивает протромботический риск у молодых беременных женщин с COVID-19. Причем у последних не было личного или наследственного анамнеза тромбоза [6, 34, 35]. В одном из этих наблюдений рассмотрена сегментарная тромбоэмболия легочной артерии при наличии патологического индекса массы тела [34]. В другом сообщается о диагнозе тромбоза яичниковой вены у пациентки с болями в животе и рвотой [35]. В третьем клиническом наблюдении рассмотрено заболевание COVID-19 во время беременности у молодой женщины с индексом массы тела 35 и сахарным диабетом 2-го типа, что осложнилось инсультом основной артерии, тромбоэмболией легочной артерии и материнской смертностью. Всем трем пациенткам потребовалась кислородная поддержка и неинвазивная или инвазивная вентиляция [6].

С учетом возрастания риска коагулопатии и ВТЭ при COVID-19 всем беременным и женщинам в послеродовом периоде следует рассмотреть возможность профилактики ВТЭ с поправкой на массу тела с помощью низкомолекулярного гепарина (НМГ) [26, 37]. Но при этом важно учитывать временной интервал в 24 часа до или после родов. Повышенную продолжительность ПВ и АЧТВ не следует рассматривать как противопоказание для тромбопрофилактики. Если антикоагулянтная терапия противопоказана, следует назначить механическую профилактику (прерывистое пневматическое сжатие).

У беременных в течение 10-14 дней до родов оптимальным служит профилактическое использование НМГ. В случаях крайне высоких уровней D-димера, особенно в третьем триместре, рекомендовано применение НМГ на протяжении всего времени до родов и в послеродовом периоде. В послеродовом периоде продолжительность тромбопрофилактики может варьировать от 2 до 6 недель и зависит от способа родоразрешения, тяжести течения COVID-19 и продолжительности госпитализации [25].

Следует подчеркнуть, что в наблюдениях с летальным исходом при инфицировании COVID-19 в 71% случаев присутствовали критерии диагностики синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), тогда как среди выживших отмеченная патология диагностирована только в 0,6% ($p < 0,001$) [7].

Аналогичные результаты получены и в других работах, в которых соотношение выживших и умерших пациентов при наличии ДВС составило 71,4% против 0,6% [44].

Другими словами, у немногих выживших диагностируется ДВС-синдром. Следует обратить внимание на тяжелую коагулопатию на 10-й и 14-й дни в случае летального исхода. Среди данных лабораторных методов исследования пристального внимания заслуживают следующие: ПДФ выше 100 мкг/мл, D-димер, соответствующий 20 мкг/мл, и фибриноген – 100 мг/дл. Поскольку изменения уровней D-димера и ПДФ носят непропорциональный характер, то имеет место феномен дивергенции

между уровнями ПДФ и D-димера. ПВ было значительно пролонгированным, но пролонгация АЧТВ была не столь выражена, как и снижение антитромбина (на уровне более 80%) [45].

ДВС-синдром в случаях летального исхода при COVID-19 сильно отличается от септического ДВС-синдрома. В смертельных случаях существует вероятность того, что ДВС-синдром подавленного фибринолитического типа сменится ДВС-синдромом усиленного фибринолитического типа, что представляет собой предмет для будущих исследований [8].

Таким образом, несмотря на постоянные публикации по вопросам COVID-19 во время беременности, в настоящее время нет достаточного количества данных для оформления выводов и рекомендаций в отношении диагностических, профилактических и лечебных мероприятий как среди беременных, так и небеременных женщин.

Поступила 11.05.22

COVID-19-ով վարակված հղի և ոչ հղի կանանց մոտ հեմատոլոգիական պարամետրերի փոփոխությունների բնույթը

Վ.Գ. Ֆրոլով, Մ.Կ. Պետրոսյան, Ն.Ա. Նահապետյան

Հոդվածում ներառել ենք գրականության տվյալները, որոնցում արծարծվում է COVID-19-ից տուժած հղի և ոչ հղի կանանց հեմատոլոգիական պարամետրերի բնույթը:

COVID-19-ով վարակված հղի կանանց կոագուլոպաթիայի և թրոմբոզի վերաբերյալ գրականության տվյալները սակավ են:

Նշվում է, որ, չնայած հղիության ընթացքում COVID-19-ի վերաբերյալ մշտական հրապարակումներին, ներկայումս բավարար տվյալներ չկան ինչպես հղիների, այնպես էլ ոչ հղիների մոտ ախտորոշիչ, կանխարգելիչ և բուժական միջոցառումների վերաբերյալ եզրակացություններ կամ առաջարկություններ անելու համար:

On the Question of the Nature of Changes in Hematological Parameters in Pregnant and Non-pregnant Women Infected with COVID-19

V. G. Frolov, M. K. Petrosyan, N. A. Nahapetyan

In the article we have included data on the nature of hematological parameters in pregnant and non-pregnant women infected with COVID-19.

Literature data on coagulopathy and thrombosis in pregnant women infected with COVID-19 is few.

It is stated that despite the constant publications on COVID-19 during pregnancy, there is currently insufficient data to draw conclusions and recommendations regarding diagnostic, preventive and therapeutic measures in both pregnant and non-pregnant women.

Литература

1. *Аврукевич М.А., Бернацкая А.А., Гриневич Т.Н., Гринь А.А.* Изменения маркеров гемостазиологического анализа крови у беременных с COVID-19 [Электронный ресурс]. Сб. материалов Республиканской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения профессора Парамя Владимира Трофимовича, 20-29 апреля 2021 г. Гродно, 2021, с. 82-82. – 1 электрон. опт. диск.
2. *Можейко Л.Ф., Скобелева Н.Я., Хрыщанович В.Я., Большов А.В.* Нарушения коагуляции у беременных с COVID-19. Современные технологии в медицинском образовании. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию Белорус. гос. мед. ун-та (Минск, 1-5 ноября 2021), 2021, с. 831-834.
3. *Хизроева Д.Х., Макацария А.Д., Бицадзе В.О. и соавт.* Лабораторный мониторинг COVID-19 и значение определения маркеров коагулопатии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2020, т. 14, 2, с. 132-147.
4. *Abbassi-Ghanavati M., Greer L.G., Cunningham F. G.* Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstetrics & Gynecology*, 2009, vol. 114, №6, pp. 1326-1331.
5. *Adam S. S., Key N. S., Greenberg C .S.* D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2009, vol. 113, №13, pp. 2878-2887.
6. *Ahmed I., Azhar A., Eltaweel N., Tan B.K.* First COVID-19 maternal mortality in the UK associated with thrombotic complications. *Br. J. Haematol.*, 2020, vol. 190, №1, p. 37-38.
7. *Ai T., Yang Z., Hou H. et al.* Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020, vol. 296, №2, pp.32-40.
8. *Asakura H., Ogawa H.* COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *International journal of hematology*, 2021, vol. 113, №1 pp. 45-57.
9. *Bates S. M., Rajasekhar A., Middeldorp S. et al.* American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood advances*, 2018, vol. 2, №22, pp. 3317-3359.
10. *Blitz M .J., Grunebaum A., Tekbali A. et al.* Intensive care unit admissions for pregnant and nonpregnant women with coronavirus disease 2019. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2020, vol.223, №2, p. 290-291.
11. *Bonnar J., Davidson J. F., Pidgeon C.F. et al.* Fibrin degradation products in normal and abnormal pregnancy and parturition. *Br. Med. J.*, 1969, vol. 3, №5663, pp. 137-140.
12. *Breslin N., Baptiste C., Gyamfi-Bannerman C. et al.* Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM*, 2020, vol. 2, №2, p.100118.
13. *Chen L., Li Q., Zheng D. et al.* Clinical characteristics of pregnant women with Covid-19 in Wuhan, China. *New England Journal of Medicine*, 2020, vol. 382, № 25, p. 100.
14. *Chen N., Zhou M., Dong X. et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The lancet*, 2020, vol. 395, №10223, pp. 507-513.

15. *Ciavarella A., Erra R., Abbattista M. et al.* Hemostasis in pregnant women with COVID-19. // International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2021, vol. 152, №2, p. 268-269.
16. *Cummings M. J., Baldwin M. R., Abrams D. et al.* Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. The Lancet, 2020, vol. 395, № 10239, pp. 1763-1770.
17. Diagnosis and Treatment Protocol for COVID-19 (Trial Version 7), 2020, Available at: <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.sht>. [Accessed: 28.04.2020].
18. *Eichinger S., Minar E., Bialonczyk C. et al.* D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. Jama, 2003, vol. 290, № 8, pp. 1071-1074.
19. *Ellington S., Strid P., Tong V.T. et al.* Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status, United States, January 22–June 7, 2020, Morbidity and Mortality Weekly Report, 2020, vol. 69, № 25, p. 769.
20. *Fan B. E.* Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. Am. J. Hematol., 2020, vol. 95, №8, p. 215.
21. *Galambosi P. J., Gissler M., Kaaja R. J., Ulander V. M.* Incidence and risk factors of venous thromboembolism during postpartum period: a population-based cohort study. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 2017, vol. 96, № 7, pp. 852-861.
22. *Guan W., Ni Z., Hu Y. et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. New England journal of medicine, 2020, vol. 382, № 18, pp. 1708-1720.
23. *Henry B. M.* COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. The Lancet Respiratory Medicine, 2020, vol. 8, № 4, p. 24.
24. *Huang C., Wang Y., Li X. et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The lancet, 2020, vol. 395, № 10223, pp. 497-506.
25. *Kadir R. A., Kobayashi T., Iba T. et al.* COVID-19 coagulopathy in pregnancy: Critical review, preliminary recommendations, and ISTH registry-Communication from the ISTH SSC for Women's Health. J. Thromb. Haemost., 2020, vol. 18, № 11, pp. 3086-3098.
26. *Kaptein F. H. J., Stals M. A. M., Huisman M. V., Klok F. A.* Prophylaxis and treatment of COVID-19 related venous thromboembolism. Postgrad. Med, 2021, vol. 133, Sup.1, pp. 27-35.
27. *Khalil A., Kalafat E., Benlioglu C. et al.* SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes. EClinical Medicine, 2020, vol. 25, C. 100446.
28. *Knight M., Bunch K., Vousden N. et al.* Characteristics and outcomes of pregnant women hospitalised with confirmed SARS-CoV-2 infection in the UK: a national cohort study using the UK Obstetric Surveillance System (UKOSS). Medrxiv, 2020, available at: <https://www.npeu.ox.ac.uk/downloads/files/ukoss/annual-reports/UKOSS%20COVID-19%20Paper%20pre-print%20draft%2011-05-20.pdf> Accessed on: 15 Mat 2020. 2020.
29. *Li J., Li M., Zheng S. et al.* Leukopenia predicts risk for death in critically ill patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-centered, retrospective study. 2020, available at: https://www.epistemonikos.org/documents/03a087d8eedf_52c4237248e56a6c27cdb6b6866
30. *Li Y. X., Wu W., Yang T. et al.* Characteristics of peripheral blood leukocyte differential counts in patients with COVID-19. Zhonghua nei ke za zhi., 2020, vol. 59, p. 003.
31. *Liao D., Zhou F., Luo L. et al.* Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. The Lancet Haematology, 2020, vol. 7, № 9, pp. 671-678.
32. *Lliljos J. F., Leclerc M., Chochois C. et al.* High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2020, vol. 18, № 7, pp. 1743-1746.

33. *Lui J., Li H., Luo M. et al.* Lymphopenia acted as an adverse factor for severity in patients with COVID-19: a single-centered, retrospective study. *Infect Dis.*, 2020, DOI: 10.21203/rs.3.rs-22849/v1.
34. *Martinelli I., Ferrazzi E., Ciavarella A. et al.* Pulmonary embolism in a young pregnant woman with COVID-19. *Thrombosis research*, 2020, vol. 191, p. 36-37.
35. *Mohammadi S., Abouzaripour M., Hesam Shariati N., Hesam Shariati M.B.* Ovarian vein thrombosis after coronavirus disease (COVID-19) infection in a pregnant woman: case report. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 2020, vol. 50, pp. 604-607.
36. *O'Connor D.J., Scher L.A., Gargiulo N.J. et al.* Incidence and characteristics of venous thromboembolic disease during pregnancy and the postnatal period: a contemporary series. *Annals of vascular surgery*, 2011, vol. 25, № 1, pp. 9-14.
37. *OBE B. H., Retter A., McClintock C.* Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. Available at: <https://b-s-h.org.uk/media/18171/th-and-covid-25-march-2020-final.pdf>
38. *Pierce-Williams R. A. M., Burd J., Felder L. et al.* Clinical course of severe and critical COVID-19 in hospitalized pregnancies: a US cohort study [published online ahead of print, 2020 May 8. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM*, 2020, vol. 2, № 3, p. 100134.
39. *Qin C. Z. L., Zhou L., Hu Z. et al.* Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.*, 2020, available at: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248/5803306>.
40. *Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U. et al.* The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020, vol. 18, № 7, pp. 1747-1751.
41. *Reese J. A., Peck J. D., Deschamps D. R. et al.* Platelet counts during pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 2018, vol. 379, № 1, pp. 32-43.
42. *Schwartz D. A., Graham A. L.* Potential maternal and infant outcomes from coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) infecting pregnant women: lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses*, 2020, vol. 12, № 2, p. 194.
43. *Tan L., Wang X., Zhang D. et al.* Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal transduction and targeted therapy*, 2020, vol. 5, № 1, pp. 1-3.
44. *Tang N., Bai H., Chen X. et al.* Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 2020, vol. 18, № 5, pp. 1094-1099.
45. *Tang N., Li D., Wang X. et al.* Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 2020, vol. 18, № 4, pp. 844-847.
46. *Thachil J., Gando S., Falanga A. et al.* ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020, vol 18, № 5, pp. 1023-1026.
47. *Thachil J., Tang N., Gando S. et al.* Laboratory haemostasis monitoring in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020, vol. 18, № 8, pp. 2058-2060.
48. The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin Number 207: Thrombocytopenia in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 2019, 133:e181-e93.
49. *Verhovsek M., Douketis J. D., Yi Q.* Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Annals of internal medicine*, 2008, vol. 149, № 7, pp. 481-490.
50. *Vlachodimitropoulou Koumoutsea E., Vivanti A.J., Shehata N. et al.* COVID-19 and acute coagulopathy in pregnancy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020, vol. 18, № 7, pp. 1648-1652.
51. *Wu C., Chen X., Cai Y. et al.* Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*, 2020, vol. 180, № 7, pp. 934-943.

-
52. *Yang M., Ng M. H. L., Li C. K.* Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome. *Hematology*, 2005, vol. 10, № 2, pp. 101-105.
 53. *Yang W., Cao Q., Qin L. et al.* Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *Journal of Infection*, 2020, vol. 80, № 4, pp. 388-393.
 54. *Zhang Y., Xiao M., Zhang S. et al.* Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 2020, vol. 382, № 17, p. 38.
 55. *Zhou F., Yu T., Du R. et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*, 2020, vol. 395, № 10229. pp. 1054-1062.

ՀՏԴ 616.15

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.3-14

Լանգերհանս բջջային հիստիոցիտոզ. մեկ հիվանդություն՝ թաքնված բազմաթիվ դիմակների տակ

Ա.Ա. Ավագյան^{1,2,3}, Ս.Հ. Դանելյան¹, Ի.Վ. Խալաթյան^{1,2,3},
Լ.Մ. Քրմոյան^{1,2,3}, Ռ.Խ. Պապյան^{1,2,3}

¹Մ. Հերացու անվ. Երևանի պետական բժշկական համալսարան
0025, Երևան, Կոթրյունի փ., 2

²Ռ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոն

³Հայաստանի մանկական քաղցկեղի և արյան հիվանդությունների կենտրոն
0014, Երևան, Ներսիսյան փ., 7

Բանալի բառեր. Լանգերհանս բջջային հիստիոցիտոզ, ախտորոշում, մանկական քաղցկեղ, արյան համակարգ, չարորակ հիվանդություն

Լանգերհանս բջջային հիստիոցիտոզը (ԼԲՀ) արյան համակարգի հազվադեպ հիվանդություն է, որը բնութագրվում է տարբեր օրգան-համակարգերում Լանգերհանսի բջիջների անկանոն պրոլիֆերացիայով և կուտակմամբ: Հիվանդության ախտորոշումը բարդ գործընթաց է՝ պայմանավորված հիվանդության դրսևորումների լայն սպեկտրով: Տվյալ աշխատանքի նպատակն է ամփոփել Լանգերհանս բջջային հիստիոցիտոզի ընդհանուր բնութագրերը, կլինիկական պատկերը, ախտորոշման առանձնահատկություններն ու դժվարությունները և վարման ժամանակակից մոտեցումները:

Նյութը և մեթոդները

«PubMed» որոնման համակարգի միջոցով իրականացվել է գրականության վերլուծություն «Լանգերհանսի բջիջների հիստիոցիտոզ» թեմայի վերաբերյալ: Որոնման արդյունքները ներառել են մետա-վերլուծություններ, ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություններ, կլինիկական փորձարկումներ, ուսումնական ձեռնարկներ:

Արդյունքները և քննարկումը

ԼԲՀ-ով դեպքերը որպես կանոն բաժանվում են երկու խմբի՝ եղակի համակարգային և բազմահամակարգային ԼԲՀ: Ախտահա-

բումները կարող են լինել մեկօջախային և բազմաօջախային: Կլինիկական դրսևորումների սպեկտրը լայն է՝ տատանվելով ասիմպտոմ մեկուսացված մաշկային կամ ոսկրային ախտահարումից մինչև սուր, տարածուն, կայծակնային, կյանքին սպառնացող, բազմահամակարգային ախտահարումներ, որը կարող է դրսևորվել տենդով, մաշկային ցանով, անեմիայով, թրոմբոցիտոպենիայով, լիմֆադենոպաթիայով, հեպատոսպլենոմեգալիայով և այլ դրսևորումներով: ԼԲՀ-ն ախտորոշվում է կլինիկապաթոլոգիական հատկությունների հիման վրա՝ ելնելով տիպիկ կլինիկական նշաններից և ախտահարված հյուսվածքի բիոպտատի հիստոլոգիական և իմունոհիստոքիմիական հետազոտության արդյունքներից: ԼԲՀ-ի բուժումը կախված է ախտահարման տեղակայումից և հիվանդության տարածվածությունից՝ ներառելով հիվանդի հսկողություն, վիրահատական, քիմիաթերապևտիկ, իմունոթերապիա և ճառագայթային բուժում:

Պայմանավորված հիվանդության բազմաբնույթ ոչ սպեցիֆիկ դրսևորումներով, որոնք շատ հաճախ քողարկվում են այլ հիվանդությունների ներքո, ԼԲՀ-ի ախտորոշումը շարունակում է մարտահրավերային լինել բժիշկների համար: Ախտորոշման ընթացքն ավելի դյուրին դարձնելու համար կարևոր է պատշաճ ճանաչել ԼԲՀ-ի կլինիկական դրսևորումների լայն շրջանակը:

Ընդհանուր բնութագիրը

Լանգերհանս բջջային հիստիոցիտոզը (ԼԲՀ) արյան համակարգի հազվադեպ հիվանդություն է, որը բնութագրվում է տարբեր օրգան-համակարգերում Լանգերհանսի բջիջների անկանոն պրոլիֆերացիայով և կուտակմամբ [26, 33]: Ի տարբերություն նորմալ Լանգերհանսի բջիջների, որոնք մաշկում և լորձաթաղանթներում գտնվող մասնագիտացված դենդրիտային բջիջներ են, ախտաբանական Լանգերհանսի բջիջներն առաջանում են միելոիդ շարքի բջիջ-նախորդներից, որոնք հետագայում տարբերակվում են մոնոցիտների, մակրոֆագերի և դենդրիտային բջիջների [8]: Պատմականորեն այս երկու տեսակի բջիջների նույնականացումը պայմանավորված է եղել դրանց ֆենոտիպերի նմանությամբ՝ CD1a, HLA-DR, S-100 էքսպրեսիայով, ցիտոպլազմատիկ Բիրբեկի հատիկների առկայությամբ [11]:

Համաճարակաբանություն

ԼԲՀ-ն համարվում է հազվադեպ հիվանդություն, ավելի հաճախ հանդիպում է երեխաների և երիտասարդների շրջանում: Ըստ տարբեր հետազոտությունների՝ ԼԲՀ-ի տարեկան հիվանդացությունը կազմում է 2-9 դեպք 1 միլիոն <15 տարեկան երեխայի հաշվարկով [44]: Հիվան-

դությունը հանդիպում է բոլոր տարիքային խմբերում, սակայն հիվանդության պիկը համարվում է 1-3 տարեկան հասակը, մեծահասակների մոտ այն հանդիպում է հազվադեպ [56]: Հիվանդների 5-10%-ի մոտ հիվանդությունն ախտորոշվում է ծնվելու պահին կամ դրանից անմիջապես հետո [52]:

Ըստ որոշ հետազոտությունների՝ հիվանդությունն ավելի հաճախ հանդիպում է արական սեռի մոտ. արական և իգական սեռերի փոխհարաբերությունը կազմում է մոտ 2.5:1 [16, 46]:

ԼԲՀ-ի թոքային ձևը հազվադեպ հիվանդություն է, որը հիմնականում առաջանում է ծխախոտ օգտագործող մեծահասակների մոտ և չի հանդիպում երեխաների շրջանում: Բացառությամբ ԼԲՀ-ի թոքային ձևի՝ այլ կապ շրջակա միջավայրի գործոնների հետ հայտնաբերված չէ: ԱՄՆ-ում անցկացված համաճարակաբանական ուսումնասիրությունը ցույց է տվել կապը հիվանդացության ավելի բարձր մակարդակի և պերինատալ վարակների, ինչպես նաև ծնողների վրա քիմիական նյութերի ազդեցության միջև [32]:

Ռիսկի գործոնները և ախտաճագում

Հիվանդության ռիսկի գործոնների մեջ են մտնում քիմիական լուծիչների, աշխատավայրում մետաղների, գրանիտի և փայտի փոշու ազդեցությունը ծնողների վրա, քաղցկեղի ընտանեկան պատմությունը, վահանագեղձի հիվանդության անհատական և ընտանեկան պատմությունը, պերինատալ վարակները, էթնիկ պատկանելությունը և ռասան, ընտանիքի ցածր սոցիալ-տնտեսական մակարդակը, մանկական տարիքում պատվաստումների ոչ պատշաճ իրականացումը [40]:

Հիվանդության պարոզենեզը վերջնականապես պարզաբանված չէ: Տարիներ շարունակ համարվել է, որ ԼԲՀ-ն ունի ոչ նեոպլաստիկ, բորբոքային բնույթ [15]: Այս տեսակետին նպաստել են ԼԲՀ-ին բնորոշ մի շարք առանձնահատկություններ, որոնց պատկանում են հիվանդության սպոնտան հետաճը, բորբոքային ինֆիլտրատի և զանգվածային ցիտոկինների առկայությունն ախտահարված օջախներում [8]: Այս մոտեցումը փոփոխման է ենթարկվել 1994 թվականին, երբ առաջին անգամ հրապարակվել են զեկույցներ Լանգերհանսի բջիջների կլոնալ ծագման վերաբերյալ [54]: Սակայն մոտ 20 տարի է պահանջվել՝ ԼԲՀ-ի մոլեկուլային հիմքերը հայտնաբերելու համար, երբ մի շարք գիտնականներ հայտնաբերել են BRAF-V600E գենի մուտացիա ԼԲՀ-ի դեպքերի մեծ մասում (դեպքերի 38%-69%), [8]: BRAF-V600E գենի մուտացիան բերում է MAPK (միտոգեն-ակտիվ պրոտեին կինազա) ազդանշանային ուղու մշտական ակտիվացման, որի միջոցով կապ է հաստատվում արտաքին գործոնների (աճի գործոններ, հոր-

մոններ և այլն) և բջջակորիզի միջև, ինչը բերում է բջջի պրոլիֆերացիայի, տարբերակման և ապոպտոզի համար պատասխանատու գեների ակտիվացման [8, 10]: Պետք է շեշտել, որ BRAF-V600E գենի մուտացիան բնորոշ չէ միայն ԼԲՀ-ին, այն հայտնաբերվում է նաև քաղցկեղի այլ տեսակների դեպքում, ինչպիսիք են լեյկեմիաները, մելանոմաները, թոքի ուռուցքը և այլն:

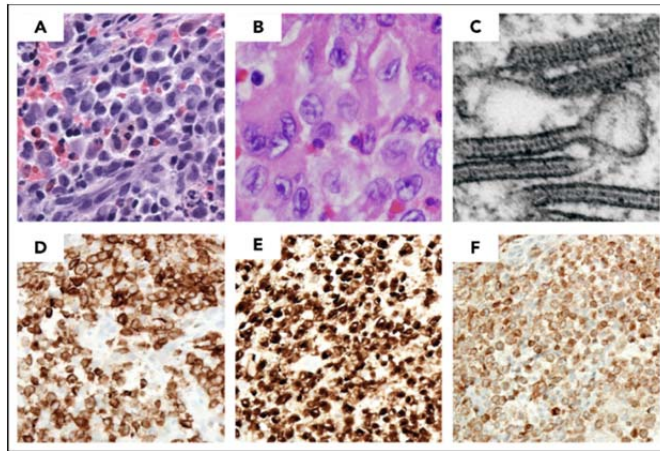
Լանգերհանսի բջիջները միելոիդ շարքի դենդրիտիկ բջիջներ են, ինչը հաստատվել է բջիջների էքսպրեսիայի ենթարկված գեների ուսումնասիրություններով, որոնց միջոցով ցույց է տրվել նրանց հստակ տարբերությունը մաշկի Լանգերհանսի բջիջներից, որոնք դենդրիտիկ բջիջների նման էքսպրեսիայի են ենթարկում CD1a և CD207 անտիգենները [5]: Դրանց միելոիդ ծագումն ապացուցում են նաև այն փաստերը, որ ախտաբանական Լանգերհանսի բջիջները, որոնք կրում են BRAF V600E գենի մուտացիա, կարող են հայտնաբերվել CD34+ ցողունային և ավելի հասուն միելոիդ դենդրիտիկ բջիջներում, ինչն ապացուցում է, որ ԼԲՀ-ն կլոնալ միելոիդ չարորակ հիվանդություն է [10]:

Հյուսվածաբանական և ախտաբանական պատկերը

Հյուսվածաբանական և ախտաբանական պատկերը ներառում է էոզինոֆիլներով, T լիմֆոցիտներով, նեյտրոֆիլներով, մակրոֆագերով, բազմամիջուկային հսկա բջիջներով և Լանգերհանսի բջիջներով բորբոքային ներսփռանք [16, 24]: Լանգերհանսի բջիջները մեծ չափերի (10–15 մկմ տրամագծով), օվալաձև և միակորիզ, ծավաձ կորիզով («սուրճի հատիկի նման» կամ «երիկանման»), դիսկրետ միջուկով և միատարր էոզինոֆիլ ցիտոպլազմով բջիջներ են (նկար 1՝ A, B), [24, 41]: Ցիտոպլազմիկ Բիրբեկի հատիկները, որոնք ունեն թենիսի ռակետի տեսք, կարելի է հայտնաբերել էլեկտրոնային մանրադիտակի միջոցով (նկար 1՝ C), [41]: Հատուկ ֆլյուրեսցենտային ակտիվություն ունեցող հակամարմինների կիրառմամբ Լանգերհանսի բջիջներն էքսպրեսիայի են ենթարկում CD207 (Լանգերին), CD1a և S100 տրանսմեմբրանային սպիտակուցները (նկար 1՝ D, E, F), [16, 24]:

Դասակարգումը

Ելնելով ախտորոշման պահին հիվանդության մեջ օրգանների և օրգան-համակարգերի ընդգրկվածությունից՝ հիվանդները բաժանվում են երկու խմբի՝ եզակի համակարգային ԼԲՀ-ով և բազմահամակարգային ԼԲՀ-ով (աղյուսակ 1), [22]: Եզակի համակարգային ԼԲՀ-ի մեջ ընդգրկված է լինում միայն մեկ օրգան կամ օրգան-համակարգ, որը կարող է լինել ոսկրային համակարգը, մաշկը, ավշային հանգույցները



Նկար 1. ԼԲՀ-ի հյուսվածաբանական և ախտաբանական պատկերը

Նկարում ԼԲՀ-ի ախտահարման տիպիկ հյուսվածաբանական պատկերն է՝ ախտաբանական հիստոցիտներով և բորբոքային ինֆիլտրատով, որը ստացվել է ոսկրային բիոպսատից: Հեմատոքսիլին-էոզինով ներկված են գունատ ցիտոպլազմայով և երիկամի տեսք ունեցող կորիզներով հիստիոցիտները (A-B): Բիրբեկի հատիկներն էլեկտրոնային մանրադիտակի վրա (C), իմունոհիստոքիմիական հետազոտությամբ խիստ դրական Լանգերին/CD207(D), CD1a (E) և S100a (F): (աղբյուր՝ Carlos Rodriguez-Galindo, Carl E. Allen, Langerhans cell histiocytosis, Blood, 2020)

(որը չի առաջացել ԼԲՀ-ով այլ օրգանի ախտահարման հետևանքով), թոքերը, կենտրոնական նյարդային համակարգը և այլն (վահանագեղձ, ուրցագեղձ), [22]: Ընդ որում պրոցեսի մեջ կարող է ընդգրկված լինել մեկ օջախ՝ ունիֆոկալ ԼԲՀ (մեկ ոսկրի կամ ավշային հանգույցի ախտահարում) կամ բազմաթիվ օջախներ՝ մուլտիֆոկալ ԼԲՀ (բազմաթիվ ոսկրերի կամ ավշային հանգույցների ախտահարում), [22]: Բազմահամակարգային ԼԲՀ-ի դեպքում ախտահարված են լինում երկու կամ ավելի օրգաններ կամ օրգան-համակարգեր՝ երբեմն ընդգրկելով ռիսկի օրգանները (փայծաղ, լյարդ և/կամ ոսկրածուծ), [22]: Եզակի կամ բազմահամակարգային հիվանդությունների միջև տարբերությունը կարևոր է թե՛ բուժման, թե՛ պրոգնոզի համար [24]:

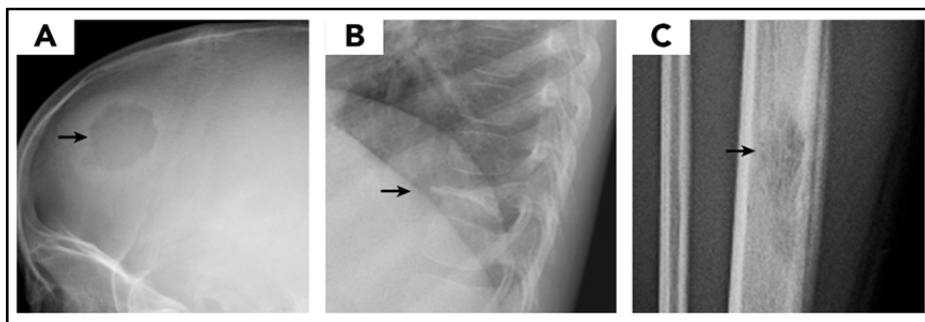
Կլինիկական պատկերը և դրսևորումները

Հիվանդության կլինիկական պատկերը կախված է ախտահարման օջախի տեղակայումից և ախտահարման աստիճանից [56]: Կլինիկական դրսևորումների սպեկտրը լայն է՝ տատանվելով ասիմպտոմ մեկուսացված մաշկային կամ ոսկրային ախտահարումից մինչև սուր, տարածուն, կայծակնային ընթացքով, կյանքին վտանգ սպառնացող, բազմահամակարգային ախտահարում [29]: Ըստ հաճախականության

նվազման՝ հիվանդությունը սովորաբար ընդգրկում է հետևյալ օրգանները՝ ոսկրերը (79%), մաշկը (36%), հիպոֆիզը (25%), լյարդը (16%), ոսկրածուծը (15%), փայծաղը (14%), ավշային հանգույցները (13%), թոքերը (13%) և կենտրոնական նյարդային համակարգը (5%), [56]: Երիկամներն ու սեռական գեղձերը սովորաբար ընդգրկված չեն լինում [51]:

Սովորաբար ոսկրային մեկուսացված ախտահարումներով դեպքերը հանդիպում են 5-ից 15 տարեկան հասակում, մինչդեռ բազմահամակարգային ԼԲՀ ավելի հաճախ հանդիպում է մինչև 5 տարեկան հասակը [16, 29]: Մինչև 1 տարեկան երեխաների շրջանում բազմահամակարգային հիվանդության դեպքում գերակշռում են մաշկի ախտահարումները [51]: Սուր տարածուն բազմահամակարգային ԼԲՀ-ն առավել հաճախ հանդիպում է մինչև 2 տարեկան երեխաների մոտ [56]: Համակարգային նշանները՝ տենդը, ընդհանուր թուլությունը և քաշի կորուստը, կարող են դիտվել ինչպես եզակի համակարգային, այնպես էլ բազմահամակարգային ԼԲՀ-ով հիվանդների մոտ: Մանկական հասակում մոտ 50% դեպքերում նկատվել է ջերմության բարձրացում [49]:

Ոսկրերը: Ոսկրային համակարգն ամենահաճախ ախտահարվող օրգան-համակարգն է [56]: Միաօջախային ախտահարումը հանդիպում է ավելի հաճախ, քան բազմաօջախայինը [42]: Հիմնականում օջախները տեղակայվում են գանգում, ողերում, վերջույթներում, կոնքում և կողոսկրերում [16]: Չնայած որոշ դեպքերում ոսկրային ախտահարումներն ասիմպտոմ են, հիվանդների մոտ հաճախ դիտվում են ցավ և շոշափվող գոյացություն ախտահարման շրջանում [56]: Այլ ախտանշանների մեջ են մտնում ախտահարված շրջանում բուրբ նվազող



Նկար 2. ԼԲՀ-ով ոսկրերի ախտահարման օջախների ռենտգեն պատկերներ՝ գանգի ախտահարում (A), ողի մարմնի տափակեցում («vertebra plana»), (B), ազդրի ախտահարում (C), (աղբյուր՝ Carlos Rodriguez-Galindo, Carl E. Allen, Langerhans cell histiocytosis, Blood, 2020)

ցավը, քաշի կորուստը և շարժումների սահմանափակումը [56]: Տիպիկ ռադիոլոգիական նշանները ներառում են գանգի ոսկրերի եզակի «պերֆորատիվ» լիտիկ ախտահարում, ողի մարմնի տափակեցում («vertebra plana») և երկար ոսկորների էնդոստալ այտուց (նկար 2), [16, 41, 42]:

Մաշկը: Չնայած մաշկային դրսևորումներն ավելի հազվադեպ են հանդիպում, քան ոսկրայինները, ըստ որոշ հետազոտությունների՝ դրանք մոտավորապես 80% դեպքերում հիվանդության առաջին դրսևորումներն են և հաճախ հիվանդության ախտորոշման համար առաջնային նշանները [43]: Հիվանդության դրսևորումները շատ բազմազան են, ինչը հանգեցնում է սխալ ախտորոշման բարձր ռիսկի (16%), [27]: Ախտահարումները կարող են լինել մեկուսացված կամ տարածուն, ինչպես նաև եզակի կամ բազմակի [26, 56]: Ըստ Չինաստանում իրականացված ռետրոսպեկտիվ հետազոտության, որի մեջ ուսումնասիրվել են ԼԲՀ-ի 918 դեպք (նորածիններից մինչև 65 տարեկան հասակ), 510 հիվանդի մոտ (56%) նկատվել են մաշկային ախտահարումներ, որոնցից 106-ի մոտ (12%)՝ որպես հիվանդության առաջնային դրսևորումներ [27]:

Մաշկային ընդհանուր դրսևորումներն են սեբորեային դերմատիտին նման ցանը (նկար 1A), էրիթեմատոզ (կարմրաշագանակագույն կեղևներով), թեփոտումով պապուլաներ (մակուլո-պապուլաներ), վահանիկներ, բծեր և էկզեմատոզ ախտահարումներ (նկար 1B և 1C), [24–26, 29, 43]: Մաշկային ախտահարումները հիմնականում տեղակայվում են գլխամաշկում, որովայնում, կրծքավանդակում, մեջքի շրջանում և մաշկային ծալքերում [26, 56]: Մաշկային ծածկույթների ախտահարումները սովորաբար ավելի ծանր ընթացք և խոցոտվելու հակում են ունենում [25, 51]: Մաշկային այլ դրսևորումներից են պետեխիաները, պուրպուրաները, հիպոպիգմենտացված մակուլաները, պապուլաները, վեզիկուլաները (բուլլաները) բշտերը, պուստուլաները, հանգույցները և բծերը [26, 56]: Կարող են առաջանալ նաև լնդերի հիպերտրոֆիա, բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի խոցեր և ախտահարումներ [25, 56]: Եղունգների ախտահարումը համեմատաբար հազվադեպ է դիտվում և կարող է դրսևորվել ենթաեղունգային հիպերկերատոզի, պուստուլաների, պուրպուրաների, պարոնիխիաների, էրիթեմաների, օնիխաուքսիսի և օնիխոլիզիսի տեսքով [26, 56]: Բնածին ինքնաբուժվող ԼԲՀ-ն (նաև հայտնի է որպես Հաշիմոտո-Պրիցկերի հիվանդություն) միայն մաշկի ախտահարմամբ ուղեկցվող հիվանդություն է, որը սովորաբար դրսևորվում է ծնվելուց անմիջապես հետո կամ ծնվելուց որոշ ժամանակ անց որպես ասիմպտոմ բազմակի կամ

ավելի հազվադեպ՝ եզակի կարմրաշագանակագույն պապուլաների կամ հանգույցների տեսքով, որոնք հաճախ կեղևապատվում կամ խոցոտված են [37]: Չնայած օջախներ կարող են առաջանալ մարմնի ցանկացած մասում, բայց ամենից հաճախ դրանք տեղակայվում են վերջույթների վրա [37]:



Նկար 3. Գլխամաշկի վրա սերոբեային դերմատիտին նման ցան, որը դրսևորվում է մաշկից թեթևակի բարձրացված պապուլաների տեսքով՝ ծածկված դեղնադարչնագույն թեփուկներով (A): Էրիթեմատոզ թեփուկավոր պապուլաներ գլխի վրա (B): Էրոզիվ էրիթեմատոզ ցան ձախ աճուկային շրջանում (C), (աղբյուր՝ Leung A. K. C., Lam J. M., Leong K. F. Childhood Langerhans cell histiocytosis: a disease with many faces, World Journal of Pediatrics, 2019)

Էնդոկրին համակարգը: Կենտրոնական ծագման (նեյրոգեն) ոչ շաքարային դիաբետը ԼԲՀ-ի ամենատարածված էնդոկրին դրսևորումն է, առաջանում է Լանգերհանսի բջիջներով հիպոթալամո-հիպոֆիզար համակարգի ախտահարման հետևանքով, որը հանգեցնում է հետևի հիպոֆիզի գեղձից հակադիուրետիկ հորմոնի սեկրեցիայի խանգարման [23]: Հիպոթալամո-հիպոֆիզար համակարգի ախտահարումը դիտվում է բազմահամակարգային հիվանդությամբ հիվանդների $\leq 50\%$ -ի մոտ: Հորմոնալ այլ խանգարումներ զարգանում են ընդհանուր առմամբ հիվանդների 20% -ի մոտ: Երկրորդ ամենատարածված էնդոկրինոպաթիան աճի հորմոնի անբավարարությունն է (10%), [20]: Վահանաձև գեղձի ախտահարումը հազվադեպ է նկարագրված գրականության մեջ. ընդհանուր առմամբ արձանագրվել է մոտ 75% դեպք, որոնք սովորաբար դրսևորվում են գեղձի դիֆուզ (59%) կամ հանգուցավոր (26%) անցավ մեծացմամբ, որը կարող է ունենալ էութիրեոիդ (41%), հիպոթիրեոիդ (20%) կամ ենթակլինիկական հիպոթիրեոիդ (11%) բնույթ [35]:

Թոքերը: Մեկուսացված թոքային ԼԲՀ սովորաբար հանդիպում է 20% -ից 40% տարեկան մեծահասակների շրջանում, և առնվազն 90% -ը

նշում են տվյալ պահին կամ նախկինում ծխախոտի օգտագործում: Մեկուսացված թոքային ձևը ԼԲՀ-ով պայմանավորված մեծահասակների մահացության հիմնական պատճառն է, 5 և 10-ամյա ապրելիության ցուցանիշները կազմում են համապատասխանաբար՝ 74% և 64% [7]: Թեև մեկուսացված թոքային հիվանդությունը հազվադեպ է հանդիպում երեխաների մոտ (<1%), թոքերի ընդգրկումը պրոցեսի մեջ հաճախ է հանդիպում բազմահամակարգային հիվանդության դեպքում ($\leq 41\%$) և սովորաբար դրսևորվում է տախիպնոեով, հազով և կրծքավանդակի շրջանում ցավերով (56%): Ախտանիշների սրությունը և ընթացքը կարող են տարբեր լինել՝ ասիմպտոմից մինչև արագ պրոգրեսիվող շնչառական անբավարարություն [14]:

Լյարդը: Լյարդի ախտահարում դիտվում է բացառապես բազմահամակարգային ԼԲՀ-ով հիվանդների մոտ: Հիվանդությունը կարող է դրսևորվել միայն հեպատոմեգալիայի կամ ֆունկցիոնալ խանգարումների (լյարդի ֆերմենտների մակարդակի բարձրացում, հիպոպրոտեինեմիա և հիպոալբումինեմիա), կամ դեղնուկի տեսքով, որն առաջանում է հիստիոցիտոզով պայմանավորված սկլերոզացնող խոլանգիտի հետևանքով [26, 56]:

Ավշային հանգույցները: Լիմֆատիկ հանգույցների ներգրավվածությունն ավելի հաճախ հանդիպում է մանկական հասակում հանդիպող բազմահամակարգային հիվանդության դեպքում [24]: Մեկուսացված ավշային հանգույցների ախտահարումը հազվադեպ է հանդիպում [18, 26] և հիմնականում ավելի մեծ տարիքի երեխաների և մեծահասակների մոտ [18]:

Ոսկրածուծը: Արյունաստեղծ համակարգի ներգրավումը կարող է հանգեցնել անեմիայի, լեյկոպենիայի և/կամ թրոմբոցիտոպենիայի: Անեմիան կարող է դրսևորվել գունատության, ընդհանուր թուլության, անորեքսիայի, գլխապտույտների և դյուրագրգռության տեսքով [26, 56]: Լեյկոպենիա ունեցող հիվանդների մոտ կարող են առաջանալ կրկնվող վարակներ, իսկ թրոմբոցիտոպենիա ունեցող հիվանդները կարող են ունենալ արյունահոսություն:

Կենտրոնական նյարդային համակարգը: Կենտրոնական նյարդային համակարգի (ԿՆՀ) ախտահարումը հանդիպում է ԼԲՀ-ով հիվանդների 5%-ի մոտ [34]: Էթմոիդ, ակնակապիճային, քունքային կամ այտային ոսկորների ախտահարման դեպքում կա կենտրոնական նյարդային համակարգի ընդգրկման բարձր

հավանականություն (25%), [56]: Կենտրոնական ծագման ոչ շաքարային դիաբետը, որն առաջանում է հիպոթալամո-հիպոֆիզար համակարգի ախտահարման հետևանքով, հանդիպում է հիվանդների 25%-ի մոտ [50]: Կախված ԿՆՀ-ի ախտահարման տեղակայումից՝ ի հայտ են գալիս այլ կլինիկական դրսևորումներ՝ գլխացավ, գլխապտույտ, փսխում, դիպլոպիա, ատաքսիա, մտավոր խանգարումներ, անձի փոփոխություն և նոպաներ:

Ախտորոշումը և տարբերակիչ ախտորոշումը

ԼԲՀ-ն ախտորոշվում է կլինիկապաթոլոգիական նշանների հիման վրա՝ ելնելով տիպիկ կլինիկական նշաններից և ախտահարված հյուսվածքի բիոպսիայի հյուսվածաբանական/իմունոհիստոքիմիական հետազոտությունից [17]:

Սովորաբար հիվանդի գնահատման համար անհրաժեշտ են հետևյալ լաբորատոր թեստերը՝ արյան ընդհանուր քննություն, բիոքիմիական քննություն՝ C-ռեակտիվ սպիտակուց, ասպարտատամինոտրանսֆերազ (ԱՍՏ), ալանինամինոտրանսֆերազ (ԱԼՏ), գամա-գլյուտամիլտրանսֆերազ (ԳԳՏ), կրեատինին, էլեկտրոլիտներ, ընդհանուր սպիտակուց, ալբումին, իմունոգլոբուլիններ (քանակական), լակտատդեհիդրոգենազ (ԼԴՀ), ֆերիտին, միզաթթու, միզանյութ, կոագուլոգրամա, մեզի ընդհանուր քննություն, որովայնի ուլտրաձայնային հետազոտություն, կրծքավանդակի ռենտգեն քննություն [17]:

ԼԲՀ ախտորոշումը դրվում է բիոպտատի հյուսվածաբանական և իմունոհիստոքիմիական (ԻՀՔ) քննության հիման վրա [26]: Նախընտրելի է բիոպտատը վերցնել ոսկրի օստեոլիտիկ օջախից կամ մաշկի ախտահարված հյուսվածքից [17]: Հյուսվածաբանական քննությամբ հետազոտվող նյութում հայտնաբերվում են ախտաբանական Լանգեր-հանսի բջիջներ [31], որոնց առկայությունը պետք է հաստատել կամ CD1a և CD207-դրական իմունոհիստոքիմիական հետազոտության, կամ էլեկտրոնային մանրադիտակով Բիբբեկի հատիկների հայտնաբերման միջոցով [21]: Վերջինս նախկինում ԼԲՀ-ի ախտորոշման «ոսկե ստանդարտ» է, սակայն ներկայումս կիրառելիությունը նվազել է՝ պայմանավորված ժամանակի և ֆինանսական սահմանափակումներով [17]:

Հնարավորության դեպքում պետք է որոշել BRAF V600E գենը: ԼԲՀ-ի կասկածով բոլոր հիվանդների մոտ BRAF մուտացիայի որոշումն այժմ համարվում է ստանդարտ գործընթաց, սակայն ոչ բոլոր բժշկական հաստատություններում է այն հասանելի [56]: Պետք է նշել, որ BRAF V600E գենի մուտացիան հիվանդության անբարենպաստ

գործոն է և հիմնականում հանդիպում է բազմահամակարգային ԼԲՀ-ի դեպքում [12]: ԼԲՀ ունեցող հիվանդների մոտ 65%-ի մոտ դենտրիտիկ բջիջներում հայտնաբերվում է այս մուտացիան [9]: Եթե ախտահարված բջիջների քանակը 5%-ից քիչ է (ստանդարտ ԴՆԹ սեքվենավորման մեթոդներով չի հայտնաբերվում), կարելի է կատարել պոլիմերազային շղթայական ռեակցիա (ՊՇՌ) կամ որոշել այս մուտացիան կրող շրջանառող բջիջների քանակը [10]:

Այն հիվանդներին, որոնք ունեն հեպատոսպլենոմեգալիա, անհայտ ծագման ցիտոպենիա կամ 2 տարեկանից փոքր տարիք, ցուցված է կատարել ոսկրածուծի միակողմանի ասպիրացիոն և տրեպան բիոպսիա՝ anti-CD1a-ն, և/կամ anti-CD207-ը (langerin) և anti-CD163-ը որոշելու նպատակով, ինչով հաստատել կամ ժխտել ԼԲՀ-ն [16, 24]:

Ոչ շաքարային դիաբետի կասկածի դեպքում պետք է վաղ առավոտյան վերցնել մեզի նմուշ՝ մեզի խտության, օսմոլարության և ջրային դեպրիվացիայի թեստի իրականացման համար [19]: Հիպոֆիզի դիսֆունկցիայի դեպքում պետք է իրականացնել էնդոկրին համակարգի ամբողջական հետազոտություն [19]: Հիպոֆիզի մեկուսացված ախտահարման ախտորոշման համար կարող է պահանջվել հիպոֆիզի բիոպսիա, սակայն հաշվի առնելով միջամտության ինվազիվ բնույթը՝ դրա նպատակահարմարությունը կախված է ախտահարման չափից և նյարդավիրաբույժի հմտությունից [6]: Հիպոֆիզի մեկուսացված ախտահարման կասկածի դեպքում ախտորոշման ճշտմանը կարող է նպաստել ծայրամասային արյան մեջ կամ ողնուղեղային հեղուկում BRAF V600E-ի հայտնաբերումը, որը թերևս թույլ չի տալիս տարբերակել ԼԲՀ-ն Էրդեյմ-Չեստերի հիվանդությունից [6]: Նման դեպքերում նպատակահարմար է սկսել էմպիրիկ բուժումը՝ հետագայում մագնիսառեզոնանսային շերտագրության (ՄՌՇ) միջոցով գնահատելով հիվանդության պատասխանը բուժմանը [6]:

Ճառագայթային ախտորոշման մեթոդներից կիրառվում են որովայնի ուլտրաձայնային հետազոտությունը (ՈւՁՀ), կրծքավանդակի ռենտգեն քննությունը, համակարգչային շերտագրությունը (ՀՇ), մագնիսառեզոնանսային շերտագրությունը (ՄՌՇ), ոսկրային սցինտիգրաֆիան, պոզիտրոն-էմիսիոն շերտագրությունը (ՊԷՇ): ՀՇ հետազոտությունը ցուցված է այն բոլոր դեպքերում, երբ կա թոքի, ակնակապիճի, պտկաձև ելունի, ողերի կամ կոնքի ախտահարման կասկած [30]: Գաղղիկնիումի կոնտրաստով գլխուղեղի ՄՌՇ քննությունը ցուցված է ԿՆՀ-ի ախտահարման նշաններ կամ ԿՆՀ-ի ախտահարման բարձր ռիսկ ունեցող բոլոր հիվանդներին [17]: Լյարդի կամ փայծաղի ախտահարման կասկածի դեպքում պետք է իրականացնել ՀՇ կամ ՄՌՇ հետազոտություն [25, 26]:

Տարբերակիչ ախտորոշում

ԼԲՀ-ի ախտորոշումը դժվար է իրականացնել՝ պայմանավորված տարբեր օրգան-համակարգերում կլինիկական դրսևորումների բազմազանությամբ [56]:

ԼԲՀ-ն ուսկրերում, ավշային հանգույցներում, ուրցագեղձում, լյարդում կամ փայծաղում տեղակայման դեպքում կարող է կլինիկորեն նմանվել լիմֆոմաներին, սովիդ ուռուցքներին կամ ԿՆՀ ուռուցքներին [56]: Մաշկի ախտահարումը կարող է նմանվել վասկուլիտին, մաշկային լիմֆոմային կամ Էրդիեյմ-Չեստերի հիվանդության (ԷՉՀ) դեպքում՝ մաշկի ախտահարմանը [56]: Թոքերի ախտահարումը կարող է նման լինել թոքերի ցանկացած ինտերստիցիալ հիվանդությունների կլինիկական դրսևորմանը [56]:

ԼԲՀ-ն իմունաֆենոտիպավորման և հյուսվածաբանական հետազոտություններով պետք է տարբերակել հիստիոցիտային և դենդրիտային բջիջների այլ հիվանդություններից, այլ չարորակ ուռուցքներից և հեմոֆագոցիտային, լիմֆոհիստիոցիտային և մակրոֆագային ակտիվացման համախտանիշներից [56]:

- **Լանգերհանսի բջջային սարկոմա (ԼԲՍ)** – ԼԲՍ-ն դժվար է տարբերել ԼԲՀ-ից, քանի որ դրանց իմունաֆենոտիպային առանձնահատկությունները միանման են և երբեմն կարող են համատեղվել: ԼԲՍ-ի դեպքում CD1a-ն և Լանգերինը նույնպես դրական են, սակայն այն ունի արտահայտված չարորակ բջջաբանական հատկություններ՝ արտահայտված միտոտիկ ակտիվություն ատիպիկ միտոզներով և բջջային ատիպիայով, որոնք պարտադիր նշաններ են ԼԲՍ-ի ախտորոշման համար [13]:
- **Էրդիեյմ-Չեստերի հիվանդություն (ԷՉՀ)** – հազվադեպ հանդիպող բազմահամակարգային հիստիոցիտային խանգարում է, առավել հաճախ նկատվում է մեծահասակների մոտ, հաճախ նմանվում է ԼԲՀ-ին: Հիստիոցիտային ինֆիլտրացիան հանգեցնում է տարբեր օրգան-համակարգերի քսանտոգրանուլոմատոզ ինֆիլտրատների (օրինակ՝ մաշկի, թոքերի, ոսկրերի, ուղեղային, դիմային, օրբիտալ և ռետրոօրբիտալ հյուսվածքների, հիպոֆիզի, հետորովայնային տարածության, սիրտանոթային համակարգի): Այս բջիջները կարող են շատ նման լինել յուվենիլ քսանտոգրանուլոմայի բջիջներին, քանի որ երկու հիվանդություններն էլ, ամենայն հավանականությամբ, ծագում են միևնույն մաշկային/ինտերստիցիալ դենդրոցիտներից: Երկար խոդովակավոր ուսկրերում ցավերն ու սիմետրիկ օստեոսկլերոտիկ ախտահարումները կարող են հուշել այս

ախտորոշման մասին, որը հաստատվում է բիոպսիայով և հետագա հյուսվածաբանական քննությամբ, որը ցույց է տալիս հիստիոցիտներ՝ ոչ լանգերհանսյան առանձնահատկություններով (օրինակ՝ CD1a և S-100- սպիտակուցների նկատմամբ բացասական էքսպրեսիա):

- **Յուվենիլ քսանտոգրանուլոմա (ՅՔԳ)** – ՅՔԳ-ն մաշկային դենդրոցիտների ֆենոտիպի հիստիոցիտային բջիջների բարորակ պրոլիֆերատիվ հիվանդություն է: Այն պատկանում է ոչ Լանգերհանս բջջային հիստիոցիտոզների մեծ խմբին և, որպես կանոն, հանդիպում է վաղ մանկական հասակում: ՅՔԳ-ն ի հայտ է գալիս կյանքի առաջին երկու տարիների ընթացքում որպես առանձին կարմրավուն կամ դեղնավուն պապուլա կամ հանգույց մաշկի վրա, առավել հաճախ՝ գլխի, պարանոցի և իրանի վերին շրջանում: Հյուսվածաբանորեն բնութագրվում է փրփրուն կամ Տուտոնի հսկա բջիջների առկայությամբ: Սովորաբար ՅՔԳ-ն ինքնալավացող հիվանդություն է: Երբեմն մաշկային ախտահարումները կարող են բազմակի լինել: Արտամաշկային կամ համակարգային ձևերը (գլխուղեղ, թոքեր, երիկամներ, փայծաղ, լյարդ, ոսկրածուծ և ռետրոօրբիտալ ուռուցքներ) չափազանց հազվադեպ են հանդիպում և կապված են մահացության բարձր մակարդակի հետ:
- **Բազմակի միելոմա** - ԼԲՀ-ի ոսկրերի օստեոլիտիկ ախտահարումները կարող են նմանվել բազմակի միելոմայի ժամանակ դիտվող ոսկրային ախտահարումներին [57]: Սակայն ԼԲՀ-ն հեշտությամբ կարելի է տարբերակել բազմակի միելոմայից՝ հյուսվածաբանորեն և իմունահիստոքիմիական առանձնահատկությունների հիման վրա, ինչպես նաև բազմակի միելոմայով հիվանդի արյան շիճուկում մոնոկլոնալ սպիտակուցի առկայությամբ [57]:
- **Հեմոֆագոցիտար լիմֆոհիստիոցիտոզ (ՀԼՀ)** – ՀԼՀ-ն և դրա հետ կապված մակրոֆագի ակտիվացման համախտանիշները համակարգային խանգարումներ են, որոնց դեպքում ոչ ուռուցքային հիստիոցիտները ներթափանցում են հյուսվածքներ: Ի տարբերություն ԼԲՀ-ի՝ այս խանգարումները կարող են դրսևորվել ոսկրածուծում հեմոֆագոցիտների զգալի ակտիվությամբ և բնորոշվում են տենդով, սպլենոմեգալիայով և մի շարք լաբորատոր տվյալների շեղումներով (ֆերրիտին, ԱԼՏ/ԱՍՏ և այլն) և/կամ հիվանդության հիմքում ընկած գենետիկական խանգարումներով [55]:
- **Ռոզայ-Դորֆմանի հիվանդություն (սինուսային հիստիո-**

ցիտոգով զանգվածային լիմֆադենոպաթիա) - Մակրոֆագ-կախյալ հազվադեպ հիվանդություն է, որն առավել հաճախ արտահայտվում է որպես համակարգային հիվանդություն՝ ազդելով ավշային հանգույցների և այլ օրգանների վրա, սակայն հազվադեպ է սահմանափակվում միայն մաշկով [58]: Թեպետ Ռոզայ-Դորֆմանի հիվանդության և ՀԼՀ-ի ախտաբանական բջիջները մակրոֆագերն են (S100+, CD68+, CD1a-), Ռոզայ-Դորֆմանի հիվանդությունը հյուսվածաբանորեն տարբերվում է մյուս հիստիոցիտային հիվանդություններից, քանի որ մակրոֆագերն իրենց ցիտոպլազմայում ունեն նորմալ լիմֆոցիտներ (էմպերիպոլեզ)՝ ի տարբերություն ՀԼՀ-ի հեմոֆագոցիտոզի [58]:

Վարումը

ԼԲՀ-ի բուժումը կախված է ախտահարման տեղակայումից և հիվանդության տարածվածությունից: ԼԲՀ-ի յուրաքանչյուր դեպք, որն ախտորոշվում է երեխաների (0-18տ.) և երիտասարդների (19-25տ.) շրջանում, ենթակա է մուլտիդիսցիպլինար մոտեցման, որը պետք է ընդգրկի հետևյալ մասնագետներին՝ առաջնային օդակի բժիշկ, ախտաբան, ճառագայթային թերապևտ, մանկական ուռուցքաբան, ռեաբիլիտոլոգ, մանկական բուժքույր, սոցիալական աշխատող, մանկական հոգեբան:

Ռիսկի գնահատում

ԼԲՀ-ն հետերոգեն հիվանդությունների խումբ է, որը կարող է դրսևորվել և՛ որպես մեկ օրգանի ախտահարմամբ ընթացող ցածր ռիսկայնությամբ հիվանդություն, և՛ տարածուն բազմաօրգանային սուր և քրոնիկ հիվանդացությամբ և մահացությամբ ընթացող հիվանդություն (բազմաօրգանային ախտահարմամբ հիվանդություն ռիսկի օրգանների ընդգրկմամբ), [30]: Ախտորոշելիս ռիսկի գնահատումն իրականացվում է՝ հաշվի առնելով հիվանդության տարածվածությունը և ռիսկի օրգանների ախտահարման առկայությունը կամ բացակայությունը (ոսկրածուծ, լյարդ, փայծաղ), [30]: Պացիենտներին բաժանում են երեք խմբի՝ եզակի համակարգային ԼԲՀ, ցածր ռիսկի բազմահամակարգային ԼԲՀ, բազմահամակարգային ԼԲՀ՝ ռիսկի օրգանների ախտահարմամբ [30]:

- **Եզակի համակարգային ԼԲՀ** - մուլտիֆոկալ կամ ունիֆոկալ օջախները հայտնաբերվում են մաշկում, ոսկրերում, ավշային հանգույցներում (բացառությամբ ԼԲՀ լիտիկ օջախը դրենավորող ավշային հանգույցի), թոքերում, ԿՆՀ-ում կամ այլ

հազվադեպ հանդիպող հատվածներում (թիմուս, վահանագեղձ): Պացիենտները սովորաբար չունեն համակարգային նշաններ (օր.՝ քաշի կորուստ, տենդ), [30]:

- **Բազմահամակարգային ԼԲՀ** – հիվանդներն ունենում են երկու և ավելի օրգանների ախտահարում՝ ռիսկի օրգանների ընդգրկմամբ կամ առանց դրանց: Ռիսկի օրգաններն են ոսկրածուծը, լյարդը և/կամ փայծաղը, վերջիններս ասոցիացված են ավելի անբարենպաստ պրոգնոզի հետ [30]: Չնայած, ըստ որոշ հետազոտությունների, թոքերը ևս կարելի է դասել ռիսկի օրգանների շարքում, սակայն եզրակացվել է, որ դրանց ախտահարումը քիչ է կապված անբարենպաստ ելքերի հետ [30]: Ի տարբերություն ռիսկի օրգան հասկացության՝ կա նաև ԿՆՀ-ի ախտահարման ռիսկային տեղակայում հասկացությունը, որը ներառում է պտկաձև, թրածև ելունների, ակնակապիճի, մաղոսկրի կամ քունքոսկրի շրջանները [30]:

Եզակի համակարգային հիվանդություն

Մաշկի մեկուսացված ախտահարման դեպքում խորհուրդ է տրվում հիվանդի հսկողություն առանց հատուկ բուժում իրականացնելու [36, 47]: Դեպքերի մեծ մասում մաշկի մեկուսացված ախտահարումներն ինքնաբերաբար հետ են զարգանում, հատկապես բնածին ինքնաբուժվող ԼԲՀ-ի դեպքերում [53]: Մաշկային մեկուսացված ախտահարումներով դեպքերը պետք է գտնվեն հատուկ հսկողության տակ, քանի որ նրանցից զգալի մասի մոտ կա բազմահամակարգային ԼԲՀ-ի զարգացման բարձր հավանականություն [47, 56]: Որոշ դեպքերում կարող են կիրառվել տեղային կիրառման տակրոլիմուս/կորտիկոստերոիդներ, բերանացի կիրառման մետոտրեքսատ, հիդրօքսյուրիա, թալիդոմիդ կամ պսորալեն և թերապիա՝ ուլտրամանուշակագույն A լույսով [36, 47]:

Ճակատային, պարիետալ կամ ծոծրակային ոսկորի մեկուսացված ախտահարումը (ԿՆՀ ռիսկի հետ չկապված) կարող է բուժվել կուրետաժով՝ ախտահարման օջախ կորտիկոստերոիդների ներմուծման հետ զուգակցված կամ առանց դրա [25, 30, 47, 56]: Պտկաձև, ակնակապիճային, քունքային կամ մաղոսկրի մեկուսացված ախտահարման դեպքում (ԿՆՀ ռիսկի հետ կապված) կարող է պահանջվել բերանացի օգտագործման պրեդնիզոլոնով և ներերակային վինբլաստինով համակցված բուժում [25, 30, 47, 56]: Ողնաշարի կամ ազդրոսկրի ախտահարման դեպքում կարող են արդյունավետ լինել ճառագայթային թերապիան և կորսետների կիրառումը [25, 30, 47, 56]:

Մեկ ավշային հանգույցի ախտահարման դեպքում նախընտրելի է կատարել վիրաբուժական ճանապարհով հեռացում [30, 56]: Եթե առկա են երկու կամ ավելի ռեզիդուար ավշային հանգույցներ, բուժումը բաղկացած է համակարգային կորտիկոստերոիդների կարճ կուրսից [30, 56]: Բուժման հանդեպ ռեզիստենտ ավշային հանգույցների պարագայում կարող է պահանջվել քիմիաթերապիա, ինչպես բազմահամակարգային ԼԲՀ-ի դեպքում [30, 56]:

Բազմահամակարգային հիվանդություն

Այս դեպքում բոլոր հիվանդներին խորհուրդ է տրվում սկզբնական 6 շաբաթ տևողությամբ քիմիաթերապիա վինբլաստին + պրեդնիզոն սխեմայով [30, 56]: Բուժման հետագա մոտեցումը կախված է ինիցիալ թերապիայի հանդեպ պատասխանից, ռիսկի օրգանների (արյունաստեղծ օրգաններ, լյարդ, փայծաղ) սկզբնական ախտահարում ունենալուց/բացակայությունից [30, 56]: Եթե բուժման ֆոնին առկա է դրական դինամիկա, ապա ցուցված է շարունակել բուժման ընթացքը, ընդհանուր՝ 12 ամիս տևողությամբ [30, 56]: Շարունակական քիմիաթերապիան վինբլաստինով և պրեդնիզոնով զուգակցված բուժում է, ռիսկի օրգանների ախտահարում ունեցող հիվանդների համար նաև մերկապտոպոլին [30, 56]: Եթե հիվանդի կողմից ինիցիալ քիմիաթերապիային բավարար պատասխան չի եղել, ապա նպատակահարմար է անցնել երկրորդ շարքի դեղամիջոցներին [30, 56]:

Որոշ դեպքերում, կախված ախտահարման օջախից, կարող է անհրաժեշտություն առաջանալ հավելյալ բուժման, ինչպիսիք են հորմոնալ թերապիան, լսողության վերականգնմանն ուղղված բուժումը և այլն: Բուժման ավարտից հետո հիվանդները պետք է գտնվեն երկարատև հսկողության տակ՝ հիվանդության չկրկնվելու և հետագա բարդություններից խուսափելու համար [56]:

Կանխատեսություն

Հիվանդության կանխատեսումը կախված է մի շարք գործոններից, այդ թվում՝ ախտորոշման պահին հիվանդի տարիքից, հիվանդության զարգացման արագությունից, ընդգրկված օրգանների քանակից և օրգանների ֆունկցիայի խանգարման աստիճանից [23, 45]: ԼԲՀ-ի հետևանքները պահպանվում են հիվանդների ավելի քան 50%-ի մոտ [48]: Ընդհանուր առմամբ եզակի համակարգային ախտահարմամբ դեպքերը հակված են ավելի բարենպաստ արդյունքների, քան բազմահամակարգային ախտահարմամբ հիվանդները՝ «ռիսկի օրգանների» ներգրավմամբ կամ առանց դրա [25, 43]: Մահացության մակարդակը շատ ցածր է եզակի համակարգային ԼԲՀ-ով հիվանդների

շրջանում, մինչդեռ բազմահամակարգային ԼԲՀ-ի դեպքերում մահացության մակարդակը տատանվում է 10-ից 50%-ի սահմաններում [31]: Ամենավատ պրոգնոզն ունեն 2 տարեկանից ցածր երեխաները, ովքեր ունեն տարածուն բազմահամակարգային ԼԲՀ և օրգանների ֆունկցիոնալ խանգարումներ [45]: Երբ օջախը տեղայնացված է լինում ոսկրերում կամ մաշկում, ախտահարումը կարող է ինքնաբերաբար լուծվել մի քանի ամիսների կամ տարիների ընթացքում [31]: Բնածին ինքնաբուժվող ԼԲՀ-ն ունի լավագույն պրոգնոզը, քանի որ մաշկի վնասվածքները հակված են ինքնալավացման ամիսների ընթացքում [5, 37, 50]:

Լանգերհանս բջջային հիստիոցիտոզը բնութագրվում է տարբեր օրգան-համակարգերում Լանգերհանսի բջիջների անկանոն պրոլիֆերացիայով և կուտակմամբ: Պայմանավորված հիվանդության բազմաթիվ տարատեսակ ոչ սպեցիֆիկ դրսևորումներով, որոնք շատ հաճախ քողարկվում են այլ հիվանդությունների տակ, ԼԲՀ-ի ախտորոշումը շարունակում է մարտահրավեր հանդիսանալ տարբեր նեղ մասնագիտացում ունեցող բժիշկների համար: Ախտորոշման գործընթացն ավելի հեշտ դարձնելու համար կարևոր է պատշաճ ճանաչել ԼԲՀ-ի կլինիկական դրսևորումների լայն սպեկտրը:

Ընդունված է 05.04.22

Лангергансоклеточный гистиоцитоз – болезнь, скрывающаяся под множеством масок

**А. А. Авагян, С. О. Данелян, И. В. Халатян, Л. М. Крмоян,
Р. Х. Папян**

Лангергансоклеточный гистиоцитоз (ЛКГ) – это редкое гематологическое заболевание, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией и накоплением клеток Лангерганса в разных органах и системах органов. Зачастую диагностика заболевания является сложной задачей для врача в связи с широким варьированием клинических проявлений ЛКГ.

Цель данной статьи – обобщить характеристики ЛКГ, клинические проявления, особенности и трудности в диагностике, а также современные подходы к лечению заболевания.

Сбор данных был произведен посредством поисковой системы PubMed с использованием запросов по теме «Лангергансоклеточный гистиоцитоз». Собранные материалы включали метаанализы, рандомизированные контролируемые испытания, клинические исследования и учебные пособия.

Пациентов с ЛКГ, как правило, разделяют на две группы в зависимости от степени поражения при постановке диагноза, а именно на моносистемный ЛКГ и мультисистемный ЛКГ. Поражения могут быть унифокальными и мультифокальными. Спектр клинических проявлений довольно широк, варьируя от бессимптомного изолированного поражения кожи или костей до жизненно опасных

состояний с широким вовлечением систем органов. Диагноз основан на типичных клинических проявлениях и гистологическом/иммуногистохимическом исследовании биоптата пораженной ткани. Лечение ЛКГ зависит от локализации поражения и распространенности заболевания, включая наблюдение больного, хирургическое лечение, химиотерапию, иммунотерапию и лучевую терапию.

По причине множественных неспецифических проявлений ЛКГ, которые зачастую маскируются под другими заболеваниями, диагностика ЛКГ по-прежнему является сложной задачей для врачей разных специализаций.

Langerhans Cell Histiocytosis – Disease Hidden Under Many Masks

**A. A. Avagyan, S. H. Danelyan, I. V. Khalatyan, L. M. Krmoyan,
R. Kh. Papyan**

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare hematological disorder characterized by the proliferation and accumulation of Langerhans cells in various organs and organ systems. Often, the diagnosis of the disease is complicated due to the wide variation in the clinical manifestations of LCH. This study aims to summarize the general characteristics of LCH, clinical manifestations, diagnostic features, and difficulties, as well as modern approaches to the treatment of the disease.

Data collection was performed using the PubMed search engine using queries on the topic "Langerhans cell histiocytosis". The collected materials included meta-analyses, randomized controlled trials, clinical trials, and teaching aids.

Patients with LCH are generally divided into two groups based on the degree of involvement at diagnosis: namely monosystem LCH and multisystem LCH. Lesions can be unifocal and multifocal. The spectrum of clinical manifestations is quite wide, ranging from asymptomatic isolated lesions of the skin or bones to life-threatening conditions with wide involvement of organ systems. Diagnosis is based on typical clinical presentation and histological/immunohistochemical examination of a biopsy specimen of the affected tissue. Treatment for LCH depends on the location of the lesion and the extent of the disease, including watchful waiting, surgical removal of the lesion, chemotherapy, immunotherapy, and radiation therapy.

Due to the multiple nonspecific manifestations of LCH, which are often disguised as other diseases, the diagnosis of LCH is still a difficult task for doctors of various specialties.

Գրականություն

1. Allen, C.E. et al.: Cell-specific gene expression in Langerhans cell histiocytosis lesions reveals a distinct profile compared with epidermal Langerhans cells. *J Immunol.* 184, 8, 4557–4567 (2010). <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.0902336>.
2. Allen, C.E. et al.: How I treat Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 126, 1, 26–35 (2015). <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2014-12-569301>.
3. Aricò, M. et al.: Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer.* 39, 16, 2341–2348, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(03\)00672-5](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(03)00672-5).
4. Badalian-Very, G. et al.: Pathogenesis of Langerhans Cell Histiocytosis, 2012. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020712-163959>.

5. *Badalian-Very, G. et al.*: Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 116, 1919–1923, 2010.
6. *Berres, M.L. et al.*: BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. *The Journal of Experimental Medicine*. 211, 4, 669, 2014. <https://doi.org/10.1084/JEM.20130977>.
7. *Berres, M.L. et al.*: Progress in understanding the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis: back to Histiocytosis X? *British Journal of Haematology*. 169, 1, 3–13 (2015). <https://doi.org/10.1111/BJH.13247>.
8. *Bhatia, P. et al.*: BRAF V600E mutation in childhood Langerhans cell histiocytosis correlates with multisystem disease and poor survival. *Blood Cells Mol Dis*. 82, 2020. <https://doi.org/10.1016/J.BCMD.2019.102356>.
9. Borowitz et al.: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 2008.
10. *Braier, J. et al.*: Outcome in children with pulmonary Langerhans cell Histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 43, 7, 765–769, 2004. <https://doi.org/10.1002/PBC.20112>.
11. *Coury, F. et al.*: Langerhans cell histiocytosis reveals a new IL-17A-dependent pathway of dendritic cell fusion. *Nat Med*. 14, 1, 81–87 (2008). <https://doi.org/10.1038/NM1694>.
12. *DiCaprio, M.R., Roberts, T.T.*: Diagnosis and management of langerhans cell histiocytosis. *J Am Acad Orthop Surg*. 22, 10, 643–652, 2014. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-22-10-643>.
13. *Donadieu, J. et al.*: Medical management of langerhans cell histiocytosis from diagnosis to treatment. *Expert Opin Pharmacother*. 13, 9, 1309–1322, 2012. <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.688028>.
14. *Edelweiss, M. et al.*: Lymph node involvement by Langerhans cell histiocytosis: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Hum Pathol*. 38, 10, 1463–1469, 2007. <https://doi.org/10.1016/J.HUMPATH.2007.03.015>.
15. *Grifo, A.H.*: Langerhans cell histiocytosis in children. *J Pediatr Oncol Nurs*. 26, 1, 41–47, 2009. <https://doi.org/10.1177/1043454208323915>.
16. *Grois, N. et al.*: Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr*. 156, 873–881, 2010.
17. *Harmon, C.M., Brown, N.*: Langerhans Cell Histiocytosis: A Clinicopathologic Review and Molecular Pathogenetic Update. *Arch Pathol Lab Med*. 139, 10, 1211–1214, 2015. <https://doi.org/10.5858/ARPA.2015-0199-RA>.
18. *Haupt, R. et al.*: Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer*. 60, 2, 175–184 (2013). <https://doi.org/10.1002/PBC.24367>.
19. *Iraji, F. et al.*: Langerhans Cell Histiocytosis: A Case Report with Unusual Cutaneous Manifestation. *Adv Biomed Res*. 7, 1, 102, 2018. https://doi.org/10.4103/ABR.ABR_119_17.
20. *J Krooks, M.M.A.W.*: Langerhans cell histiocytosis in children: History, classification, pathobiology, clinical manifestations, and prognosis. *J Am Acad Dermatol*. 78, 1035–1044, 2018.
21. *Jezierska, M. et al.*: Langerhans cell histiocytosis in children - a disease with many faces. Recent advances in pathogenesis, diagnostic examinations and treatment. *Postepy dermatologii i alergologii*. 35, 1, 6–17, 2018. <https://doi.org/10.5114/PDIA.2017.67095>.
22. *Leung, A.K.C. et al.*: Childhood Langerhans cell histiocytosis: a disease with many faces. *World Journal of Pediatrics* 2019 15:6. 15, 6, 536–545, 2019. <https://doi.org/10.1007/S12519-019-00304-9>.
23. *Li, Z. et al.*: Two case report studies of Langerhans cell histiocytosis with an analysis of 918 patients of Langerhans cell histiocytosis in literatures published in China. *Int J Dermatol*. 49, 1169–1174, 2010.
24. *Merglová, V. et al.*: Langerhans cell histiocytosis in childhood - review, symptoms in the oral cavity, differential diagnosis and report of two cases. *J Craniomaxillofac Surg*. 42, 2, 93–100, 2014. <https://doi.org/10.1016/J.JCMS.2013.03.005>.
25. *Minkov, M. et al.*: LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS Histiocyte Society Evaluation and Treatment Guidelines, 2009.

26. *Morimoto, A. et al.*: Recent advances in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Int.* 56, 4, 451–461, 2014. <https://doi.org/10.1111/PED.12380>.
27. *Nicholson, H.S. et al.*: The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 12, 2, 379–384, 1998. [https://doi.org/10.1016/S0889-8588\(05\)70517-7](https://doi.org/10.1016/S0889-8588(05)70517-7).
28. *Papadopoulou, M. et al.*: The multiple faces of Langerhans cell histiocytosis in childhood: A gentle reminder. *Mol Clin Oncol.* 8, 3, 2018. <https://doi.org/10.3892/MCO.2017.1539>.
29. *Papo, M. et al.*: Systemic Histiocytosis (Langerhans Cell Histiocytosis, Erdheim-Chester Disease, Destombes-Rosai-Dorfman Disease): from Oncogenic Mutations to Inflammatory Disorders. *Curr Oncol Rep.* 21, 7, 2019. <https://doi.org/10.1007/S11912-019-0810-6>.
30. *Patten, D.K. et al.*: Solitary langerhans histiocytosis of the thyroid gland: a case report and literature review. *Head Neck Pathol.* 6, 2, 279–289, 2012. <https://doi.org/10.1007/S12105-011-0321-8>.
31. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board: Langerhans Cell Histiocytosis Treatment (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries, 2002.
32. *Pettinger, K.J. et al.*: Cutaneous Langerhans cell histiocytosis presenting in a neonate. *Arch Dis Child.* 103, 993, 2018.
33. *Ribeiro, K.B. et al.*: Ethnicity, race, and socioeconomic status influence incidence of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 62, 6, 982–987, 2015. <https://doi.org/10.1002/PBC.25404>.
34. *Rodriguez-Galindo, C., Allen, C.E.*: Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 135, 16, 1319–1331, 2020. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2019000934>.
35. *S Khung, J.B.E.A.-B.A.L.G.S.A.A.C.*: Skeletal involvement in Langerhans cell histiocytosis. *Insights Imaging.* 4, 569–579, 2013.
36. *S Poompuen, J.C.L.T.*: Diverse cutaneous manifestation of Langerhans cell histiocytosis: a 10-year retrospective cohort study. *Eur J Pediatr.* 178, 771–776, 2019.
37. *Salotti, J.A. et al.*: Incidence and clinical features of Langerhans cell histiocytosis in the UK and Ireland. *Arch Dis Child.* 94, 5, 376–380, 2009. <https://doi.org/10.1136/ADC.2008.144527>.
38. *Satter, E.K., High, W.A.*: Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the Histiocyte Society. *Pediatr Dermatol.* 25, 3, 291–295, 2008. <https://doi.org/10.1111/J.1525-1470.2008.00669.X>.
39. *Stålemark, H. et al.*: Incidence of Langerhans cell histiocytosis in children: a population-based study. *Pediatr Blood Cancer.* 51, 1, 76–81, 2008. <https://doi.org/10.1002/PBC.21504>.
40. *Thacker, N., Abba, O.*: Pediatric Langerhans cell histiocytosis: state of the science and future directions. Undefined, 2019.
41. TW Chow, W.L.F.C.S.K.W.C.V.L.: Late outcomes in children with Langerhans cell histiocytosis. *Arch Dis Child.* 102, 830–835, 2017.
42. *Uppal, P. et al.*: Clinical profile of Langerhans Cell Histiocytosis at a tertiary centre: a prospective study. *Indian J Pediatr.* 79, 11, 1463–1467 (2012). <https://doi.org/10.1007/S12098-012-0719-7>.
43. *Weitzman, S., Egeler, R.M.*: Langerhans cell histiocytosis: update for the pediatrician. *Curr Opin Pediatr.* 20, 1, 23–29, 2008. <https://doi.org/10.1097/MOP.0B013E3282F45BA4>.
44. Windebank, K., Nanduri, V.: Langerhans cell histiocytosis. *Arch Dis Child.* 94, 11, 904–908, 2009. <https://doi.org/10.1136/ADC.2007.125872>.
45. *WP McCullough, A.P.*: Langerhans cell histiocytosis presenting as chronic otitis externa. *Pediatr Emerg Care.* 33, 67–69, 2017.
46. *Yu, J. De et al.*: Congenital Self-Healing Langerhans Cell Histiocytosis. *Journal of Pediatrics.* 184, 232–232.e1, 2017. <https://doi.org/10.1016/J.JPEDS.2017.01.040>.
47. *Yu, R.C. et al.*: Clonal proliferation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Lancet.* 343, 767–768, 1994.

48. UpToDate - Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis, https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis?topicRef=8385&source=see_link, last accessed 2021/12/15.
49. UpToDate - Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of Langerhans cell histiocytosis, https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-langerhans-cell-histiocytosis?source=history_widget, last accessed 2021/12/10.
50. UpToDate - Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis, https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis?sectionName=DIAGNOSIS&topicRef=8385&anchor=H25&source=see_link#H25, last accessed 2021/12/15.
51. UpToDate - Peripheral lymphadenopathy in children: Etiology, https://www.uptodate.com/contents/peripheral-lymphadenopathy-in-children-etiology?sectionName=Rosai-Dorfman%20disease&topicRef=8385&anchor=H28&source=see_link#H28, last accessed 2021/12/15.

ՀՏԴ 616-006.3.04-053.2

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.3-35

Փափուկ հյուսվածքային սարկոմաները երեխաների և երիտասարդների շրջանում

Ռ. Խ. Պապյան

*Հայաստանի մանկական քաղցկեղի և արյան հիվանդությունների կենտրոն,
ՀՀ ԱՆ պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվան արյունաբանական կենտրոն,
Իմունառուրացաբանության հետազոտական ինստիտուտ,
0014, Երևան, Ներսիսյան փ., 7
Մ. Հերացու անվան ԵՊՀ,
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

Բանալի բառեր. սարկոմա, ախտորոշում, բուժում

Ընդհանուր բնութագիրը և տարածվածությունը

Փափուկ հյուսվածքային սարկոմաները ուռուցքների հետերոգեն խումբ են, որոնք զարգանում են պրիմիտիվ մեզենքիմալ բջիջներից, կարող են ունենալ ցանկացած անատոմիական տեղակայում և հանդիպում են ցանկացած տարիքային խմբում: Փափուկ հյուսվածքների սարկոմաները հազվադեպ են հանդիպում և կազմում են մանկական քաղցկեղի դեպքերի մոտ 7%-ը: Տարբերում ենք փափուկ հյուսվածքային սարկոմաների 2 հիմնական խումբ՝ ռաբդոմիոսարկոմա (ՌՄՍ) և ոչ ռաբդոմիոսարկոմային (ՈՌՄՍ) ուռուցքներ: ՌՄՍ-ն զարգանում է այն անհաս և միոգեն սատելիտ-բջիջներից, որոնցից նորմալում զարգանում է միջաձիգ-գոլավոր մկանային հյուսվածքը: Այնուամենայնիվ, այս տեսակի ուռուցքները կարող են զարգանալ անատոմիական այն շրջաններում, որտեղ նորմալում միջաձիգ-գոլավոր մկաններ չեն հայտնաբերվում, օրինակ՝ միզապարկում [10]:

ՈՌՄՍ-ները հետերոգեն ուռուցքների խումբ են, տարբերակում ենք մի քանի հյուսվածաբանական տեսակներ: Երեխաների և երիտասարդների շրջանում հանդիպող ամենատարածված տեսակներն են՝ ֆիբրոսարկոմա, սինովյալ սարկոմա և ծայրամասային նյարդային ծածկույթի չարորակ ուռուցք: Հյուսվածաբանական այլ տեսակներից են հեմանգիոպերիցիտոման, փափուկ հյուսվածքների ալվեոլային

սարկոման, լեյոմիոսարկոման, լիպոսարկոման, էպիթելիոիդ սարկոման և դեամոպլաստիկ մանր կլոր-բջջային ուռուցքը [3]:

Էթիոլոգիան և դասակարգումը

Փափուկ հյուսվածքային սարկոմաների էթիոլոգիան, ինչպես և մանկական քաղցկեղի հիմնական տեսակների պարագայում, մնում է անհայտ, սակայն կան ռիսկի որոշ գործոններ, որոնք բարձրացնում են հիվանդության զարգացման հավանականությունը [3]: Այդպիսի գործոններից են՝

- գենետիկական գործոններ՝ Լի-Ֆրոումների համախտանիշ, DICER1 համախտանիշ, նեյրոֆիբրոմատոզ, Կոստելլոյի համախտանիշ, ընտանեկան ադենոմատոզ պոլիպոզ:
- Նախկինում իրականացված ճառագայթային բուժում:
- Որոշ քիմիաթերապևտիկ դեղամիջոցների կիրառություն [4]:

Ըստ Առողջապահական համաշխարհային կազմակերպության (ԱՀԿ) 4-րդ հրատարակության՝ ՌՄՄ-ն հյուսվածաբանորեն դասակարգում են հետևյալ տեսակների՝ էմբրիոնալ, ալվեոյար, սկլերոզացնող/խլիկաբջջային և պլեոմորֆ [11]: Էմբրիոնալ ՌՄՄ-ն ամենահաճախ հանդիպող տարատեսակն է՝ կազմելով դեպքերի 53-64 %-ը: Բնորոշ տեղակայումն է՝ ակնակապիճ, գլուխ և պարանոց, որովայն, միզասեռական համակարգ: Ալվեոյար ՌՄՄ-ի հանդիպման հաճախականությունը 21% է, հիմնականում տեղակայվում է վերջույթներում և բնութագրվում է ապրելիության ցածր ցուցանիշներով [6]: Ըստ Երեխաների ուռուցքաբանության խմբի (ԵՈԻԽ, Children's Oncology Group (COG)-ի կողմից ներկայացված դասակարգման՝ տարբերակում ենք ոչ ռաբդոմիոսարկոմային ուռուցքների ցածր, միջին և բարձր ռիսկի խմբերը [12]:

Կլինիկական պատկերը

Փափուկ հյուսվածքային սարկոմաների կլինիկական պատկերը շատ տարբեր կարող է լինել և մեծապես կախված է ուռուցքի առաջնային տեղակայումից, հիվանդի տարիքից և հետավոր մետաստազների առկայությունից: Ընդհանուր առմամբ առաջնային ախտահարման օջախն ունի ոչ պինդ զանգվածի տեսք, երբեմն՝ վերադիր մաշկի էրիթեմայով: Նախորդող վնասվածք և տենդ հազվադեպ են լինում: Հաճախ հիվանդության նախնական փուլերում ախտանիշներ չեն լինում, այնուհետև ուռուցքի աստիճանական մեծացման արդյունքում ուռուցքի շրջակա հյուսվածքների ճնշման հետևանքով կարող են

դիտվել ցավ, այտուցվածություն: Կախված տեղակայումից՝ կարող են դիտվել պրոպտոզ, կլման ակտի դժվարացում, շնչուղիների օբստրուկցիա, հեմատուրիա, որովայնացավ, փորկապություն, ասցիտ, շարժումների սահմանափակում [1]:

Ախտորոշում և ելքի կանխատեսման գործոնները

Հիվանդության ճշգրիտ ախտորոշման և հետագա բուժման պլանավորման համար անհրաժեշտ է մուլտիդիսցիպլինար թիմի փոխհամաձայնեցված աշխատանք: Ախտորոշումը սկսվում է կլինիկականամենստիկ տվյալների հավաքագրումով և պացիենտի ֆիզիկալ զննումով: Ապա ճառագայթային ախտորոշման կիրառվող մեթոդներից են ռենտգեն հետազոտությունը, սոնոգրաֆիկ քննությունը, համակարգչային շերտագրությունը (ՀՇ), մագնիսառեզոնանսային շերտագրությունը (ՄՌՇ) և ոսկրերի սցինտիգրաֆիկ քննությունը: Որոշ դեպքերում կիրառվում է նաև պոզիտրոն էմիսիոնային շերտագրություն (ՊԷՇ) կամ ՊԷՇ/ՀՇ: Կոնտրաստավորումով ՀՇ-ը թոքերի մետաստատիկ ախտահարման հայտնաբերման համար ամենազգայուն մեթոդն է: Որոշ դեպքերում անհրաժեշտ է լինում նաև իրականացնել ոսկրածուծի ասպիրացիա և տրեպանոբիոպսիա՝ հիվանդության տարածվածությունը գնահատելու նպատակով: Ախտորոշման հաստատման համար հաջորդ փուլը ախտահարման օջախից բիոպսիայի իրականացումը և հետագա հյուսվածաբանական, իմունահիստոքիմիական և մոլեկուլյար-գենետիկ քննություններն են [7]:

Հիվանդության ելքի վրա մեծապես ազդող գործոններն են ուռուցքի տեղակայումը, չափսերը, չարորակության աստիճանը, հյուսվածաբանական տեսակը, մետաստազների առկայությունը և երեխայի տարիքը [5]:

Բուժումը

Փափուկ հյուսվածքային սարկոմաների պարագայում ճառագայթային թերապիայի, քիմիաթերապիայի և վիրահատական մոտեցումների գրազետ կիրառման դեպքում հնարավոր է հասնել բուժման բարձր արդյունավետության: Ֆունկցիոնալ կամ կոսմետիկ հակացուցումների բացակայության դեպքում ի սկզբանե նախընտրելի է ուռուցքի ամբողջական հեռացումը վիրահատական ճանապարհով [8]: Ըստ առկա սակավաթիվ հետազոտությունների տվյալների՝ ուռուցքի ոչ ամբողջական հեռացումը որևէ առավելություն չունի բիոպսիայի համեմատ [2]: Ճառագայթային բուժումը տեղային բուժման կարևո-

րագույն բաղադրիչներից մեկն է, որի պլանավորումը մեծապես կախված է փափուկ հյուսվածքային սարկոմայի տարատեսակից, հիվանդության փուլից, տեղակայումից և մնացորդային ուռուցքային զանգվածից [9]:

ՌՄՄ ախտորոշմամբ բոլոր երեխաները պետք է ստանան քիմիաթերապևտիկ բուժում: Քիմիաթերապևտիկ բուժման ինտենսիվությունը և տևողությունը կախված են հիվանդության ռիսկի խմբից: Ներկայումս դեղորայքային բուժման ոսկե ստանդարտ է համարվում քիմիաթերապևտիկ VAC սխեման (վինկրիստին, դակտոմիցին, ցիկլոֆոսֆամիդ), որը լայնորեն կիրառվում է և՛ զարգացած, և՛ զարգացող երկրներում [7]: ՈՌՄՄ-ի պարագայում, եթե ուռուցքի չափսերը փոքր են, ուռուցքային զանգվածն ամբողջապես հեռացվել է վիրահատական եղանակով, և հյուսվածաբանական հետազոտությամբ բարձր տարբերակման ենթատեսակ է հայտնաբերվել, հետագա բուժում չի պահանջվում: Մնացած դեպքերում հաճախ կարիք է լինում, հավելումն վիրահատական բուժման, իրականացնել նաև ճառագայթային բուժում և քիմիաթերապիա: Սարկոմաների դեպքում հիմնական մետաստազավորումը դիտվում է թոքերում, որոնց առկայության պարագայում որպես բուժման բաղադրիչ հարկավոր է իրականացնել մետաստազելիտոմիա ևս: Փափուկ հյուսվածքային սարկոմաների բուժման ձեռքբերումները բարելավեցին հիվանդության կանխատեսումը: Այսպես, 1975թ.-ից մինչև 2010 թվականները փափուկ հյուսվածքների սարկոմաների հնգամյա ընդհանուր ապրելիությունը բոլոր տարիքային խմբերի համար հասել է մինչև 80% [7]:

Եզրակացություն

Փափուկ հյուսվածքային սարկոմաները չարորակ հիվանդությունների անհամասեռ խումբ են և երեխաների շրջանում կազմում են չարորակ հիվանդությունների 7%-ը միայն: Կլինիկորեն շատ հաճախ սկզբնական փուլերում լինում են ասիմպտոմատիկ, ախտանիշները կարող են տարբեր լինել՝ կախված տեղակայումից: Փափուկ հյուսվածքային սարկոմաների ճիշտ դասակարգումը և հիվանդության փուլավորումն առանցքային դեր ունեն բուժման կազմակերպման հարցում: Ապրելիության ցուցանիշները ժամանակակից բուժական մոտեցումների շնորհիվ կարող են հասնել մինչև 80%:

Ընդունված է 01.07.22

Саркома мягких тканей у детей и подростков

Р. Х. Папян

Саркома мягких тканей – это гетерогенная группа злокачественных новообразований, имеющая мезенхимальное происхождение и составляющая 7% злокачественных новообразований у детей. Клиническая картина и выраженность симптомов зависят от локализации и протяженности опухоли, следовательно крайне разнообразны. Лечение пациентов основывается на мультидисциплинарном подходе и должно осуществляться в специализированных центрах. Выживаемость при использовании комбинации химиотерапии и локального контроля может достичь 80%.

Soft Tissue Sarcomas among Children and Adolescents

R. Kh. Papayan

Soft tissue sarcomas are a heterogeneous group of malignant tumors constituting about 7% of all cancer cases. Sarcomas generally present as painless enlarging mass or with symptoms of compression/infiltration of adjacent organs or structures. Staging, risk stratification and multidisciplinary approach are needed for the treatment. Improved outcomes with multimodality therapy in adults and children with soft tissue sarcomas over the past years have reached about 80%.

Գրականություն

1. Breneman, J., Meza, J., Donaldson, S. S., Raney, R. B., Wolden, S., Michalski, J., ... Hawkins, D. S., 2012. Local control with reduced-dose radiotherapy for low-risk rhabdomyosarcoma: A report from the Children's Oncology Group D9602 study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 83(2), 720–726. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.06.2011>
2. Cecchetto, G., Bisogno, G., De Corti, F., Dall'Igna, P., Inserra, A., Ferrari, A., ... Carli, M., 2007. Biopsy or debulking surgery as initial surgery for locally advanced rhabdomyosarcomas in children? *Cancer*, 110(11), 2561–2567. <https://doi.org/10.1002/cncr.23079>
3. Crane, J. N., 2020, January 28. Nonrhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas: Background, Pathophysiology, Epidemiology. Retrieved September 15, 2020, from <https://emedicine.medscape.com/article/991351-overview>
4. Dagher, R., & Helman, L., 1999. Rhabdomyosarcoma: an overview. Retrieved July 14, 2020, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10337369/>
5. Ferrari, A., Casanova, M., Collini, P., Meazza, C., Luksch, R., Massimino, M., ... Fossati-Bellani, F., 2005. Adult-type soft tissue sarcomas in pediatric-age patients: Experience at the Istituto Nazionale Tumori in Milan. *Journal of Clinical Oncology*, 23(18), 4021–4030. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.053>
6. Fletcher, C., Bridge, J., Hogendoorn, P., & Mertens, F., 2013. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone.

7. *Kapoor G, Das K.* Soft tissue sarcomas in children. *Indian J Pediatr.*, 2012 Jul;79(7):936-42. doi: 10.1007/s12098-011-0560-4. Epub 2011 Sep 21. PMID: 21935710
8. *Leaphart Cynthia, & Rodeberg David.* (2007). Pediatric Surgical Oncology: Management of Rhabdomyosarcoma - PubMed. Retrieved July 5, 2020, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17689957/>
9. National Institute of Health, PDQ Pediatric Treatment Editorial Board, National Institute of Health, PDQ Pediatric Treatment Editorial Board, National Institute of Health, PDQ Pediatric Treatment Editorial Board, ... PDQ Pediatric Treatment Editorial Board., 2002. Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. (M. Bethesda, Ed.), PDQ Cancer Information Summaries. National Cancer Institute (US). Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26389243>
10. *Noone AM, Howlader, N., Krapcho, M., Miller, D., Brest, A., Yu, M., ... Cronin, K.* (2018). Cancer Statistics Review, 1975-2015 - SEER Statistics, National Cancer Institute. Retrieved July 10, 2020, from https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/
11. *Parham, D., & DA Ellison.* (2006). Rhabdomyosarcomas in Adults and Children: An Update. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 130(10). [https://doi.org/10.1043/1543-2165\(2006\)130\[1454:RIAACA\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/1543-2165(2006)130[1454:RIAACA]2.0.CO;2)
12. *Spunt, S. L., Hill, D. A., Motosue, A. M., Billups, C. A., Cain, A. M., Rao, B. N., ... Pappo, A. S.,* 2002. Clinical features and outcome of initially unresected nonmetastatic pediatric nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma. *Journal of Clinical Oncology*, 20(15), 3225–3235. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.06.066>

УДК 616-056.7/2.612.015.36

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.3-41

Ожирение и современные методы его лечения

З.Т. Джндоян, А.Г. Петросян

*ЕГМУ им. М.Гераци, кафедра внутренних болезней и пропедевтики
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: ожирение, индекс массы тела, сахарный диабет, диета, морбидное ожирение, осложнения ожирения, консервативное лечение, медикаментозное лечение, немедикаментозное лечение, хирургическое лечение ожирения

Согласно исследованиям, более миллиарда людей в мире имеют избыточную массу тела и более 300 миллионов из них столкнулись с ожирением – хроническим многофакторным заболеванием, при котором формируются чрезмерные жировые отложения.

По данным ВОЗ, распространенность ожирения в мире за последние 40 лет увеличилась почти в 3 раза. Ожирение ассоциируется с развитием различных хронических заболеваний, таких как сахарный диабет, дислипидемия и артериальная гипертензия, увеличивающих риск инвалидизации и смерти [14,15,20,33]. При наличии ожирения продолжительность жизни сокращается в среднем на 15 лет по сравнению с таковой у людей с нормальной массой тела [10]. При лечении ожирения необходимо не только добиваться снижения массы тела, но и корректировать нарушения липидного и углеводного обмена, системы гемостаза и др., что необходимо учитывать при выборе лекарственных средств. В обзоре литературы обсуждаются современные возможности и опыт применения лекарственных препаратов для снижения массы тела.

Проблема ожирения затрагивается еще в трудах английского врача Томаса Сиденхэма, а в 1808 г. В. Каплен писал: *«Жир, являющийся частью человеческого тела, способствует красоте, но в избытке является болезнью и может быть причиной многих фатальных эффектов»* [1]. В XIX в. Чарльз Диккенс в «Записках Пиквикского клуба» описывает у своего героя тяжелую степень ожирения, под влиянием которого человек становится вялым, заторможенным и сонливым [1].

Развитию ожирения, которым в экономически развитых странах страдает около трети населения, способствуют алкоголь, стресс, гиподинамия и переизбыток пищи [32,38]. Рост числа заболевших установлен и в развивающихся странах, что связывают с особенностями питания населения, а именно преобладанием в пище углеводов. В этих странах отмечается

потребление продуктов с повышенным содержанием жиров, сахаров и соли с высокой энергетической плотностью и низким содержанием микронутриентов. Такое питание, как правило, дешевле, но имеет более низкую пищевую ценность. В сочетании с невысоким уровнем физической активности это приводит к резкому росту распространенности ожирения, а проблема неполноценного питания остается нерешенной. Частота ожирения увеличивается с возрастом, однако в некоторых исследованиях показана высокая распространенность ожирения среди хорошо успевающих в школе детей и подростков, что обусловлено сидячим образом жизни [38,39].

Существует специальный показатель для диагностики ожирения – индекс массы тела (ИМТ), индекс Кетле, который представляет собой показатель, равный массе тела пациента в килограммах, разделенной на рост в метрах в квадрате [26]:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (м)}^2}.$$

ИМТ (индекс Кетле) позволяет косвенно судить о количестве жировой ткани в организме и диагностировать наличие низкой, нормальной, избыточной массы тела или ожирения и, следовательно, является информативным и простым индикатором ожирения, достаточным в рутинной клинической практике в качестве первого этапа диагностики.

При оценке ИМТ у лиц европеоидной расы нормальная масса тела соответствует значению ИМТ 18,5-24,9. При величине ИМТ ≥ 25 масса тела расценивается как избыточная. При показателе ИМТ ≥ 30 масса тела оценивается как ожирение. В клинической практике рекомендуется использовать классификацию ожирения по ИМТ – ожирение I степени при ИМТ ≥ 30 , ожирение II степени – при ИМТ ≥ 35 и ожирение III степени – при ИМТ ≥ 40 (табл. 1).

Таблица 1

Классификация ожирения по индексу массы тела (ВОЗ, 1995 г. с дополнениями)

Масса тела	ИМТ у лиц европеоидной расы	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	<18,5	низкий (повышен риск других заболеваний)
Нормальная масса тела	18,5-24,9	обычный
Избыточная масса тела	25,0-29,9	повышенный
Ожирение I степени	30,0-34,9	высокий
Ожирение II степени	35,0-39,9	очень высокий
Ожирение III степени	$\geq 40,0$	чрезвычайно высокий

ИМТ не рекомендуется использовать для диагностики ожирения у детей, пожилых людей, спортсменов, у лиц с чрезмерно развитой мускулатурой, беременных женщин, лиц с ампутированными конечностями, с выраженными отеками, поскольку данный показатель не является достоверно отражающим содержание жировой ткани в организме.

При ИМТ более 40 пациенту ставят диагноз морбидное ожирение или, другими словами, ожирение III степени (при таких цифрах масса тела увеличена на 45-50% от нормального значения, и человеку самостоятельно сбросить вес очень тяжело).

Морбидное ожирение – это следствие первых двух степеней, при нем происходят серьезные изменения в организме.

При морбидном ожирении частота субклинических и клинически значимых тревоги и депрессии достоверно выше, чем в популяции: хотя бы одно психическое расстройство наблюдается более чем у половины людей с ИМТ>40. Больше всего исследований посвящено изучению связи ожирения с депрессивным расстройством [32]. Его распространенность в течение жизни в популяции составляет около 17%, а у пациентов с ожирением – от 29 до 56%. Риск развития ряда онкологических заболеваний, таких как рак толстой кишки, почек, легких, молочной железы и женских половых органов, повышается при наличии ожирения, хотя механизмы этой связи до конца не изучены. Например, считается, что при раке толстой кишки предрасполагающими факторами являются адинамия и прием жирной пищи, а при раке яичников и молочной железы – гормональный дисбаланс [10].

По данным ВОЗ, в 2016 г. избыточной массой тела в мире страдали 1,9 млрд взрослых в возрасте 18 лет и старше, а ожирением – 650 млн. При этом частота избыточной массы тела составила 39%, ожирения – 13%, в том числе 11% среди мужчин и 15% среди женщин. В том же году количество детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет с избыточной массой тела или ожирением превысило 340 млн. В 2019 г. количество детей в возрасте до 5 лет с избыточной массой тела или ожирением составило 38 млн [39].

В 2015 г. среди 20 наиболее густонаселенных стран самая высокая стандартизированная частота ожирения среди взрослых наблюдалась в Египте (35,3%), а среди детей – в США (12,7%). Частота ожирения среди взрослых была самой низкой во Вьетнаме (1,6%), а среди детей – в Бангладеш (1,2%). В период с 1980 по 2015 гг. стандартизированная по возрасту частота ожирения увеличилась в 2 и более раз в 13 из 20 стран. В 2015 г. наибольшее количество детей с ожирением было в Китае и Индии, а взрослых – в США и Китае [17,23,24].

Сложившуюся ситуацию назвать иначе как эпидемией нельзя, но в ближайшие годы можно ожидать только дальнейшего ее усугубления. В принятой Всемирной ассамблеей здравоохранения в 2000 г. «Глобальной

стратегии ВОЗ по питанию, физической активности и здоровью» изложен перечень необходимых мер по поддержке здорового питания и регулярной физической активности [4,38]. В ноябре 2006 г. ВОЗ провела специальную Европейскую конференцию по проблемам ожирения, на которой был принят ряд документов, призывающих правительства всех стран региона сообща бороться с этим состоянием [36,39].

Ожирение является не только косметической, но в первую очередь медицинской проблемой [2]. Первое клиническое руководство по диагностике и лечению ожирения было предложено Национальным институтом здоровья США (НИН) [21]. В руководстве подчеркивается, что пациенты в возрасте 18 лет и старше с ИМТ ≥ 25 имеют более высокий риск развития осложнений ожирения, таких как сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания системы дыхания и остеоартрит. Доказано также, что центральный тип ожирения является независимым фактором риска атеросклероза и артериальной гипертензии. Эксперты НИН предложили разделять пациентов с избыточной массой тела на три группы в зависимости от сердечно-сосудистого риска [21,22].

1. Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа, ишемической болезнью сердца, другими заболеваниями, связанными с атеросклеротическим поражением сосудов, и синдромом обструктивного ночного апноэ относятся к группе очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

2. Пациенты, имеющие один из перечисленных ниже сердечно-сосудистых факторов риска, а именно артериальную гипертензию (систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст.), лечение антигипертензивными препаратами и дислипидемию (уровень липопротеидов низкой плотности ≥ 160 мг/дл), а также женщины в возрасте ≥ 55 лет либо в постменопаузе, относятся к группе высокого риска.

3. Пациенты с другими заболеваниями, такими как гинекологическая патология, остеоартрит, желчнокаменная болезнь, относятся к группе среднего риска. Рекомендуются пациентам с ИМТ ≥ 25 , а также мужчинам и женщинам с окружностью талии более 102 см и более 88 см соответственно, имеющим два или более фактора риска из перечисленных выше, снижать массу тела [21].

Ожирение перестало быть исключительно эндокринологической проблемой [3]. К ведению пациентов с этой патологией необходимо привлекать кардиологов, гастроэнтерологов, хирургов, реабилитологов, диетологов и специалистов по профилактической медицине, но прежде всего терапевтов.

Лечение ожирения. Врачи выделяют 3 основные задачи, которые нужно достигнуть при лечении больных с ожирением [1]:

- достижение идеальных показателей массы тела;

- остановка процесса набора массы тела, что особенно актуально для молодых пациентов;
- уменьшение избыточной массы тела минимум на 10%, чтобы снизить риск развития сопутствующих заболеваний и уменьшить тяжесть их клинических проявлений.

Программа терапии зависит от степени ожирения и сопутствующих заболеваний. На ранних этапах, при ИМТ от 25 до 35, вполне можно справиться с набором массы при помощи диеты, отказа от переедания и при умеренных физических нагрузках. Но при II и III степени ожирения придется решать проблему более кардинальным методом.

Выделяют 2 стандартных направления в лечении:

- консервативное лечение (немедикаментозное и медикаментозное), то есть соблюдение диеты, физическая нагрузка и применение медикаментов;
- хирургическое лечение.

Консервативное лечение может включать диетотерапию (снижение калорийности пищи), физические нагрузки и психотерапию. При этом гарантии долгосрочного результата нет: в среднем лишь 10% пациентов, сбросив вес, сохраняют его дольше двух лет.

Если консервативные методы малоэффективны, приходится применять такие инвазивные хирургические методы лечения, как установка интрагастрального баллона; бариатрические операции (рестриктивные, шунтирующие, комбинированные).

Показанием к фармакотерапии ожирения являются увеличение ИМТ >30 при отсутствии эффекта от диеты и изменения образа жизни, увеличение ИМТ до 27-29,9 при наличии сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия и гиперинсулинемия, а также абдоминальное ожирение с наследственной предрасположенностью к сахарному диабету 2-го типа [36].

В основе правильного подхода к лечению ожирения, предложенного Европейским региональным бюро ВОЗ в 2007 г. [23,40], лежит признание хронического характера ожирения и, следовательно, необходимости долгосрочного лечения. Следует воздерживаться от методов, гарантирующих быстрое снижение массы тела (более 5 кг в месяц). Снижение уровня лептина из-за резкого похудения приводит к компенсаторному увеличению приема пищи и повторной прибавке массы тела. Первоначальная цель лечения – снижение массы тела на 10% от исходной за 6 месяцев. Она может быть достигнута путем модификации образа жизни, включающего в себя диету с пониженным потреблением калорий и повышение физической активности. Если изменение образа жизни недостаточно для достижения поставленной цели или не позволяет поддерживать достигнутый результат на протяжении длительного времени, то возможно назначение фармакотерапии [9,31]. Необходимо помнить о том, что применение пре-

паратов для лечения ожирения без соблюдения диеты дает незначительный эффект. Противопоказаниями для медикаментозного лечения ожирения являются детский возраст, беременность и период лактации. Ниже обсуждаются лекарственные средства, которые в настоящее время могут быть использованы для лечения больных с ожирением [15,37,38].

Современные лекарственные препараты при лечении ожирения

Единственным препаратом, получившим беспрекословное одобрение Американской администрации по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA), является *орлистат*, связывающийся с гастроинтестинальной липазой и тем самым предотвращающий всасывание жира из кишечника (табл. 2). Орлистат относится к группе препаратов периферического действия, блокирует всасывание около трети жиров, поступающих с пищей. В 2-летнем рандомизированном исследовании XENDOS (XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects) лечение орлистатом по сравнению с плацебо привело к снижению массы тела в среднем

Таблица 2
Лекарственные препараты, используемые для лечения ожирения

Препарат (торговое название)	Механизм действия	Среднее снижение массы тела	Страны, в которых используется препарат
Орлистат (Ксеникал)	ингибитор желудочной и поджелудочной липазы	2,9-3,4 кг за 1 год	Россия, США, Европа
Сибутрамин (Редуксин)	высвобождение норэпинефрина	3,6 кг за 2-24 нед	Россия
Фентермин (Адипекс)	высвобождение норэпинефрина	—	США, Европа
Фентермин/топиромат (Ксимиа)	высвобождение норэпинефрина и модулирование активности GABA A-рецепторов	8,6 кг за 1 год	США, Европа
Лоркасерин (Белвик)	агонист серотонинового рецептора	3,6 кг за 1 год	США, Европа
Лираглутид (Саксенда)	агонист глюкагоноподобного пептида	5,8 кг за 1 год	Россия, США, Европа

на 8% [35]. При приеме орлистата обязательно назначение жирорастворимых витаминов группы А, Д, К и Е с целью профилактики гиповита-

миноза. При лечении препаратом отмечается снижение уровней холестерина и триглицеридов, что связано с повышенным гидролизом последних. Орлистат следует принимать во время еды или не позднее, чем через час после приема пищи. При приеме с тиреоидными препаратами необходим интервал в 4 часа. Из побочных эффектов следует отметить метеоризм и диарею. Противопоказаниями к назначению орлистата являются холестаза и мальабсорбция. Необходимо помнить, что чем меньше количество жира в потребляемой пище, тем ниже вероятность развития побочных эффектов. Орлистат может применяться у людей пожилого возраста, а также после бариатрических операций [35].

Еще одним лекарственным средством для лечения ожирения является препарат центрального действия *сIBUTРАМИН*, который селективно ингибирует обратный захват норэпинефрина и серотонина в синапсах ЦНС, в результате чего увеличивается время нахождения нейромедиаторов в синапсах и, соответственно, время нейротрансмиссии. Он не вызывает лекарственной зависимости. Прием сибутрамина необходимо сочетать с гипокалорийной диетой. Несмотря на значительное снижение массы тела при назначении сибутрамина, при его применении было отмечено увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений, в результате чего в 2010 г. его использование было запрещено в США. Однако в России сибутрамин продолжает использоваться для лечения ожирения [25]. С января 2008 г. он входит в список сильнодействующих препаратов, которые отпускаются только по рецепту.

К представителям центральных симпатомиметических аноректиков относится также *фЕНТЕРМИН*, оказывающий как адренергическое, так и серотонинергическое действие. В клинических исследованиях было показано, что фентермин вызывает сходное снижение массы тела как при непрерывном ежедневном его применении, так и при назначении короткими курсами. Пациенты, получавшие фентермин в сочетании с гипокалорийной диетой, добивались более существенного снижения массы тела по сравнению с пациентами, соблюдавшими только гипокалорийную диету [16]. Терапию фентермином следует назначать пациентам с ИМТ >30 либо пациентам с ИМТ >27, имеющим факторы риска. Противопоказания к назначению фентермина включают в себя легочную гипертензию, пороки сердца, гипертиреоз, беременность и прием алкоголя. Препарат может вызывать тахикардию, повышение АД, головную боль, головокружение, сухость во рту, бессонницу. Назначают в дозе от 15 до 37,5 мг 1 раз в день или по 8 мг 3 раза в день до еды [12].

К числу новых лекарственных средств, которые могут быть использованы для лечения ожирения, относится комбинированный препарат *фЕНТЕРМИН/ТОПИРОМАТ* [6]. Эффективность и безопасность его изучались в исследованиях EQUIP, CONQUER, SEQUEL [12,13,29]. Прием препарата в течение года вызывал снижение массы тела на 7,5-9,3%. Первоначально

его назначают на 2 недели в дозе 3,75 мг топирамата и 23 мг фентермина, а в дальнейшем дозу увеличивают вдвое на последующие 2 недели. Противопоказаниями для приема фентермина/топирамата являются гипертиреоз, прием ингибиторов МАО и беременность. Побочные эффекты включают в себя нарушение концентрации внимания, гиперестезию, когнитивные нарушения и депрессию [16]. Описаны случаи рождения детей с «волчьей пастью» при приеме препарата во время беременности. Следует особо отметить, что во время применения препарата рекомендуется периодический контроль за электролитным обменом, учитывая возможность изменения концентрации натрия и бикарбонатов в крови [6].

Одними из перспективных препаратов для лечения ожирения считают аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1). *Лираглутид* – пролонгированный препарат из группы GLP-1 аналогов. Он стимулирует высвобождение инсулина из поджелудочной железы, способствуя улучшению контроля гликемии, а также стимулирует чувство насыщения и уменьшает потребление пищи. Препарат первоначально использовался для лечения сахарного диабета 2-го типа. В трех исследованиях программы SCALE (SCALE OBESITY AND PREDIABET, SCALE DIABET, SCALE APNOE) участвовали 5700 пациентов. В исследовании SCALE OBESITY у 3731 пациента с ожирением лечение лираглутидом в дозе 3 мг/сут в течение 56 недель привело к снижению массы тела на 5-8%. В исследовании SCALE DIABET назначение лираглутида в дозе 3 мг/сут привело не только к снижению массы тела, но и к стабилизации контроля гликемии. Противопоказаниями к приему препарата являются наличие в анамнезе у пациентов семейных случаев медуллярного рака щитовидной железы и беременность, однако отметим, что он разрешен к приему у лиц старше 65 лет, после бариатрических операций и при приеме алкоголя [8].

Перспективным препаратом для лечения ожирения у больных сахарным диабетом является аналог амилина *прамлинтид*. Амилин дополняет роль инсулина в регуляции глюкозы, замедляет опорожнение желудка, уменьшает секрецию глюкагона. Назначение прамлинтида с инсулином при сахарном диабете 1-го типа оказывает действие и на массу тела. Недостатком препарата является то, что он должен вводиться во время каждого приема пищи. Побочным эффектом является тошнота [30,34].

Представителем селективных агонистов рецепторов серотонина является *лоркасерин*, который относится к группе препаратов центрального действия. Эффект препарата достигается за счет тормозящего влияния на центр голода в гипоталамусе. Разрешен к применению в США и Турции с 2013 г., но не зарегистрирован в странах Евросоюза. Побочными эффектами являются головная боль, головокружение, сонливость и тошнота [18,19].

В настоящее время продолжают клинические исследования еще ряда лекарственных средств для лечения ожирения. Одним из них яв-

ляется *сетилистат*, ингибитор гастроинтестинальной и панкреатической липазы, имеющий сходный с орлистатом механизм действия. В США и Европе завершены клинические исследования 3-й фазы, а в Японии проводится исследование 3-й фазы. В 12-недельном исследовании у пациентов с ожирением без сахарного диабета лечение сетилистатом привело к значительному снижению массы тела, а также сывороточных уровней общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности по сравнению с контрольной группой [19]. При применении препарата у пациентов с ожирением и диабетом было выявлено снижение уровней гликогемоглобина [28]. Побочные эффекты заключали в себе тенезмы, нарушение всасывания некоторых витаминов, в частности Д и Е, образование камней в почках и желчном пузыре. Ввиду увеличения риска развития гипогликемии и кровотечения, препарат противопоказан лицам, получающим тиреоидные гормоны и варфарин [19].

Еще один экспериментальный препарат – *лептин*, который представляет собой пептидный гормон жировой ткани. В переводе с греческого означает «тонкий». Лептин циркулирует в крови в свободной и связанной формах. Связывание лептина со специфическими рецепторами в гипоталамусе изменяет экспрессию ряда нейропептидов, регулирующих нейроэндокринную функцию, потребление и расход энергии в организме. Поэтому лептин играет важную роль в развитии ожирения и нарушения аппетита; считается, что он участвует в развитии нейроэндокринной ответной реакции на голодание. В настоящее время лептин применяется для лечения липодистрофии. В связи с наличием данных о накоплении жира при прекращении приема препарата FDA не рекомендует его для лечения ожирения. Увеличение дозы лептина не приводит к увеличению степени снижения массы тела [18,28].

Грелин – аналог лептина, действующий непосредственно на ЦНС. Является одним из перспективных препаратов для лечения ожирения. Вызывает снижение чувства голода, замедление всасывания жиров, предотвращение уменьшения энергетических запасов организма. Уровень грелина прямо пропорционален уровню лептина [9].

Атомоксетин, ингибируя обратный захват норадреналина, резко уменьшает аппетит и снижает выраженность импульсивного поведения, что считается основным механизмом развития пищевых зависимостей [9]. Препарат используют для лечения нарушений концентрации внимания с гиперактивностью. Высказано предположение, что он может найти применение и для лечения ожирения.

Велнеперит – это мощный и селективный антагонист Y5-рецепторов нейропептида Y, который уменьшает чувство голода и контролирует расход энергии в организме [9].

Таким образом, известно, что ожирение приводит к ухудшению состояния здоровья и нередко начинает угрожать жизни, значительно

повышает риски появления атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда), сахарного диабета 2-го типа, варикозной болезни, желчекаменной болезни, остеоартрозов, синдрома ночного апноэ, дислипидемии, неалкогольного жирового гепатоза, онкологических заболеваний (рак молочных желез, матки, яичников, предстательной железы), нарушения в работе репродуктивной системы (вплоть до бесплодия). Среди тех, у кого выявлена крайняя степень ожирения, риск летального исхода увеличен в 10 раз.

Ожирение – это заболевание, которое нужно лечить. Только опытный врач может выбрать схему лечения. К ведению пациентов с этой патологией необходимо привлекать кардиологов, гастроэнтерологов, хирургов, реабилитологов, диетологов и специалистов по профилактической медицине, прежде всего терапевтов.

Выделены 2 стандартных направления в лечении: консервативное (немедикаментозное и медикаментозное) и хирургическое.

С каждым годом предлагаются новые препараты. Расширение спектра препаратов, предназначенных для лечения ожирения, позволяет надеяться на улучшение результатов борьбы с этим заболеванием и его осложнениями.

Поступила 11.05.22

Ճարպակալումը և նրա բուժման ժամանակակից մեթոդները

Ջ.Տ. Զնդոյան, Ա.Հ. Պետրոսյան

Ապացուցված է, որ ճարպակալումը բարձրացնում է մի շարք հիվանդությունների զարգանալու ռիսկը, ինչպիսիք են երակների վարիկոզ հիվանդությունը, զարկերակային հիպերտենզիան, սրտի իշեմիկ հիվանդությունը, կաթվածը և սրտամկանի սուր ինֆարկտը, ինչպես նաև II տիպի շաքարային դիաբետը, լեղաքարային հիվանդությունը, օստեոարթրոզը, քնի ապոնեի համախտանիշը, դիալիպիդեմիան, ոչ ակտիվության ծագման ճարպային հեպատոզը, օնկոլոգիական հիվանդությունները, կրծքագեղձի, արգանդի, ձվարանների քաղցկեղը: Այն նվազեցնում է նաև վերարտադրողական ֆունկցիան: Արտահայտված ճարպակալում ունեցող մարդկանց մահացությունը 10 անգամ ավելի բարձր է ճարպակալում չունեցողների համեմատ:

Ճարպակալում ունեցող հիվանդները պետք է խիստ հսկողության ենթարկվեն առաջին հերթին ընդհանուր պրակտիկայի բժիշկների, ինչպես նաև սրտաբանների, զաստրոէնտերոլոգների, վիրաբույժների, ռեաբիլիտոլոգների, սննդաբանների կողմից:

Գոյություն ունեն ճարպակալման բուժման 2 ստանդարտ ուղղություններ: Դրանք են՝ կոնսերվատիվ, որը բաժանվում է 2 ենթախմբի՝ ոչ դեղորայքային, այն է՝ հետևել խիստ սննդակարգերի, ունենալ ֆիզիկական ակտի-

վություն, և դեղորայքային, երբ նշանակվում է հստակ խմբերի դեղորայք, որոնք ազդում են կամ ախորժակի կենտրոնի ընկճման վրա, կամ էլ նվազեցնում են լիպիդների ներծծումը աղիներից և ազդում են վերջիններիս մետաբոլիզմի վրա: Երկրորդ բուժման ուղղությունը վիրահատականն է, որին դիմում են ծայրահեղ անհրաժեշտության դեպքում:

Դեղորայքի մեծ արսենալը թույլ է տալիս հուսալ, որ ճարպակալում ունեցող հիվանդների հետ ճիշտ և գրագետ մարտավարությունը կարող է նվազեցնել ճարպակալմամբ պայմանավորված հետևանքները և բարդությունները:

Obesity and Contemporary Methods of its Treatment

Z. T. Jndoyan, A. H. Petrosyan

It is proven that obesity increases the risk of atherosclerosis and cardiovascular system diseases such as varicose disease, arterial hypertension, ischemic heart disease, stroke and myocardial infarction also diabetes mellitus, calculous cholecystitis, osteoarthritis, sleep apnea syndrome, dyslipidemia, non-alcohol origin fatty hepatoses, oncological diseases such as breast, uterus, ovarium cancer. It also decreases reproductive function. The mortality rate of people with severe obesity is 10 times higher than that of people without obesity.

Patients with obesity firstly must be closely monitored by general practitioners, as well as by cardiologists, gastroenterologists, surgeons, rehabilitators, and nutritionists.

There are two standard directions for treating obesity. They are: conservative, which is divided into 2 subgroups: non-pharmacological, that is, following strict diets, having physical activity, and medicinal, when certain groups of drugs are prescribed to depress the appetite center or to reduce the absorption of lipids from the intestines and affect their metabolism. The second way of treatment is surgery, which is used in extreme cases.

A wide range of drugs allows us to hope that the correct and competent strategy with patients with obesity can reduce the consequences and complications caused by obesity.

Литература

1. Аметов А.С. Отчет о программе ВЕЧА. Эффективное лечение ожирения – путь борьбы с эпидемией сахарного диабета. Эндокринология: новости, мнения и обучение, 2013, 2(3), с.12-16.
2. Бурков С.Г., Ивлева А.Я. Избыточный вес и ожирение – проблема медицинская, а не косметическая. Ожирение и метаболизм, 2010, 3, с.15-9.
3. Мельниченко Г.А. Ожирение в практике эндокринолога. РМЖ, 2001, 9(2), с. 82–7.
4. Салихова А.С., Фархутдинова Л.М., Аллабердина Д.У. Ожирение – эпидемия XXI века. История исследования и современный взгляд на проблему. Вестник медицинской академии РБ 2012, 17(1), с.32-8.
5. Alberti KG., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. Lancet, 2005;366:1059–62.

6. Allison DB., Gadde KM., Garvey VT., et al. Controlled release phentermine/topiromat ion severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity* (Silver Spring), 2012;20:330-42.
7. Apovian CM, Rubin D. A randomized phase 3 trials of naltrexone SR bupropion SR on weight and obesity related risk factors (COR-II). *Obesity* (Silver Spring), 2016;21(5):935-43.
8. Astrup A, Carraro R, Finer N, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)*, 2012;36:843-54.
9. Bhat SR., Sharma A. current drug targets in obesity pharmacotherapy – a review. *Curr Drug Targets*, 2017;8:983-93.
10. Calle EE., Rodriques C., Walker-Thurmond K., Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med.*, 2003;348:1625-38.
11. Fujioka K. Management of obesity as a chronic disease; nonpharmacologic, pharmacologic and surgical options. *Obes Res.*, 2002;10(Suppl 2);116S-23S.
12. Gadde KM., Allison DB., Ryan DH., et al. Effects of low dose, controlled release phentermine plus topiromate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER) a randomized placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2011;377:1341-52.
13. Garvey WT, Ryan DH, Look M et al. Two year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled release phentermine/topiromate in obese and overweight adults (SEQUEL) a randomized placebo-controlled, phase 3-extension study. *Am J Clin Nutr.*, 2012;95:297-308.
14. Guh DP., Zhang W., Bansback N., Amarsi Z., Birmingham CL., Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 2009;9(1):88. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-88>
15. Hainer V. Overview of new antiobesity drugs. *Expert Opin Pharmacol.*, 2014;14: 1975-78.
16. Hendricks EJ., Srisurapanont M., Schmidt SL., et al. Addiction potential of phentermine prescribed during long-term treatment of obesity. *Int J Med Obes (Lond)*, 2014;38:292-8.
17. Hernandez B., Peterson K. Association of obesity with physical activity, TV program and other forms among children in Mexico. *Intern J Obesity*, 1999;23(8):845.
18. Kopelman P., Bryson A., Hyeling R., et al. Cetilistat (ATL-962), a novel lipase inhibitor: A 12-week randomized, placebo-controlled study of weight reduction in obese patients. *Intern J Obes.*, 2007;31:494-9.
19. Kopelman P., de Groot G., Rissanen A. et al. Weight loss, HbA1c reduction and tolerability of cetilistat in a randomized, placebo-controlled phase 2 trial in obese diabetics comparison with orlistat (Xenical). *Obesity* (Silver Spring), 2010;18(1): 105-15.
20. Lenz M., Richter T., Mühlhauser I. The Morbidity and Mortality Associated With Overweight and Obesity in Adulthood. *Dtsch Aerzteblatt Online*, 2009;106:641-648. doi: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0641>
21. MacLean PS., Wing R., Davidson T., et al. NIH working group report: Innovative research to improve maintenance of weight loss. *Obesity* (Silver Spring), 2015; 23(1):7-15.
22. National Institutes of Health. NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Bethesda: NIH, 2000. The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/prctgd_c.pdf.
23. Obesity in the WHO European Region and strategies for addressing it. Summary. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2007. http://www.euro.who.int/InformationSources/Publications/Catalogue/20070220_1.

24. *Olaya B., Moneta MV., Pez O., et al.* Country level and individual correlates of overweight and obesity among primary school children a cross sectional study in seven European countries. *BMC Public Health*, 2015;15:475.
25. *Payer JL., Hainer V., Ondrejka P., Kajtor Z.* Sibutramin in obesity treatment (multicenter, open, prospective 12-month-long study). *Vnitr Lek*, 2004;50(11):825-9.
26. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser. 1995. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1520-6300\(1996\)8:6<786::aidajhb11>3.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/(sici)1520-6300(1996)8:6<786::aidajhb11>3.0.co;2-i)
27. *Raily J., Diouf A., Monyeki A.* Determining the worldwide prevalence of obesity. *Lancet*, 2018;391(10132):1773-4.
28. *Roujeaul C., Jockers R., Dam J.* New pharmacological perspectives for the leptin receptor in the treatment of obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2014;5:167.
29. *Smith SM., Meyer M., Trindley KE.* Phentermine-topiramate for the treatment of obesity *Ann Pharmacother*, 2013;47(3):340-9.
30. *Smith SR., Aronne LJ., Burns CM. et al.* Sustained weight loss following 12-month pramlintide treatment as an adjunct to lifestyle intervention in obesity. *Diabetes Care*, 2008;31(9):1816-23.
31. *Snow V., Barry P., Fitterman N. et al.* Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.*, 2005;142:525-31.
32. *Stunkard AJ., Faith MS., Allison KC.* Depression and obesity. *Biol Psychiatry*, 2003;54:330-7.
33. The CBD 2015 Obesity Collaboration. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017;377:13-27.
34. *Thomsen WJ., Grottick AJ., Menzagh F., et al.* Lorcaserin a novel selective human 5-hydroxytryptamine 2C agonist in vitro and in vivo pharmacological characterization. *J Pharmacol Exp Ther.*, 2008;325:577-87.
35. *Torgerson JS., Hampton J., Boldrin MN. et al.* XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*, 2004;27:155-61.
36. US Preventative Services Task Force. Screening for Obesity in Adults. US Preventative Services Task Force: Rockville, MD, 2011.
37. *Wasan KM., Looije NA.* Emerging pharmacological approaches to the treatment of obesity. *J Pharm Pharm Sci.*, 2005;8:259-71.
38. WHO: Obesity: preventing and managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation Geneva, WHO technical Report Series 894, 2000.
39. World health organization WHO facts sheet on overweight and obesity Updates, October 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en> (access date: 08.12.2017).
40. *Yumuk V., Tsigos C., Toplak H.* European guidelines for obesity management in adults *Obese Facts*, 2015;8(6):402-24.

Экспериментальная и профилактическая медицина

ՀՏԴ 616.62-022: 615.281.9

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.3-54

**Հակամանրէային դեղերի նկատմամբ մանրէային
կուլտուրաների զգայունության որոշումը և կայունության
մեխանիզմների ուսումնասիրությունը միզուղիների
վարակների դեպքում****Ն.Ժ. Ալեքսանյան, Ն. Յու. Կոծինյան, Գ. Գ. Մելիք-Անդրեասյան,
Յու.Թ. Ալեքսանյան, Լ.Մ.Ավետիսյան, Ա.Վ. Վանյան**

*ԱՆ «Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման
ազգային կենտրոն» ՊՈԱԿ
0012, Երևան, Մխիթար Հերացի, 12*

Բանալի բառեր. հակամանրէային դեղեր, մանրէային կուլտուրա, զգայունու-
թյուն, կայունության մեխանիզմներ

Հակամանրէային դեղերի (ՀՄԴ) հայտնաբերումը և կիրառումը
նոջ աշխարհում բերել են վարակիչ հիվանդություններից մահացու-
թյան զգալի նվազման, սակայն դրանց անվերահսկելի, ոչ չափավոր-
ված օգտագործումը ինչպես ներհիվանդանոցային, այնպես էլ արտա-
հիվանդանոցային պայմաններում (ներառյալ նաև կենցաղում) և գյու-
ղատնտեսության մեջ հանգեցրել է մանրէների շտամների՝ ՀՄԴ-ների
նկատմամբ կայունության մեխանիզմների (այսուհետև՝ կայունության)
առաջացման: Կայունության նոր մեխանիզմները հայտնվում և տա-
րածվում են բազմաթիվ բնագավառներում՝ սպառնալով վարակիչ հի-
վանդությունների՝ գործող սխեմաներով բուժմանը: Ըստ Առողջապա-
հության համաշխարհային կազմակերպության (ԱՀԿ) հայտարարու-
թյան՝ ՀՄԴ-ի նկատմամբ կայունության զարգացումը հանրային առող-
ջության 10 հիմնական սպառնալիքներից մեկն է: ՀՄԴ-ների նկատ-
մամբ կայունության առաջացումը հանգեցնում է մարդկանց երկա-
րատն հոսպիտալացման, բժշկական գերաժախսերի և մահվան ելքերի
ավելացման [1]: Ուսումնասիրությունները վկայում են, որ այն երկրնե-
րում, որտեղ ՀՄԴ-ների օգտագործման աստիճանը բարձր է, իսկ
դրանց նկատմամբ վերահսկողությունը՝ թույլ, բարձր է նաև դրանց
նկատմամբ կայունության աստիճանը: ՀՄԴ-ների նկատմամբ կայու-

նությունը ոչ միայն բժշկական, այլ նաև սոցիալական խնդիր է: ԵՄ-ի տվյալներով դեղակայուն ախտածիններով պայմանավորված վարակների բուժումը տարեկան գնահատվում է մինչև 1,5 մլրդ եվրո: ԱՄՆ-ի Տեխնոլոգիաների գնահատման գրասենյակի հաշվարկներով դեղակայունության կառավարման ծախսերը ԱՄՆ-ում տարեկան կազմում են 0,1-10 մլրդ դոլար [4]:

Կլինիկական փորձարկումների փուլում գտնվող 43 անուն նոր ՀՄԴ-ներից ոչ մեկը լիովին չի լուծում հայտնի ամենավտանգավոր մանրէների՝ ՀՄԴ-ների նկատմամբ կայունության խնդիրը, իսկ դրանց նկատմամբ կայունությունը զարգանում է կարճատև ժամանակամիջոցում: Ըստ ԱՀԿ-ի կանխատեսումների՝ մինչև 2050թ. ՀՄԴ-ների նկատմամբ կայուն մանրէներով պայմանավորված վարակներից վաղաժամ կմահանա տարեկան 10 մլն մարդ [1]:

2017թ. փետրվարի 27-ին ԱՀԿ-ն առաջին անգամ հրապարակել է ՀՄԴ-ի նկատմամբ կայուն՝ հանրային առողջության համար սպառնալիք հանդիսացող 12 անուն «առաջնահերթ մանրէների» ցանկը, որոնց թվում են Ացինետոբակտերը (*Acinetobacter*), Պսևդոմոնասը (*Pseudomonas*) և Էնտերոբակտերիացեա (*Enterobacteriaceae*) ընտանիքի որոշ մանրէներ (ներառյալ՝ *Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia*, *Proteus*), [2]:

Ողջ աշխարհում ՀՄԴ-ների նկատմամբ կայունության բարձր ցուցանիշներ են դիտվում առավել տարածված մանրէային վարակների բուժման գործընթացում հատկապես միզուղիների, արյան հունի վարակների, միզասեռական և մի շարք աղիքային վարակների դեպքում [1]: Հատկապես զգալի և տատանվող է կայունության ցուցանիշների աճը աղիքային ցուպիկով (*E. coli*) և կլեբսիելա պնևմոնիեով (*K. pneumoniae*) պայմանավորված միզուղիների վարակների բուժման արդյունքում համապատասխանաբար՝ 8,4%-92,9% և 4,1-79,4%՝ ըստ Հակամանրէային կայունության և դրանց կիրառման վերահսկողության համակարգին (GLASS՝ Global antimicrobial resistance surveillance system) մի շարք երկրների ներկայացրած տվյալների:

Ողջ աշխարհում կորոնավիրուսային վարակի՝ COVID-19-ի տարածմանը հաջորդել է ՀՄԴ-ների կիրառման, հետևաբար նաև ՀՄԴ-ների նկատմամբ կայունության աճը՝ կապված մանրէային ծագման երկրորդային վարակի բուժման կամ զարգացման կանխարգելման հետ: Չնայած թոքաբորբերի վիրուսային ծագման հավանականությանը, ելնելով կորոնավիրուսային վարակի բուժման արդյունավետ մեթոդների բացակայությունից, ինչպես նաև վերջինիս ուղեկցող և/կամ երկրորդային վարակներից (թոքաբորբերից) տարբերակելու բարդությունից՝ կլինիցիստները լայն սպեկտրի ազդեցության ՀՄԴ-

ներով էմպիրիկ բուժում են նշանակում՝ այդպիսով նպաստելով մանրէների կայունության զարգացմանը [3]:

«Հակամանրէային դեղերի նկատմամբ մանրէային կուլտուրաների զգայունության որոշումը և կայունության մեխանիզմների ուսումնասիրությունը միզուղիների վարակների դեպքում» ծրագրի գործադրման շրջանակում մեր կողմից իրականացված հետազոտության նպատակն է միզուղիների վարակների ախտորոշման նպատակով մեզի նմուշներից անջատված ախտածին և պայմանական ախտածին մանրէային կուլտուրաների հետադարձ և հեռանկարային հետազոտությունների շրջանակներում զգայունության որոշումը, կայունության մեխանիզմների հայտնաբերման միջոցով կայուն և/կամ բազմակայուն շտամների հանդեպ հսկողության և մշտադիտարկման իրականացումը:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտական ծրագիրը մեկնարկել է 2018թ. հունվարին: Ծրագրային բոլոր հետազոտությունները, տվյալների ամփոփումն ու վերլուծություններն իրականացվել են Առողջապահության նախարարության «Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման ազգային կենտրոն» պետական ոչ առևտրային կազմակերպության «Ռեֆերենս լաբորատոր կենտրոն» մասնաճյուղի մանրէաբանական լաբորատորիայի բազայի վրա: ԱՀԿ-ի փորձագետների կողմից լաբորատորիայի՝ հակամանրէային դեղերի նկատմամբ զգայունության որոշման և կայունության մեխանիզմների հայտնաբերման հետազոտական ոլորտում գործունեության կարողությունների գնահատման արդյունքում լաբորատորիան ճանաչվել է այդ ոլորտում որպես «Ռեֆերենս»:

Հետազոտության են ենթարկվել Լոռու, Արարատի, Սյունիքի և Շիրակի մարզերի թվով 19 բուժկանխարգելիչ կազմակերպություն դիմած՝ միզուղիների վարակներով հիվանդների (ստացիոնար և ամբուլատոր) մեզի նմուշներից անջատված 466 մանրէային կուլտուրաները:

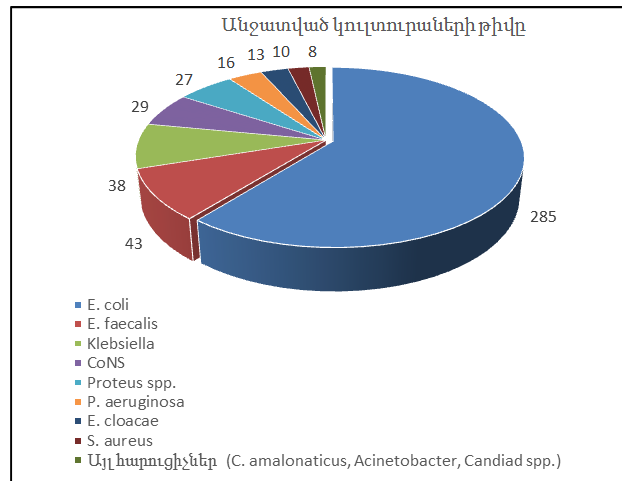
ՀՄԴ-ների նկատմամբ մանրէային կուլտուրաների զգայունության որոշման և կայունության մեխանիզմների հայտնաբերման հետազոտություններն իրականացվել են համաձայն ՀՀ առողջապահության նախարարի՝ 2016 թվականի դեկտեմբերի 30-ի 3906-Ա հրամանի հավելվածներ 1, 2, 3-ով հաստատված «Հակամանրէային դեղերի նկատմամբ մանրէների զգայունության որոշում սկավառակադիֆուզիոն մեթոդով», «Մանրէների կողմից հակամանրէային դեղերի նկատմամբ կլինիկական ու համաճարակաբանական նշանակություն ունե-

ցող կայունության մեխանիզմների որոշում» մեթոդական ուղեցույցների և «Հակամանրէային դեղերի նկատմամբ մանրէների զգայունության գնահատման փորձագիտական կանոններ»-ի պահանջների, որոնք լիովին համապատասխանեցված են ՀՄԴ-ների նկատմամբ մանրէների զգայունության որոշմամբ զբաղվող եվրոպական կոմիտեի (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), (այսուհետև՝ ԷՈԻՔՍՍՏ) հրահանգներին: Հետազոտություններն իրականացվել են դիֆուզիոն մեթոդով՝ ՀՄԴ-ներով սկավառակների և E-թեստերի կիրառմամբ: Կայունության մեխանիզմների հայտնաբերումն իրականացվել է ՀՄԴ-ների կրկնակի (սիներգիայի մեթոդի կիրառմամբ) և/կամ համակցված սկավառակների միջոցով՝ ֆենոտիպային մեթոդով՝ ընդլայնված սպեկտրի բետա-լակտամների, կարբապենեմների, ամինոգլիկոզիդների նկատմամբ բարձր կայունության և մետիցիլինակայունության հայտնաբերմամբ:

Մանրէային կուլտուրաների շտամների հիմնական տվյալները պահպանվել են դրանց ուղեկցող անձնագրերի տեսքով՝ Excel էլեկտրոնային բազայում, իսկ կայունության մեխանիզմներով օժտված կուլտուրաները՝ շտամների հավաքածուում:

Արդյունքները և քննարկումը

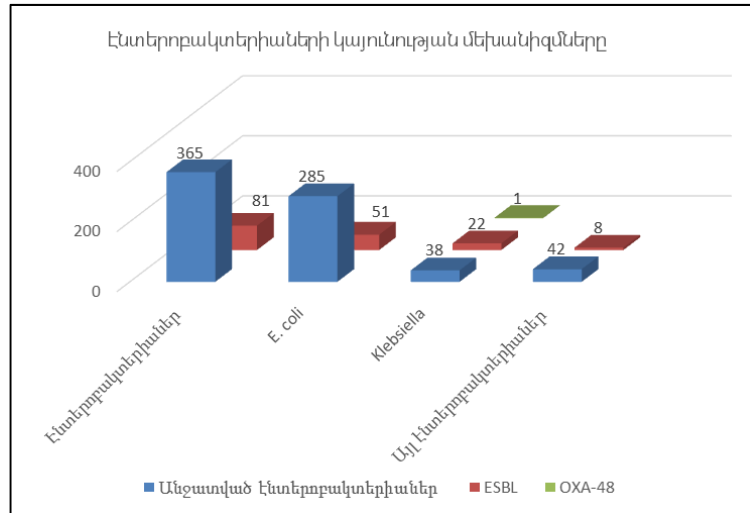
Ընդհանուր առմամբ մուտքագրվել և հետազոտվել է 4 մարզերից ստացված (Լոռի՝ 119, Արարատ՝ 61, Սյունիք՝ 169 և Շիրակ՝ 127)՝ նույնականացված և տարբերակված 469 մանրէային կուլտուրա, որոնցից 365-ը՝ էնտերոբակտերիաներ, 104-ը՝ այլ մանրէներ՝ էնտերակոկեր (*E. faecalis*, *E. faecium*), Պսևդամոնաս աերազինոզա (*P. Aeruginosa*), ստաֆիլոկոկեր (*S. aureus*, կոագուլազաբացասական ստաֆիլոկոկեր՝ CoNS), Կանդիդա ցեղի դրոժանման սնկեր (*Candida* spp.): Որպես միզուղիների վարակների հարուցիչ՝ գերիշխում է *Escherichia coli*-ն՝ 61% ցուցանիշով (285 կուլտուրա)՝ անջատման հաճախականությունը 2018-2021թթ. 51%-ից մինչև 75% աճ: Միզուղիների վարակների հաջորդ առավել հաճախ անջատվող հարուցիչներն են *Enterococcus* ցեղի մանրէները՝ 9,2%, *Klebsiella* ցեղի մանրէները (90%-ը *K. pneumoniae*)՝ 8,1%, կոագուլազաբացասական ստաֆիլոկոկերը (CoNS)՝ 6,2%, *Proteus* ցեղի մանրէները (*P. mirabilis* և *P. vulgaris*)՝ 5,7%, *Enterobacter* ցեղի մանրէները (մասնավորապես *Enterobacter cloacae*)՝ 2,8% և *Staphylococcus aureus*-ը՝ 2,1% ցուցանիշներով (նկար 1):



Նկար 1. Հարուցիչների հայտնաբերման ցուցանիշներ

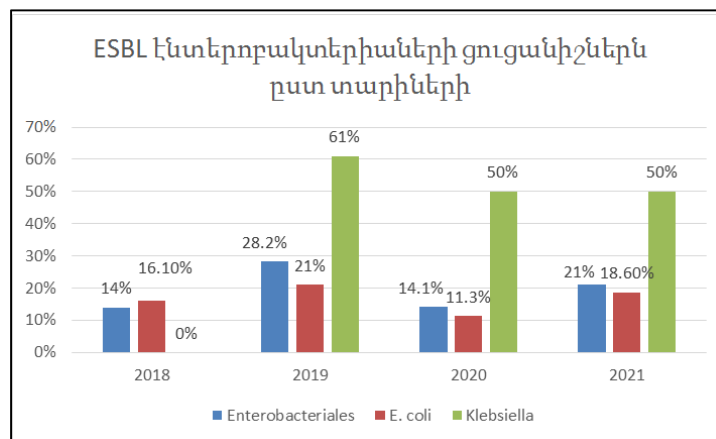
ՀՄԴ թեստավորման է ենթարկվել 466 մանրէային կուլտուրա (բոլորը, բացի *Candida spp.*-ից): Անջատված և հետազոտված 365 էնտերոբակտերիաների կուլտուրաները հետազոտվել են ցեֆալոսպորինների (ցեֆտազիդիմ, ցեֆոտաքսիմ), պենիցիլինների (ամպիցիլին, ամոքսիցիլին, ամոքսիցիլին/կլավուլանատ, պիպերացիլին/տազոբակտամ), ամինոգլիկոզիդների (ամիկացին, գենտամիցին), կարբապենեմների (մերոպենեմ, էրտապենեմ), նիտրոֆուրանտոինի նկատմամբ: Հետազոտված կուլտուրաներից 81-ը (22,2%) ընդլայնված սպեկտրի բետա-լակտամազաներ արտադրող են՝ ESBL, ինչը բացառում է ցեֆալոսպորինների և պենիցիլինների մեծ մասի ՀՄԴ-ների կիրառումը միզուղիների վարակների բուժման դեպքում [6]: Հետազոտված թվով 285 *E. coli*-ներից որպես ESBL հաստատվել են թվով 51-ը՝ 18%, թվով 38 *Klebsiella*-ներից 22-ը՝ 58%, թվով 42 այլ էնտերոբակտերիաների թվում որպես ESBL հաստատվել է թվով 8-ը (19%, տե՛ս նկար 2): Այլ էնտերոբակտերիաների թվում (*Enterobacter*, *Proteus*, *Citrobacter*) որպես ESBL գերակշռում է *E. cloacae*-ն՝ 46,1% ցուցանիշով: 2021թ. անջատված *E. coli*-ի մեկ շտամի մոտ (անջատված Շիրակի մարզում) հայտնաբերվել է կայունություն էրտապենեմի նկատմամբ, որը կայունության մեխանիզմների լրացուցիչ հետազոտության արդյունքում տարբերակվել է որպես OXA-48 խմբի կարբապենեմազ ֆերմենտ. վերջինս կայուն է նաև 2-րդ և 3-րդ սերնդի ամինոգլիկոզիդների, ինչպես նաև ֆտորքինոլոնների նկատմամբ: Քանի որ էնտերոբակտերիաների ուսումնասիրության արդյունքում մինչև այժմ կարբապենեմների նկատմամբ կայունության դրսևորում չի արձանագրվել, իսկ կարբապենեմ-կայուն մանրէները ներառված են ԱՀԿ՝ առաջ-

նաև երբ ախտածինների ցանկում [2], վերջիններիս հայտնաբերումն արդեն մտահոգության հիմքեր է տալիս:



Նկար 2. Էնտերոբակտերիաների կայունության մեխանիզմները

2018-2021թթ. անջատված և որպես ESBL հաստատված էնտերոբակտերիաների ցուցանիշները տատանվում են 14%-ից մինչև 20,6%-ի սահմաններում, կայունության ցուցանիշի աճ է նկատվում *E. coli*-ի մոտ. 2020թ. 11,3%-ի փոխարեն 2021 թ. զբաղեցրել է 18,6% աճ:

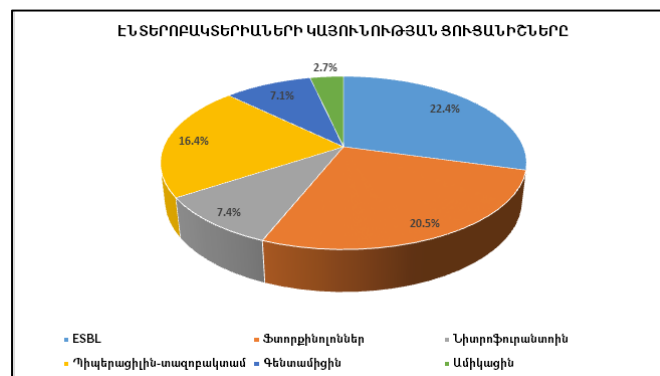


Նկար 3. ESBL Էնտերոբակտերիաների ցուցանիշներն ըստ տարիների

Բետա-լակտամների և կարբապենեմների նկատմամբ կայունության մեխանիզմների արդյունքներից բացի, ուշագրավ են նաև ֆտոր-

քինոլոնների (ցիպրոֆլոքսացին և լևոֆլոքսացին) նկատմամբ զգայունության արդյունքները. թվով 365 էնտերոբակտերիաներից 75-ը (20,5%) դրսևորել են կայունություն ֆտորքինոլոնների նկատմամբ (որից թվով 48-ը՝ ESBL-ների մոտ): Թվով 24 մանրէային կուլտուրաների մոտ (6,6%) հայտնաբերվել է կայունություն 2-րդ սերնդի ամինոգլիկոզիդների նկատմամբ, իսկ 10-ի մոտ (2,7%)՝ նաև 2-րդ և 3-րդ սերնդի ամինոգլիկոզիդների նկատմամբ: Էնտերոբակտերիաներից 20,5%-ի մոտ ֆտորքինոլոնների նկատմամբ կայունության դրսևորումը, ինչպես նաև 2020-2021թթ. ժամանակաշրջանում *E. coli*-ի մոտ 7,5%-ից 30,2% աճը հաստատում են կորոնավիրուսային համավարակի շրջանում ՀՄԴ-ների լայն կիրառման, հետևաբար նաև դրանց տվյալ դեպքում ֆտորքինոլոնների նկատմամբ կայունության ցուցանիշների աճի մասին:

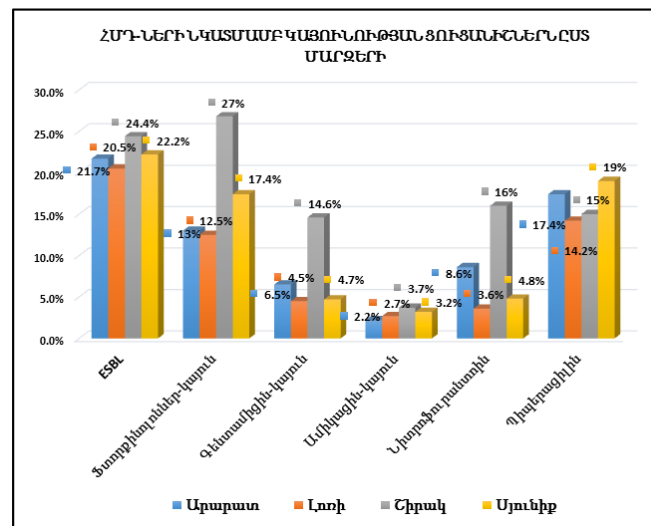
2018-2021թթ. պիպերացիլին-տազոբակտամի նկատմամբ կայունության ցուցանիշն էնտերոբակտերիաների մոտ կազմել է 16,4% (365 կուլտուրաներից 60-ի մոտ), նիտրոֆուրանտոինի նկատմամբ՝ 7,4%՝ թվով 365-ից 27 կուլտուրայի մոտ (նկար 4):



Նկար 4. Էնտերոբակտերիաների կայունության ցուցանիշներն ըստ ՀՄԴ-ների

Ըստ մարզերի վերլուծության արդյունքների՝ Շիրակի մարզում անջատված էնտերոբակտերիաների թվով 82 մանրէային կուլտուրաներից ESBL են 20-ը (24,4%), ֆտորքինոլոնների նկատմամբ կայուն՝ 22-ը (26,8%), 2-րդ սերնդի ամինոգլիկոզիդների նկատմամբ՝ 12-ը (14,6%), 3-րդ սերնդի ամինոգլիկոզիդների նկատմամբ՝ 3-ը (3,7%), նիտրոֆուրանտոինի նկատմամբ՝ 13-ը (16%), պիպերացիլին-տազոբակտամի նկատմամբ՝ 12-ը (15%), Լոռու մարզում ESBL են 112-ից 23-ը (20,5%), ֆտորքինոլոնների նկատմամբ՝ կայուն՝ 16-ը (12,5%), 2-րդ սերնդի ամինոգլիկոզիդների նկատմամբ՝ 5-ը (4,5%), 3-րդ սերնդի

ամինոգլիկոզիդների նկատմամբ՝ 3-ը (2,7%), նիտրոֆուրանտոինի նկատմամբ՝ 4-ը (3,6%), պիպերացիլին-տագոբակտամի նկատմամբ՝ 16-ը (14,2%), Սյունիքի մարզում ESBL են 126-ից 28-ը (22,2%), ֆտորքինոլոնների նկատմամբ կայուն՝ 22-ը (17,4%), 2-րդ սերնդի ամինոգլիկոզիդների նկատմամբ՝ 6-ը (4,7%), 3-րդ սերնդի ամինոգլիկոզիդների նկատմամբ՝ 4-ը (3,2%), նիտրոֆուրանտոինի նկատմամբ՝ 6-ը (4,8%), պիպերացիլին-տագոբակտամի նկատմամբ՝ 24-ը (19%), Արարատի մարզում ESBL են 45-ից 10-ը (22,2%), ֆտորքինոլոնների նկատմամբ կայուն՝ 6-ը (13,3%), 2-րդ սերնդի ամինոգլիկոզիդների նկատմամբ՝ 3-ը (6,7%), 3-րդ սերնդի ամինոգլիկոզիդների նկատմամբ՝ 1-ը (2,2%), նիտրոֆուրանտոինի նկատմամբ՝ 4-ը (8,8%), պիպերացիլին-տագոբակտամի նկատմամբ՝ 8-ը (17,4%): Նկար 5-ում վերլուծության արդյունքները ներկայացված են ըստ մարզերի:



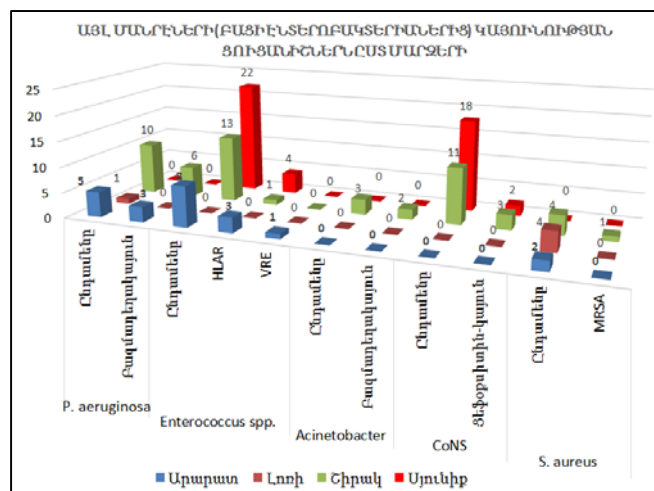
Նկար 5. Կայունության ցուցանիշներն ըստ մարզերի

Հետազոտված *P. aeruginosa*-ի թվով 16 կուլտուրաներից 9-ի մոտ հայտնաբերվել է բազմակայունություն, որոնցից 3-ը Արարատի (5 կուլտուրաներից), 6-ը՝ Շիրակի (10 կուլտուրաներից) մարզերում: Նշված 9 կուլտուրաներից 2-ի մոտ հայտնաբերվել է կայունություն միածամանակ III և IV սերնդի ցեֆալոսպորինների, ֆտորքինոլոնների, II և III սերնդի ամինոգլիկոզիդների, կարբապենեմների նկատմամբ. վերջինս սահմանափակում է բուժման ընթացքում ՀՄԴ-ների ընտրությունն ու վերը նշված խմբերի կիրառումը՝ որպես այլ-ընտրանք պահանջելով կոլիստինի կիրառում:

Enterococcus ցեղի մանրէների թվով 43 կուլտուրաների հետազոտությունների արդյունքում հայտնաբերվել է ամինոգլիկոզիդների նկատմամբ բարձր կայունությամբ (HLAR) 8 և վանկոմիցին-կայուն 1 էնտերակոկ:

Անջատված *Acinetobacter baumannii*-ի թվով 3 կուլտուրաներից (անջատված Շիրակի մարզում 2018-19թթ.) 2-ը տարբերակվել են որպես «բազմադեղակայուն»՝ 1-ը կայունություն դրսևորելով միաժամանակ ֆտորքինոլոնների, II և III սերնդի ամինոգլիկոզիդների, կարբապենեմների և տրիմետոպրիմ-սուլֆամետոքսազոլի նկատմամբ:

Անջատված թվով 29 կոագուլազաբացասական ստաֆիլակոկներից (CoNS) 5-ի մոտ (MRSS) և թվով 10 *S. aureus*-ի կուլտուրաներից 1-ի մոտ (MRSA) հայտնաբերվել է կայունություն ցեֆոքսիտինի նկատմամբ (նկար 6): Ցեֆոքսիտին-կայուն (MRSS) կոագուլազաբացասական 5 ստաֆիլակոկներից 3-ի մոտ հայտնաբերվել է նաև կայունություն ֆտորքինոլոնների նկատմամբ, այն դեպքում, երբ կոագուլազադրական ստաֆիլակոկների մոտ (*S. aureus*) այն բացակայում է: Ելնելով այն հանգամանքից, որ մեթիցիլինի նկատմամբ կայուն ստաֆիլակոկի շտամներով (MRSS) առաջացած վարակները դարձել են աշխարհում աճող խնդիր ինչպես բնակչության շրջանում, այնպես էլ ներհիվանդանոցային վարակների դեպքում [7], և մեթիցիլին-կայուն կոագուլազաբացասական ստաֆիլակոկների կայունության հաճախականությունը (17,2%) զգալիորեն ավելի բարձր է, քան մեթիցիլին-զգայուն ստաֆիլակոկների մոտ (10%), նման պատճառագիտության վարակները ևս պահանջում են նպատակային և բավարար բուժում:



Նկար 6. Այլ մանրէների (բացի էնտերոբակտերիաներից) կայունության ցուցանիշներն ըստ մարզերի

Ընդհանուր առմամբ հետազոտված (ՀՄԴ թեստավորված) 466 մանրէային կուլտուրաներից (365-ը՝ էնտերոբակտերիա, 101-ը՝ այլ մանրէներ) կայունության մեխանիզմներով օժտված 107 մանրէային կուլտուրաներից (81-ը՝ ESBL էնտերոբակտերիա, 11-ը՝ բազմակայուն *P. aeruginosa* և *Acinetobacter baumannii*, 8 HLAR և 1 VRE էնտերակոկ, 6 մետիցիլին-կայուն ստաֆիլակոկ) 51-ը անջատվել են հիվանդանոցային հիվանդների մեզի 215 նմուշներից (23,7%), 56-ը՝ արտահիվանդանոցային (ամբուլատոր-պոլիկլինիկական ծառայությունների կողմից ուղեգրված կամ անհատ-բուժառուներ) բուժառուների մեզի 251 նմուշներից (22,3%): Ֆտորքինոլոնների նկատմամբ հետազոտության արդյունքներն ըստ բուժառուների հետևյալն են՝ արտահիվանդանոցային բուժառուների մոտ՝ 18,3% (224-ից՝ 41-ի մոտ), հիվանդանոցային հիվանդների մոտ՝ 16,7% (167-ից՝ 28-ի մոտ):

Կայունության մեխանիզմներով օժտված 107 մանրէային կուլտուրաներից 56-ի (52,3%), ֆտորքինոլոնների նկատմամբ կայուն 75 շտամներից 41-ի (55%) հայտնաբերումը արտահիվանդանոցային (ամբուլատոր-պոլիկլինիկական ծառայությունների կողմից ուղեգրված կամ անհատ-բուժառուների) բուժառուների մեզի նմուշներից վկայում է ՀՄԴ-ների՝ արտահիվանդանոցային, ներառյալ նաև կենցաղային պայմաններում լայնորեն կիրառման մասին: Վերջինս վկայում է շրջակա միջավայրում դեղակայուն մանրէային շտամների շրջանառության, ինքնաբուժման նպատակով բնակչության շրջանում դրանց անվերահսկելի օգտագործման, աննպատակային (հատկապես վիրուսային ծագման վարակների դեպքում) կամ ամբուլատոր օղակում ՀՄԴ-ներով ոչ ռացիոնալ բուժման (կարճատև, ոչ լիարժեք բուժում՝ հատկապես առանց ՀՄԴ-ների նկատմամբ զգայունության որոշման արդյունքների) և մի շարք այլ հանգամանքների մասին:

Ելնելով ստացված տվյալների վերլուծությունից՝ միզուղիների վարակների դեպքում ֆտորքինոլոնների, բետա-լակտամների, II սերնդի ամինոգլիկոզիդների կիրառումը էմպիրիկ բուժման նպատակով, առանց մանրէաբանական հետազոտության և ՀՄԴ-ների նկատմամբ զգայունության որոշման արդյունքների, չի կարող լինել հիմնավորված:

Էնտերոբակտերիաներից 20,5%-ի մոտ ֆտորքինոլոնների նկատմամբ կայունության դրսևորումը, ինչպես նաև 2020-2021թթ. ժամանակաշրջանում *E. coli*-ի մոտ 7,5%-ից 30,2% աճը հաստատում է կորոնավիրուսային համավարակի շրջանում ՀՄԴ-ների լայն կիրառման, հետևաբար՝ նաև դրանց՝ տվյալ դեպքում ֆտորքինոլոնների նկատմամբ կայունության ցուցանիշների աճի մասին: ՀՄԴ-ների նպատակային նշանակումը և օպտիմալացված կիրառումը, ինչպես նաև

որակյալ լաբորատոր ախտորոշումն ու վարակի հսկողության ակտիվ միջոցառումները կարող են կանխել դեղակայուն մանրէների առաջացումն ու տարածումը համավարակի շրջանում:

Վերլուծության արդյունքներն ըստ մարզերի վկայում են Շիրակի մարզում ՀՄԴ-ների տարբեր խմբերի նկատմամբ էներգոբակտերիաների կայուն շտամների համեմատաբար բարձր (ֆտորքինոլոնների և ամինոգլիկոզիդների դեպքում՝ գրեթե 2-3 անգամ) ցուցանիշների մասին:

Կայունության մեխանիզմների հայտնաբերման միջոցով կայուն և/կամ բազմակայուն շտամների հանդեպ հսկողության և մշտադիտարկման լիարժեք իրականացումը և առավել ընդգրկուն վերլուծությունը (ըստ բժշկական կազմակերպությունների, ըստ մարզերի, ըստ մանրէների տեսակների և կայունության մեխանիզմների) պահանջում են ուսումնասիրության շարունակություն:

Ընդունված է 11.07.22

Чувствительность к антибиотикам и механизмы устойчивости бактериальных культур, выделенных из мочи при инфекциях мочевых путей

**Н. Ж. Алексанян, Н. Ю. Кочинян, Г. Г. Мелик-Андреасян,
Ю. Т. Алексанян, Л. М. Аветисян, А. В. Ванян**

Бесконтрольное и нерациональное применение противомикробных препаратов как в госпитальных, так и во внебольничных условиях (в том числе в быту) привело к возникновению механизмов резистентности бактериальных штаммов. Повышение показателей резистентности к фторхинолонам в рамках исследования 2020-2021 гг. доказывает широкое применение антибиотиков (в данном случае фторхинолонов) с целью лечения вторичной инфекции бактериального происхождения или профилактики ее возникновения во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19.

Анализ полученных данных показал, что применение фторхинолонов, цефалоспоринов III поколения, аминогликозидов II поколения для эмпирического лечения инфекций мочевыводящих путей без бактериологического исследования и результатов определения чувствительности к антимикробным препаратам не может быть оправдано.

Целенаправленное и оптимизированное использование антибиотиков, а также качественная лабораторная диагностика и активные меры инфекционного контроля могут предотвратить появление и распространение устойчивых к лекарством бактерий. Результаты исследования могут быть использованы в лечебно-профилактических учреждениях для мониторинга устойчивости бактерий, определения стратегий инфекционного контроля и разработки политики их использования.

Для контроля и мониторинга устойчивых штаммов с помощью обнаружения механизмов устойчивости к антибиотикам, а также для более широкого анализа (по лечебно-профилактическим учреждениям, марзам, по бактериям и механизмам устойчивости) требуются продолжительные исследования.

Antibiotic Sensitivity and Resistance Mechanisms of Bacterial Cultures Isolated from Urinary Tract Infections

N. J. Aleksanyan, N. Yu. Kotsinyan, G. G. Melik-Andreasyan,
Yu. T. Aleksanyan, L. M. Avetisyan, A. V. Vanyan

The uncontrolled and irrational use of antimicrobial drugs in hospitals and outpatient settings (including at home) has led to the emergence of resistance mechanisms of bacterial strains. The increase in fluoroquinolone resistance rates in the 2020-2021 study proves the widespread use of antibiotics (in this case, fluoroquinolones) to treat secondary infections of bacterial origin or to prevent their occurrence during the COVID-19 pandemic.

Based on the analysis of the data obtained, the use of fluoroquinolones, cephalosporins of III and IV generations, aminoglycosides of II generation for empirical treatment of urinary tract infections without bacteriological study and the results of sensitivity determination to antimicrobial drugs cannot be justified.

Targeted and optimized use of antibiotics, as well as quality laboratory diagnosis and active infection control measures, can prevent the emergence and spread of drug-resistant bacteria. The results of the study can be used in healthcare facilities to monitor bacterial resistance, to determine infection control strategies, and to develop policies for their use.

Control and monitoring of resistant strains through detection of antibiotic resistance mechanisms, as well as extended analysis (according to the data from healthcare facilities, from regions, according to microbial species and stability mechanisms) requires continued research and long-term studies.

Գրականություն

1. Доклад ВОЗ: Новые антибиотики не решают проблему резистентности. 15 апреля 2021, <https://news.un.org/ru/story/2021/04/1400972>
2. Список бактерий, для борьбы с которыми срочно требуется создание новых антибиотиков. 27 февраля 2017 г., Женева. <https://www.who.int/ru/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
3. Ali Ber Luciena*, Michael F. Canarieb, Paul E. Kilgorec, Gladzdzin Jean-Denisd, Natael Fénélonde, Manise Pierred, Mauricio Cerpad, Gerard A. Josepha, Gina Makie, Marcus J. Zervose, Patrick Delyf, Jacques Boncya, Hatim Satig, Ana del Riog, Pilar Ramon-Pardog: Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: International Journal of Infectious Diseases, 2021 Mar; 104:250-254. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.087. Epub 2021 Jan 9.
4. Dr P Ravi Shankar, Dr R Balasubramaniam: «Antimicrobial resistance — Global report on surveillance», 2014. Australasian Medical Journal [AMJ 2014, 7, 5, 237-238]
5. EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 12.0, valid from 2022-01-01.
6. EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance Version 2.01 July 2017.
7. T. Sposini, L. Bastianini, F. D'Alò, N. Verducci, G. Sbaraglia: Methicillin-resistant staphylococcal strains isolated from clinical samples. 1991 Jan;3 Suppl 1:169-71. National Library of Medicine.

УДК 611.018.82; 616.894-053.8; 582.998.2

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.3-66

Изучение влияния биологически активного метаболита на нейроны гиппокампа крыс на экспериментальной модели болезни Альцгеймера

**М.А. Даниелян, М.В. Погосян, К.В. Карапетян, О.А. Назарян,
В.П. Хачатрян, З.А. Аветисян, К.А. Небогова, Дж.С. Саркисян**

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

Ключевые слова: нейроны, гиппокамп, болезнь Альцгеймера, дигидроартемизинин

Болезнь Альцгеймера (БА) — одно из самых сложных прогрессирующих неврологических заболеваний, при котором происходит дегенерация нейронных связей в клетках головного мозга, приводящая к гибели клеток. Это медленно развивающееся нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующим ухудшением памяти и интеллекта, специфическая симптоматика которого нередко смешивается со старческими проявлениями в преклонном возрасте [7]. В настоящее время не существует лекарств, способных замедлить развитие болезни, как не существует и полного понимания причин болезни. Это, в свою очередь, затрудняет поиск лекарств и иных методов лечения. При БА представляет особую важность нарушение клеточного Ca^{2+} гомеостаза, которое ведет к повышенной выработке и накоплению β -амилоидного пептида (А β), что сопровождается потерей нейронных синапсов и прогрессирующим дефицитом нейромедиаторов. Бета-амилоид может стимулировать выработку активных форм кислорода, вызывать окислительный стресс, повреждать митохондрии, вызывать воспалительные реакции и активировать факторы, связанные с апоптозом, что приводит к гибели нейронов [3]. Все вышеизложенное способствует развитию клинических симптомов деменции [1].

Синаптическая дисфункция и нейрональная гибель затрагивают в первую очередь гиппокамп и ряд других структур головного мозга. Известно, что гиппокамп особенно подвержен дегенеративным изменениям [4, 12]. Распространенной теорией развития БА является дефицит ацетилхолина в гиппокампе из-за активации холинэстеразы, разрушающей его [15, 20]. Нейрональная гибель и синаптическое повреждение при БА, индуцированной А β , вызывают дисфункцию различных типов нейронов, таких как холинергические нейроны, а также приводят к когнитивному

дефициту [22]. Увеличение концентрации нейромедиатора глутамата, с одной стороны, провоцирует развитие возбуждающей токсичности и гибели нейронов [9], а с другой стороны, компенсация дефицита холинергической иннервации глутаматергической приостанавливает дальнейшее снижение когнитивных или познавательных функций [11]. Из вышесказанного следует, что уместной при БА признается терапевтическая стратегия, вовлекающая антиоксиданты, соединения для восстановления нейротрансмиссии, препараты, влияющие на глутаматные рецепторы, на образование A β и нейрофибриллярные клубки и др.

В недавнем исследовании обнаружили, что артемизинин улучшал когнитивные функции у мышей с моделью БА. Исследование показало, что артемизинин уменьшает отложение A β и тау-белка, уменьшает высвобождение факторов воспаления и факторов апоптоза и тем самым снижает гибель нейронов [14, 24]. Артемизинин (англ. *Artemisinin*) – активное лекарственное вещество, экстрагируемое из однолетней полыни. Препарат артемизинин используется при лечении малярии [10], обладает широким спектром активности против многих видов гельминтов [16, 23], а также проходит испытания в качестве лекарства для лечения рака [17]. В нашем исследовании мы применили дигидроартемизинин, который является активным метаболитом артемизинина, обладающим ещё большей активностью, чем сам артемизинин. Установлено, что дигидроартемизинин способен поражать метастатические клетки меланомы человека в пробирке, вызывая митохондриальный апоптоз, что приводит к снижению железозависимой генерации цитотоксического окислительного стресса [8].

Целью настоящего исследования было определить, как влияет профилактическое и терапевтическое применение дигидроартемизинина на морфофункциональное состояние нейронов гиппокампа на модели БА, индуцированной инъекцией амилоидного пептида A β 1-42.

Материал и методы

Эксперименты проводили на взрослых самцах белых крыс, массой 200±30 г, которые содержатся в Экспериментальном центре Института физиологии им. Л.А. Орбели НАН Армении. Животных содержали в стандартных условиях вивария при 25 ± 2°C, с пищей и водой. Все процедуры для животных проводились в соответствии с Директивой Совета Европейского сообщества 2010/63/UE и были одобрены Комитетом этики Ереванского государственного медицинского университета (Ереван, Армения).

Животные были разделены на 4 группы (по 5 в каждой группе): 1 – интактная группа, крысы не подвергались никаким экспериментальным вмешательствам (группа Нормы); 2 – контрольная группа, крысам делали двусторонние внутримозговые инъекции амилоида A β 1-42 (Sigma-

Aldrich, США), агрегированного согласно Maurice T. et al. [18] (группа Контроль), и выдерживали в течение 3 недель; 3 – крысам делали в/м инъекции дигидроартемизинина (7 уколов через день), спустя 1 день делали инъекцию амилоида A β 1-42 и выдерживали в течение 3 недель (группа Профилактика); 4 – крысам инъецировали амилоид A β 1-42, выдерживали в течение 3 недель, затем в/м вводили дигидроартемизинин, 7 инъекций через день (группа Терапия) Дигидроартемизинин в профилактической и терапевтической группах вводили в дозе 4,4 мг/кг. Для создания модели животным был билатерально инъецирован агрегированный амилоид A β 1-42 в концентрации 1 мг/мл (на каждое животное 3 мкл раствора, со скоростью 1,0 мкл/мин) в поле CA1 гиппокампа мозга, с использованием 10-миллиметрового микрошприца Гамильтона с иглой 26G. Билатеральные инъекции проводились согласно координатам стереотаксического атласа [19] (AP–2,76; L $\pm$ 1,5; DV+3,5 мм). Хирургические манипуляции и инъекции проводили под анестезией пентобарбиталом (40 мг/кг, в/б). Все гистохимические исследования проводились после создания модели БА и завершения уколов.

С целью изучения морфофункционального состояния клеточных структур гиппокампа крыс был применён гистохимический метод выявления активности Ca²⁺-зависимой кислой фосфатазы (КФ) [2]. Данный метод дает возможность получения богатой в морфологическом аспекте картины, а также сведений о метаболизме изучаемых структур. Животные были наркотизированы нембуталом (40-45 мг/кг, в/б) с последующим изъятием мозга, который фиксировали в 5% растворе нейтрального формалина в течение 48 часов при +4°C. Из кусочков мозга готовили замороженные срезы толщиной 40-50 мкм, промывали в дистиллированной воде и переносили в инкубационную смесь для избирательного выявления нервных клеток: 20 мл 0,4% раствора уксуснокислого свинца; 5 мл 1М ацетатного буфера, pH 5,6; 5 мл 2% раствора β -глицерофосфата натрия. Инкубацию проводили в термостате при 37°C в течение 1,5 часов. Затем следовали промывка срезов в дистиллированной воде, проявка в растворе сульфата натрия, сушка и заключение в бальзам с последующим описанием препаратов. Съемки полученных препаратов производились с помощью фотонасадки AmScope MU800 через световой микроскоп OPTON (West Germany).

Результаты и обсуждение

Гиппокамп принадлежит к одной из наиболее старых систем мозга – лимбической, чем обуславливается значительная многофункциональность гиппокампа. Собственно гиппокамп (или Аммонов рог) представляет собой плотную ленту клеток, тянущуюся в переднезаднем направлении вдоль медиальной стенки нижнего рога бокового желудочка мозга (рис. 1

а). Основные нервные клетки гиппокампа представлены пирамидными нейронами и полиморфными клетками, большинство из которых являются вставочными нейронами с отростками, не выходящими за пределы гиппокампа. Установлено, что при БА особенно сильно поражаются нейроны поля СА1 [13], поэтому в нашей работе мы обратили внимание на них. Поле СА1 считается одним из основных полей собственно гиппокампа. Оно расположено в дорсальном гиппокампе, отличается небольшими, плотно расположенными в 2 слоя пирамидными нейронами, которые выделяются гиперхроматичностью (рис. 1 А; рис. 2 А). По форме они полигональные, треугольные, овальные. Апикальные дендриты пирамид СА1 идут на значительном расстоянии от клетки в виде единого ствола и не имеют крупных шипиковых выростов. В телах и отростках клеток гиппокампа содержатся интенсивно окрашенные крупные гранулы, причем наиболее темно окрашивается основание апикальных дендритов (рис. 1 А; рис. 2 А).

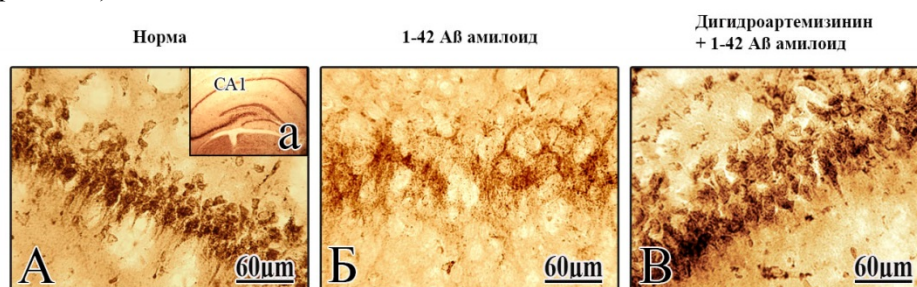


Рис. 1. Фронтальные срезы поля СА1 гиппокампа intactных крыс (А, группа Норма), в условиях двусторонней инъекции амилоидного пептида Аβ 1-42 (Б, группа Контроль) и в сочетании с предварительным введением ди гидроартемизинина (В, группа Профилактика). А – нейроны поля СА1 характерной формы и размеров, с длинными отростками и высокой фосфатазной активностью в цитоплазме; Б – центральный хроматолиз, нарушение формы и размеров нейронов, снижение фосфатазной активности, отсутствие отростков; «опустошённые» от нейронов участки; В – сохранение нормальной морфологии нейронов, выявление апикального и боковых дендритов, высокая фосфатазная активность в цитоплазме нейронов; заполненные нейронами участки поля СА1. Оптическое увеличение: $\times 400$ (А, Б, В)

Результаты морфогистохимического исследования мозга крыс при введении амилоида Аβ 1-42 (группа Контроль) выявили поражения нервной ткани, затрагивающие, прежде всего, нервные клетки, их отростки, а также окружающие глиальные элементы. Наблюдается нарушение структурной целостности нейронов, отсутствие реакции нейрофибрилл в пирамидных клетках гиппокампа. Выраженные дегенеративные изменения отмечаются в поле СА1. Нейроны теряют характерную форму и размеры, контуры становятся неправильными, нечеткими, у них перестают

реагировать отростки и наблюдается картина центрального хроматолиза (рис. 1 Б; рис. 2 Б).

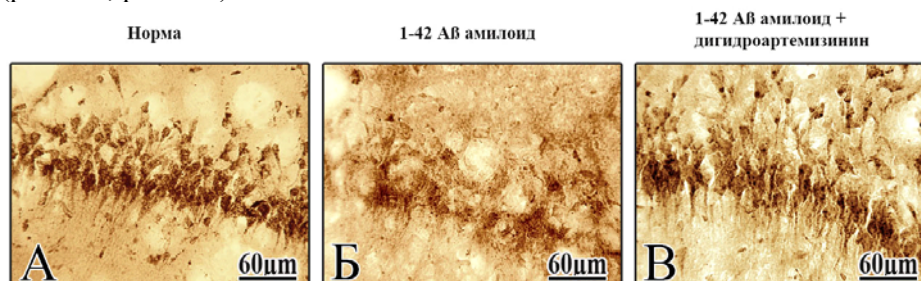


Рис. 2. Фронтальные срезы поля CA1 гиппокампа intactных крыс (А, группа Норма), в условиях двусторонней инъекции амилоидного пептида Аβ 1-42 (Б, группа Контроль) и в сочетании с последующим введением ди гидроартемизинина (В, группа Терапия). А – нейроны поля CA1 характерной формы и размеров, с длинными отростками и высокой фосфатазной активностью в цитоплазме; Б – «опустошённые» от нейронов участки, центральный хроматолиз, нарушение формы и размеров нейронов, отсутствие отростков, снижение фосфатазной активности в сохранившихся нейронах; В – отсутствие «пробелов» в клеточной реакции, сохранение нормальной морфологии нейрона; интенсивно окрашенные нейроны, апикальные и боковые дендриты хорошо выявляются.

Оптическое увеличение: $\times 400$ (А, Б, В)

Морфологическая картина характеризуется резким падением фосфатазной активности в цитоплазме нейронов поля CA1 (рис. 1 Б). Процессы нейронального расщепления сопровождаются губчатым альвеолярным состоянием цитоплазмы нейронов в полях CA1, причем весьма характерными являются кругообразные «опустошенные» от нейронов участки, окаймленные различной формы Гомори-позитивной грануляцией. В целом, картина расположения нервных клеток напоминает пчелиные соты с ячейками (рис. 1 Б; рис. 2 Б). В межклеточном пространстве обнаруживаются ядра глиальных клеток. В таких раздражительных дегенеративных процессах, по-видимому, участвует ряд коррелятивных элементов, в которых значительную роль играет активно пролиферирующаяся сателлитная нейроглия, окружающая нервные клетки. Дегенеративные процессы в нервной ткани, впрочем, как и в любой, вызывают определенные физические, химические, морфофункциональные изменения, вследствие чего происходит усиление или замедление процессов выделения продуктов нарушенного обмена и очищения пораженных тканей. Эти продукты расщепления имеют как внутриклеточное, так и внеклеточное расположение [5].

Таким образом, при Аβ-индуцированной нейродегенерации характерным морфологическим признаком являются «пробелы», характеризующиеся исчезновением реакции нейронов в архитектонике размещенных в порядке клеточных слоев мозговой коры. Нейроны поля CA1

гиппокамп теряют характерную форму, контуры становятся неправильными, нечеткими, у них перестают реагировать отростки и наблюдается картина центрального хроматолиза. В цитоплазме нейронов наблюдается резкое падение фосфатазной активности (снижение уровня обменных процессов). Картина нейронов, с точки зрения их структуры, является морфологическим доказательством расстройств их метаболизма и характеризуется дезорганизацией нормальной тканевой структуры и накоплением патологических продуктов внутри нейронов и внеклеточном пространстве [6].

При предварительном введении дигидроартемизинина (группа Профилактика) на срезах гиппокампа крыс, подвергнутых впоследствии воздействию амилоида А β 1-42, отмечается плотное расположение клеток во всех извилинах. В поле СА1 сохраняются характерные размеры и форма нервных клеток (рис. 1 В). Цитоплазма нейронов интенсивно окрашена, ядра занимают центральное положение, реагируют ядра глии. Выявляются верхушечные и боковые дендриты. Местами в поле СА1 нейроны кругообразно начинают вдаваться в глубь гиппокампа, за счет усиления пролиферирующих процессов; вследствие этого увеличиваются клеточные ряды поля СА1 (рис. 1 В).

Результаты исследований по применению дигидроартемизинина до введения амилоида А β 1-42 показывают, что по сравнению с моделью БА наблюдаются сохранение структурных свойств нейронов, плотное расположение нейронов в полях гиппокампа, повышенный метаболизм. По сравнению с моделью БА наблюдается повышенная фосфатазная активность в цитоплазме и ядре клеток, что говорит об активном уровне обменных процессов, направленных на поддержание гомеостаза организма, нарушаемого в результате А β -индуцированной нейродегенерации. Таким образом, профилактический прием дигидроартемизинина препятствует развитию токсического эффекта амилоида А β 1-42.

На модели нейродегенерации, вызванной инъекцией амилоида А β 1-42, при систематическом введении дигидроартемизинина в гиппокампе отмечается увеличение плотности расположения клеток во всех полях, в том числе и в поле СА1, «пробелов» в клеточной реакции не наблюдается по сравнению с моделью БА (рис. 2 Б, В). На срезах гиппокампа в поле СА1 видны участки, заполненные интенсивно окрашенными нервными клетками. В некоторых участках, благодаря активации пролиферирующих процессов, наблюдается увеличение слоев пирамидных нейронов поля СА1 гиппокампа (рис. 2 В). Сохраняются характерные размеры и форма нервных клеток, у которых реагируют отростки, ядро находится в центре клетки и цитоплазма заполнена зернами осадка. Вокруг сомы и отростков видны различной формы зернышковые грануляции, что характерно для первично раздраженных нейронов, находящихся на пути к восстановлению (рис. 2 В). Возможно, их присутствие можно рассматривать как

адаптивный ответ, задерживающий более прогрессирующую нейрофибриллярную путаницу и противодействующий развитию нейрофибриллярных клубков [21].

Результаты исследований по применению дигидроартемизинина после введения амилоида A β 1-42 (группа Терапия) свидетельствуют о тенденции к сохранению структурно-функциональных особенностей клеточных структур поля СА1 гиппокампа. По сравнению с моделью БА, отмечается сохранение морфологической картины нейронов, увеличение плотности расположения нейронов в полях гиппокампа, повышение фосфатазной активности в цитоплазме и ядре клеток (активация обменных процессов), что определяет клеточное выживание.

Таким образом, полученные данные дают основание полагать, что дигидроартемизинин, применяемый профилактически, тормозит развитие патологических изменений в гиппокампе, которые характерны для токсического влияния амилоида A β 1-42. В отличие от модели БА, морфологическая картина нейронов близка к норме, наблюдаются повышенный уровень метаболизма в нейронах гиппокампа, усиление Ca²⁺-зависимых процессов фосфорилирования, которые определяют лучшую выживаемость клеток. Дигидроартемизинин, применяемый после инъекции амилоида A β 1-42, действует в качестве нейропротекторного агента, который препятствует или замедляет повреждение ткани мозга, а также способствует восстановлению нейронов и их окружения. Протекторный эффект дигидроартемизинина может быть опосредован активирующим воздействием на холинергическую передачу, тормозным действием на ГАМК (тормозящий нейромедиатор в центральной нервной системе), что имеет цель оптимизации процесса регенерации. Наши результаты подтверждают возможный потенциал дигидроартемизинина как нового многоцелевого препарата, который можно будет использовать для профилактики и лечения болезни Альцгеймера.

Поступила 27.04.22

**Ալցհեյմերի հիվանդության փորձարարական մոդելում
առնետների հիպոկամպի նյարդաբջիջների վրա
կենսաբանական ակտիվ մետաբոլիտի ազդեցության
ուսումնասիրությունը**

**Մ.Հ. Դանիելյան, Մ.Վ. Պողոսյան, Բ.Վ. Կարապետյան, Օ.Հ. Նազարյան,
Վ. Պ. Խաչատրյան, Զ.Ա. Ավետիսյան, Բ. Ա. Ներսիսյան,
Զ.Ս. Սարգսյան**

A β 1-42 ամիլոիդի ներարկման պայմաններում կատարվել է առնետների հիպոկամպի բջջային կառույցների մորֆոֆունկցիոնալ վիճակի համեմատական ուսումնասիրություն՝ համակցված դիֆիդրոարտեմիզինինի ներ-

մուծմամբ՝ β -ամիլոիդի ներարկումից առաջ և հետո: Հիպոկամպում $A\beta$ -ով հարուցված նեյրոդեգեներացիային բնորոշ ձևաբանական հատկանիշներ են համարվում ֆոսֆատազային ակտիվության կտրուկ նվազումը, CA1 դաշտի նյարդաբջջիջների կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ առանձնահատկությունների խախտումը: β -ամիլոիդի ներարկումից առաջ և հետո դիհիդրոարտեմիզինի համակարգային ներմուծման պայմաններում հիպոկամպի CA1 դաշտում նյարդաբջջիջների ձևաբանական պատկերը քիչ թե շատ պահպանված է, ակնառու են նյարդաբջջիջների խիտ դասավորվածությունը և նյութափոխանակային պրոցեսների բարելավումը, ինչն էլ ապահովում է բջջային գոյատևումը: Այսպիսով, կանխարգելման նպատակով կիրառվող դիհիդրոարտեմիզինը հիպոկամպում արգելակում է ախտածին փոփոխությունների զարգացումը, որոնք բնորոշ են $A\beta$ 1-42 ամիլոիդի թունավոր ազդեցության դեպքում: Իսկ $A\beta$ 1-42 ամիլոիդի ներարկումից հետո կիրառվող դիհիդրոարտեմիզինը գործում է որպես նյարդապաշտպան միջոց, որն էլ կանխում կամ դանդաղեցնում է ուղեղի հյուսվածքի վնասումը:

Study of the Effect of a Biologically Active Metabolite on Rat Hippocampal Neurons in an Experimental Model of Alzheimer's Disease

M. H. Danielyan, M. V. Poghosyan, K. V. Karapetyan, O. H. Nazaryan, V. P. Khachatryan, Z. A. Avetisyan, K. A. Nebogova, J. S. Sarkissian

A comparative study of the morphofunctional state of the cellular structures of the hippocampus of rats was carried out with the introduction of amyloid $A\beta$ 1-42, combined with the introduction of dihydroartemisinin before and after the injection of β -amyloid. In the hippocampus, a characteristic morphological sign in $A\beta$ -induced neurodegeneration is a sharp drop in phosphatase activity, a violation of the structural and functional features of field CA1 neurons. With the systemic administration of dihydroartemisinin before and after the injection of β -amyloid, the morphological pattern of neurons in the CA1 field of the hippocampus is more or less preserved, a dense arrangement of neurons and normalization of metabolism are noted, which determines cellular survival. Thus, dihydroartemisinin, used prophylactically, inhibits the development of pathological changes in the hippocampus, which are characteristic of the toxic effect of amyloid $A\beta$ 1-42. Dihydroartemisinin given after injection of $A\beta$ 1-42 amyloid, acts as a neuroprotective agent that prevents or slows brain tissue damage.

Литература

1. *Гомазков О.А.* Старение мозга и нейротрофины. М., 2011.
2. *Меликсетян И.Б.* Выявление активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы в клеточных структурах мозга крыс. Морфология, СПб., 2007, т. 131, 2, с. 77-80.
3. *Alexiou A., Kamal M. A., Md Ashraf G.* Editorial: The Alzheimer's Disease Challenge. Front. Neurosci., 2019, v. 13, article 768 (5p.) doi: 10.3389/fnins.2019.00768

4. *Andersen J.V., Skotte N. H., Christensen S. K. et al.* Hippocampal disruptions of synaptic and astrocyte metabolism are primary events of early amyloid pathology in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Cell Death Dis.*, 2021, v. 12, 954. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04237-y>
5. *Armstrong R. A., Cairns N. J., Lantos P. L.* Are pathological lesions in neurodegenerative disorders the cause or the effect of the degeneration? *Neuropathology*, 2002, v. 22, № 3, p. 133-46. doi: 10.1046/j.1440-1789.2002.00446.x.
6. *Azam S., Haque M. E., Balakrishnan R., Kim I-S., Choi D-K.* The Ageing Brain: Molecular and Cellular Basis of Neurodegeneration. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2021, 9:683459. doi: 10.3389/fcell.2021.683459
7. *Brendza R.P., Holtzman D.M.* Amyloid- β immunotherapies in Mice and Men. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 2006, v. 20, № 2, pp. 118-123.
8. *Cabello C. M., Lamore S. D., Bair W. B., Qiao S., Azimian S., Lesson J. L., Wondrak G. T.* The redox antimalarial dihydroartemisinin targets human metastatic melanoma cells but not primary melanocytes with induction of NOXA-dependent apoptosis. *Invest. New Drugs*, 2011, v. 30, № 4, p. 1289–1301. doi:10.1007/s10637-011-9676-7
9. *Dong X. X., Wang Y., Qin Z. H.* Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacol Sin.*, 2009, v. 30, № 4, p. 379-387. doi:10.1038/aps.2009.24
10. *Douglas N. M., Anstey N. M., Angus B .J., Nosten F., Price R. N.* Artemisinin combination therapy for vivax malaria. *The Lancet*, 2010, v. 10, №. 6, pp. 405–416. doi:10.1016/S1473-3099(10)70079-7
11. *Ferreira-Vieira T. H., Guimaraes I. M., Silva F. R., Ribeiro F.M.* Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. *Curr Neuropharmacol.*, 2016, v. 14, № 1, pp. 101-115. doi:10.2174/1570159x13666150716165726
12. *Halaby I. A., Takeda Y., Yufu K., Nowak Jr. T. S., Pulsinelli W. A.* Depolarization thresholds for hippocampal damage, ischemic preconditioning, and changes in gene expression after global ischemia in the rat. *Neurosci Lett.*, 2004, v. 372, № 1-2, pp. 12–16.
13. *Hof P. R., Bussière T., Gold G., Kövari E., Giannakopoulos P., Bouras C., Perl D. P., Morrison J. H.* Stereologic Evidence for Persistence of Viable Neurons in Layer II of the Entorhinal Cortex and the CA1 Field in Alzheimer Disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 2003, v. 62, № 1, pp. 55–67. <https://doi.org/10.1093/jnen/62.1.55>
14. *Hunt S., Yoshida M., Davis C., Greenhill N., Davis P.* An extract of the medicinal plant *Artemisia annua* modulates production of inflammatory markers in activated neutrophils. *J Inflamm Res.*, 2015, v. 8, pp. 9-14. <https://doi.org/10.2147/JIR.S75484>
15. *Kakimura J., Kitamura Y., Takata K. et al.* Possible involvement of ER chaperone Grp78 on reduced formation of amyloid-beta deposits. *Ann NY Acad. Sci.*, 2002, v. 977, pp. 327-332.
16. *Keiser J., Utzinger J.* Artemisinins and synthetic trioxolanes in the treatment of helminth infections. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 2007, v. 20, № 6, pp. 605—612. doi:10.1097/QCO.0b013e3282f19ec4
17. *Lai H. C., Singh N. P., Sasaki T.* Development of artemisinin compounds for cancer treatment. *Invest New Drugs*, 2013, v. 31, № 1, p. 230-46. doi: 10.1007/s10637-012-9873-z.

18. *Maurice T., Privat A.* Sigma1 (sigma 1) receptor agonists and neurosteroids attenuate beta 25–35-amyloid peptide-induced amnesia in mice through a common mechanism. *Neuroscience*, 1998. v. 83, pp. 413–428.
19. *Paxinos G., Watson C.* The rat Brain in Stereotaxic Coordinates. Elsevier, Academic Press, 5th ed., 2005, p. 367.
20. *Stanciu G.D., Luca A., Rusu R.N., Bild V., Chiriac S. I. B., Solcan C., Bild W., Ababei D. C.* Alzheimer's Disease Pharmacotherapy in Relation to Cholinergic System Involvement. *Biomolecules*, 2020, v. 10(1); 40; <https://doi.org/10.3390/biom10010040>
21. *Tolnay M., Clavaguera F.* Argyrophilic grain disease a late-onset dementia with distinctive features among tauopathies. *Neuropathology*, 2004, v. 24, p. 269–283.
22. *Wu X., Kosaraju J., Tam K. Y.* Anti-neuroinflammatory effects of SLOH in Abeta-induced BV-2 microglial cells and 3xTg-AD mice involve the inhibition of GSK-3beta. *Neurosci Lett*, 2018, v. 687, p. 207–215. doi: 10.1016/j.neulet.2018.09.056
23. *Xiao S. H.* Development of antischistosomal drugs in China, with particular consideration to praziquantel and the artemisinins. *Acta Trop.*, 2005, v. 96, № 2–3, p. 153–167. doi:10.1016/j.actatropica.2005.07.010
24. *Zhao X., Li S., Gaur U., Zheng W.* Artemisinin Improved Neuronal Functions in Alzheimer's Disease Animal Model 3xtg Mice and Neuronal Cells via Stimulating the ERK/CREB Signaling Pathway. *Aging Dis.*, 2020, v. 11. № 4, p. 801–819. doi: 10.14336/AD.2019.0813

UDC 614.2:616-007

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.3-76

Thermo-induced Irreversible Changes of the Properties of Rats NADPH Oxidase

R. M. Simonyan¹, G. M. Simonyan¹, M. A. Babayan¹,
K. V. Simonyan², A. S. Isoyan², L.V. Darbinyan³, M. A. Simonyan¹

¹*H. Buniatyan Institute of Biochemistry NAS RA,
5/1, P.Sevag Str., 0014, Yerevan, Armenia*

²*Orbeli Institute of Physiology NAS RA, Neuroendocrine Relationship Lab,*

³*Orbeli Institute of Physiology NAS RA, Sensorimotor Integration Lab,
Yerevan 0028, Orbeli Str. 22, Armenia*

Key words: NADPH oxidase, thermal stability, superoxide radicals.

It is known that FAD is an important cofactor for Nox isoform, as an electron carrier from NADPH to Fe(III) of the heme group then to molecular oxygen reducing it up to O₂⁻ [1, 6]. On the other hand, the thermostable Nox is isolated from thermostable microorganisms [5]. However, the role of FAD as a factor in changing the conformation and thermostability of Nox isoform has not yet been determined.

The aim of the present work was to determine the corresponding conditions under which the thermostability and production of superoxide radicals are also observed in the absence of NADPH.

Material and Methods

Isolation and purification of the total fraction of the Nox isoforms (Nox1-Nox2)

The total fraction of highly purified and terminal Nox isoforms (Nox1+Nox2) from EM and LCM was isolated and purified by a licensed method using the process of complex formation of exogenous ferrihemoglobin from red blood cells of donor blood with Nox isoforms on the surface of these membranes and their release in the soluble phase [7]. Next, anion-exchange chromatography on cellulose DE-52 ("Whatman", England), gel filtration on G-100 sefadex ("Pharmacia", Sweden) and fractionation with ethanol-chloroform mixture (1.5 ml ethanol with 0.9 ml chloroform for 10 ml of Nox solution) to remove traces of ferrihemoglobin was carried out.

Determination of produced O_2^- by the isoforms of Nox

As a marker of O_2^- production of Nox isoforms, the process of adrenaline oxidation in adrenochrome (at 500 nm) by superoxide radicals was used, with the determination of the rate of an increased density of maximum optical absorption of adrenochrome in the absence and presence of Cu, Zn-SOD at varying temperature (25, 50 and 100 °C) [4]. Optical absorption spectra of Nox isoforms were recorded on a “Cary 60” spectrophotometer (USA) with an optical range of 1 cm. The results were statistically processed by Student's t-test; F-test ($M \pm m$, $n = 6$).

Results and Discussion

The forms of optical absorption spectra of the isoforms of fNox from EM and LCM of the rats in 5-6 days after isolation and purification and at 8-10 min incubation at 25°C (Fig. 1a-1) and 100°C (Fig. 1a-2) differs sharply. After 8-10 min incubation of nfNox isoforms in boiling water bath at 25°C (Fig. 1-b1) and 100°C (Fig. 1-b2), the shape of the optical absorption spectra doesn't change, however, the optical absorption features slightly decrease.

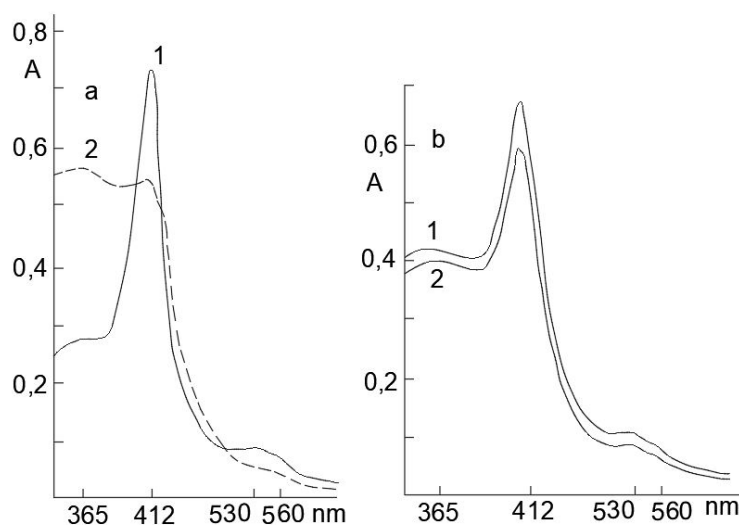


Fig. 1. Optical absorption spectra of the total fraction of isoforms of fNox ($6,10^{-5}$ M) from EM of rats blood during incubation at 25°C (a1) and 100°C (a2) for 8-10min. The observed parameters for nfNox from EM following incubation at 25°C (b1) and 100°C (b2). Similar results are obtained for the Nox isoforms from LCM and are not presented.

Proteins are dissolved in 0.1 M potassium phosphate buffer at pH 7,4

An increase in the density of maximum optical absorption at 365nm, with a corresponding increase in the optical spectral index (A_{365}/A_{530}) of the nfNox was observed. This for fNox from EM and LCM is $3,2 \pm 0,01$ ($p < 0,05$, $n=6$) and $3,6 \pm 0,03$ ($p < 0,05$, $n=6$) respectively. These indices for nfNox are $4,3 \pm 0,04$ ($p < 0,05$, $n=6$) and $4,5 \pm 0,03$ ($p < 0,05$, $n=6$) for nfNox from EM and LCM respectively.

This may be due to a certain advancement of the FAD group [3] in the nfNox molecule during storage under the above mentioned conditions, in general, causing irreversible conformational changes in the isoforms of the given Nox.

The second distinguishing feature between fNox and nfNox isoforms from EM and LCM is due to the fact, that the conformational change in nfNox isoforms caused by an increase in the A_{365}/A_{530} value leads to a sharp increase of the thermal stability of nfNox. The shape of the optical absorption spectra of nfNox practically does not change and the rate of production of O_2^- ($tg\alpha$) increases exponentially during incubation of nfNox solution and adrenaline for 4-5 minutes at 25, 50 and 100°C (Fig. 2).

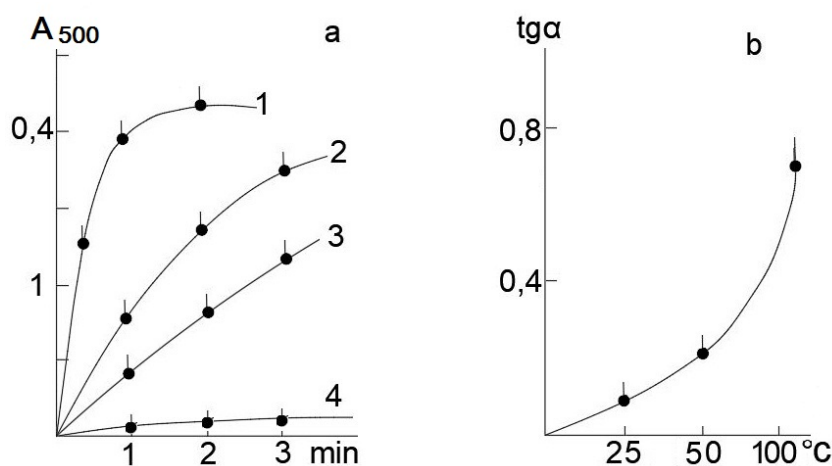


Fig. 2. A–Kinetic curves of adrenochrome formation (at 500 nm) as a result of oxidation of adrenaline ($4 \cdot 10^{-4}M$) by superoxide radicals produced by nfNox ($2 \cdot 10^{-5}$) isoforms from EM or LCM at 100°C (1), 50°C (2) and 25°C (3), in the absence and presence of $2 \cdot 10^{-8}M$ Cu, Zn-SOD at 25 and 50°C (4). At the same time, the Cu, Zn-SOD is thermally stable up to 60-65°C. b – The rate of adrenochrome formation (tg of the slope of the angle of kinetic curves) – A_{500}/min at 25, 50 and 100 °C. ($p < 0,05$, $n=6$), in the absence of exogenous NADPH

The third characteristic feature between fNox and nfNox is that nfNox also produces O_2^- in the absence of exogenous NADPH. On the other hand, in the presence of exogenous NADPH the intensity of observed indices increases

to 25-30%. As a result of thermal influence, the nfNox exhibits both NADPH-dependent and NADPH-independent O_2^- -producing activity.

In fact, under these conditions, the FAD plays a role in an electron carrier to the Fe(III) of heme group of the Nox, then to O_2 , reducing it up to O_2^- . At the same time there is a sharp increase in thermal stability and the rate of production of O_2^- in the absence of NADPH. Molecular mechanisms of such thermal stabilization associated with a possible change in hydrophilic and hydrophobic bonds in the composition of the molecule of the given Nox isoforms are also not excluded [2, 8].

Thus, thermal stabilization of indicated above nfNox isoforms under storage conditions is a new phenomenon and makes it possible to use these nfNox at high temperatures in various fields of biomedicine and biotechnology as natural and energetic sources for monocomponent O_2^- production in the absence of NADPH.

Accepted 11.04.22

Термоиндуцированные необратимые изменения свойств НАДФН-оксидазы крыс

**Р.М. Симонян, Г.М. Симонян, М.А. Бабаян, К.В. Симонян,
А.С. Исоян, Л.В. Дарбинян, М.А. Симонян**

При сравнении оптических спектральных показателей нетермостабильных изоформ свежей НАДФН-оксидазы (fNox) из мембран эритроцитов и легких белых крыс (через 5-6 дней после ее получения) с аналогичными показателями несвежей Nox (nfNox), после хранения этих Nox в течение 20-25 дней в лиофилизированном состоянии наблюдалась более высокая термостабилизация изоформ nfNox и продукция супероксидных радикалов (O_2^-) в отсутствие НАДФН. Можно заключить, что в этих условиях в nfNox наблюдались необратимые конформационные изменения, обусловленные увеличением оптического поглощения ФАД (при 365 нм) в составе nfNox.

Առնետների NADPH օքսիդազի հատկությունների՝ ջերմությամբ խթանված անդառնալի փոփոխություններ

**Ռ.Մ. Միմոնյան, Գ.Մ. Միմոնյան, Մ.Ա. Բաբայան, Կ.Վ. Միմոնյան,
Ա.Ս. Իսոյան, Լ.Վ. Դարբինյան, Մ.Ա. Միմոնյան**

Մալիտակ առնետների էրիթրոցիտների և թոքերի թաղանթներից (նրա ստացումից 5-6 օր հետո) թարմ NADPH օքսիդազի (fNox) ոչ ջերմակայուն իզոֆորմների օպտիկական սպեկտրային պարամետրերի համեմատությունը Nox-ի պահպանումից հետո ոչ թարմ Nox-ի (nfNox) նմանատիպ պարամետրերի հետ, 20-25 օրվա ընթացքում լիոֆիլացված վիճակում նկատվել են nfNox իզոֆորմների ավելի բարձր ջերմային կայունացում և սուպերօքսիդ

ռադիկալների (O_2^-) արտադրություն NADPH-ի բացակայության դեպքում: Կարելի է եզրակացնել, որ այս պայմաններում nfNox-ում նկատվել են անդառնալի կոնֆորմացիոն փոփոխություններ՝ կապված nfNox-ի կազմի մեջ FAD-ի օպտիկական կլանման ավելացման հետ (365 նմ):

References

1. *Debeurme F., Picciocchi A., Dagher MC., Grunwald D., Beaumel S., Fieschi F., Stasia MJ.* Regulation of NADPH oxidase activity in phagocytes: relationship between FAD/NADPH binding and oxidase complex assembly. *J Biol Chem.*, 2010, 285(43):33197-33208.
2. *Kumar S., Tsai C.J., Nussinov R.* Factors enhancing protein thermostability. *Protein Engineering, Design and Selection*, 2000, 13(3): 179–191.
3. *Macheroux P.* UV-Visible Spectroscopy as a Tool to Study Flavoproteins. *Methods in Molecular Biology* 1999, 131:1-7.
4. *Misra H.P., Fridovich I.* The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J. Biol. Chem.*, 1972, 247(10): 3170-3175.
5. *Nisar M., Rashid N., Bashir Q., et al.* TK1299, a highly thermostable NAD(P)H oxidase from *Thermococcus kodakaraensis* exhibiting higher enzymatic activity with NADPH. *J Biosci Bioeng*, 2013, 116(1):39-44.
6. *Picciocchi A., Debeurme F., Beaumel S., Dagher MC., Grunwald D., Jesaitis AJ., Stasia MJ.* Role of putative second transmembrane region of Nox2 protein in the structural stability and electron transfer of the phagocytic NADPH oxidase. *J Biol Chem.*, 2011, 286(32):28357-28369.
7. *Simonyan R. M., Simonyan G. M., Simonyan M. A.* The method of isolation of isoforms of NADPH oxidase (Nox) from biosystems. *Licence invention N2828*, 2014, Yerevan, Armenia.
8. *Tigerström A.* Thermostability of Proteins. *Bios*, 2005, 76 (1): 22-27.

УДК 612.1

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.3-81

Изменение показателей крови при применении медьорганического комплекса $C_{16}H_{14}CuN_8O_4$ после ожога

**А.Г. Карапетян¹, К. Сантини², М. Пеллеи², В.С. Григорян³,
А.М. Даллакян¹, Ж.Г. Петросян¹**

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

²School of Science and Technology, University of Camerino
62032, Camerino (MC), Italy,

³Институт физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА
0028, Ереван, ул. Бр. Орбели, 22

Ключевые слова: ожог, облучение, медьорганические комплексы, количество эритроцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина, гематокрита

Введение

Известно, что кроветворная система, как активно пролиферирующая ткань, чрезвычайно чувствительна к действию различных внешних факторов, в том числе и ожогов. Поэтому проблема влияния патогенных факторов на систему крови и гемостаз представляет большой интерес. Обширные глубокие ожоги и облучение в относительно высоких дозах вызывают возникновение комплекса патологических функциональных и морфологических изменений внутренних органов и систем организма. Ожоговые травмы вызывают также глубокие изменения в гематологических показателях.

Одной из наиболее актуальных проблем современной комбустиологии является поиск новых эффективных средств, ускоряющих заживление ожоговых ран. Подобные препараты должны обладать высокой эффективностью и длительностью действия. Согласно П.П. Саксонову и соавт. [11], требования, предъявляемые к таким препаратам, следующие: препарат должен быть достаточно эффективным и не вызывать выраженных побочных реакций; действовать быстро и сравнительно продолжительно; должен быть нетоксичным; не должен оказывать даже кратковременного отрицательного влияния на организм; иметь удобную лекарственную форму для перорального введения или инъекции; препарат должен быть устойчивым при хранении, долго сохранять свои фармакологические свойства.

При протекании крови через ткани в период ожога происходит тепловое повреждение и деструкция эритроцитов с выходом свободного гемоглобина в плазму [8,9,12]. Ожоговая болезнь также вызывает выраженную лейкоцитарную реакцию, которая описана многими исследователями в клинике и эксперименте [5,6].

Для заживления тканей при ожоге используются препараты, которые обладают противовоспалительными, болеутоляющими и регенерирующими свойствами [3]. В этой области особый интерес представляют металлоорганические комплексы, основанные на меди и обладающие высокой антиоксидантной активностью.

Биогенная роль меди заключается в участии в процессах кроветворения [10]. Микроэлемент участвует в синтезе гемоглобина, осуществляющего перенос кислорода в организме, повышает скорость кровообращения. Важна медь и для нервной ткани, она входит в состав миелиновых оболочек нервных клеток, изолирующих нервные волокна. Медь активно участвует в метаболизме углеводов: активизирует окисление глюкозы, замедляет разрушение гликогена в печени. Для иммунной системы медь тоже играет важное значение. Металл нейтрализует токсины микроорганизмов, пролонгирует действие антибактериальных препаратов [7,13], уменьшает воспалительные реакции.

Использование сульфата меди способствует быстрому заживлению кожных покрытий ожоговых ран, поэтому применение сульфата меди было предложено в регенеративной медицине [14,15]. Согласно нашим ранним исследованиям [1,16], подобные комплексы, основанные на меди, обладают низкой токсичностью.

Целью исследования было выявление возможного положительного действия на ожоги комплекса меди $C_{16}H_{14}CuN_8O_4$. Это соединение было выбрано, так как имеет ряд преимуществ: является недорогим, стабильным, легким в применении, низкотоксичным и обладает пролонгированным действием. Оно представляет собой гомолептическое водорастворимое соединение (в эксперименте мы растворяли в DMSO). Мы попытались сопоставить его терапевтический эффект, в случае термических ожогов, с химико-физическими свойствами.

Материал и методы

С целью выявления терапевтического действия при термическом ожоге металлокомплекса $C_{16}H_{14}CuN_8O_4$, синтезированного в Италии (School of Science and Technology, University of Camerino, Italy), поставлена серия экспериментов *in vivo* на белых беспородных, половозрелых крысах средней массой 180г.

Животные были распределены по 3 группам (по 10 в каждой группе): I – интактные животные (без ожога), II – только с термическим ожогом, III – термический ожог + инъекция комплекса.

Животным на эпилированную поверхность кожи в области спины наносился термический ожог III АВ степени (30% поверхности тела). После нанесения ожога животным внутривенно вводился комплекс в растворе DMSO дозой 40 мг/кг. Препарат вводился через час после ожоговой травмы (1-е введение). Далее препарат вводили через день дозой 20мг/кг до отторжения струпа раны. Взяты гематологические показатели периферической крови (из хвостовой вены) в определенные сроки исследований (3,7,14,21 и 30-е сутки). Определялись следующие показатели: время свертываемости крови, число лейкоцитов (по классической методике с помощью камеры Горяева), уровень гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, гематокрита. Проводился также визуальный мониторинг ожоговой раны до полного заживления.

Активность этого соединения оценивалась также по выживаемости и средней продолжительности жизни. Производился мониторинг за выживаемостью и средней продолжительностью жизни животных, описывающих динамику гибели подопытных крыс в течение 30-дневного эксперимента (после ожога).

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью ряда компьютерных программ, предназначенных для статистической обработки массивов цифровых данных. Наряду с разработанными нами программами, использованы специализированные статистические пакеты Statsoft-7, SPSS-10.0, MedCalc и StatGraphics Plus. Анализ проведен с помощью корреляционного и регрессионного методов [2,4].

Результаты и обсуждение

Визуальный мониторинг заживления раны показал, что регенерация эпителия, обрастание шерстью активнее отмечались в группе с внутривенной инъекцией комплекса, чем в группе с чистым ожогом.

Результаты (табл.1) по выживаемости и средней продолжительности жизни крыс в 3 группах показали, что в группе крыс с введенным комплексом показатели значительно лучше (100%), чем у животных только с ожогами. Мы получили идентичную картину (в случае введения соединения) этих показателей с интактными животными.

Кривая динамики выживаемости в случае чистого ожога описана логарифмическим регрессионным уравнением: $y=109,93-39,72\lg(x)$, где y – выживаемость, x – дни экспериментов. Полученное уравнение дает возможность прогнозировать исход в более отдаленных сроках, используя метод аппроксимации. Данные по выживаемости свидетельствуют о значительном благотворном влиянии соединения на ожоговое поражение.

Таблица 1

Выживаемость и средняя продолжительность жизни крыс

Группа	Выживаемость в %	Средняя продолжительность жизни в сутках
Интактные животные	100	30
Чистый ожог	57	20,57
Ожог+инъекция	100	30

Гематологические показатели анализировались в динамике в течение всего срока эксперимента. Как видно из результатов, которые приведены в табл. 2, если чистый ожог вызывает существенное повышение количества лейкоцитов в крови животных до конца исследований, то в группе с инъекцией соединения наблюдается умеренный лейкоцитоз, который завершается нормализацией этого показателя к концу исследований.

На 30-е сутки отмечается достоверное отличие уровня лейкоцитов в группах чистого ожога и с инъекцией комплекса, что свидетельствует о благотворном влиянии комплекса $C_{16}H_{14}CuN_8O_4$ на ожоговую травму. Согласно литературным источникам, ожоги вызывают повышение свертываемости и вязкости крови, что подтверждают экспериментальные данные, полученные нами. Чистый ожог 30% поверхности привел к достоверному сокращению времени свертываемости (только к 30-м суткам отмечена нормализация этого показателя), а в случае применения комплекса время свертываемости крови этой группы сопоставимо с нормальными значениями (у интактной группы), что также говорит об ослаблении влияния факторов ожога с самого начала эксперимента.

Ожоговая травма, приводящая к угнетению гемопоэза, является причиной выраженной эритропении и анемии. Согласно табл. 2, на 7-е сутки исследования в группе чистого ожога наблюдалось значительное понижение уровня эритроцитов, в отличие от группы с введенным комплексом, что также указывает на благотворное воздействие комплекса. Наблюдалось также достоверное повышение уровня гематокрита в группе с чистым ожогом, в отличие от уровня гематокрита в группе с применением комплекса $C_{16}H_{14}CuN_8O_4$, который незначительно отличался от нормальных значений, что также указывает на смягчение действия ожога.

Таблица 2

Показатели крови у крыс при чистом ожоге и инъекции $C_{16}H_{14}CuN_8O_4$

Показатели	Сутки	Чистый ожог (контрольная группа)	Ожог+инъекция
ВСК (норма: 363,0± 23,03 сек)	3	(*) 264,0±12,88	372,2±16,96 *
	7	(*) 215,0±14,32	314,4±23,49 *
	14	(*) 225,6±13,09	(*) 296,0±13,56 *
	21	(*) 277,8±15,77	(*) 301,4±14,99
	30	330,0±18,44	357,0±23,75
Лейкоциты (норма: 8,6± 0,68 x10 ⁹ /л)	3	(*) 14,72±0,81	(*) 11,64±1,05 *
	7	(*) 16,92±0,618	(*) 13,24±1,22 *
	14	(*) 11,320±0,89	(*) 12,4±0,75
	21	(*) 13,64±0,67	(*) 11,28±0,73 *
	30	(*) 15,96±0,46	8,12±1,31 *
Тромбоциты (норма: 522000,0± 10560,0 Nμl)	3	(*) 627000,0±10793,52	492000,0±17930,4 *
	7	(*) 681400,0±62572,38	(*) 471000±19455,08 *
	14	609000,0±52115,26	(*) 431000±24969,98 *
	21	590000,0±37524,98	522000±20832,67
	30	(*) 571000,0±22934,69	589000,0±48228,62
Эритроциты (норма: 6,2± 0,35 x10 ¹² /л)	3	5,92±0,13	(*) 5,08±0,33 *
	7	(*) 3,13±0,1	5,89±0,82 *
	14	6,56±0,18	5,38±0,27 *
	21	6,47±0,10	(*) 4,68±0,2 6*
	30	6,38±1,9	(*) 5,35±0,19
Гемоглобин (норма: 158,0± 14,6 г/л)	3	134,6±6,06	131,0±5,76
	7	136,5±5,5	131,5±2,77
	14	163,3±10,13	170,0±16,15
	21	162,3±5,95	147,9±4,02 *
	30	161,3±1,76	158,76±4,14
Гематокрит (норма: 37,2±1,75 %)	3	(*) 47,6±1,4	43,5±3,53
	7	(*) 49,1±0,91	35,3±1,95 *
	14	(*) 47,3±1,11	34,68±1,23 *
	21	(*) 48,3±1,18	39,54±3,92 *
	30	(*) 44,5±1,71	(*) 43,1±1,96

(*) достоверные отличия между группами норма и ожог, ожог+комплекс;

* достоверные отличия при сравнении групп ожог и ожог+комплекс

В результате гематологических исследований было получено, что соединение $C_{16}H_{14}CuN_8O_4$, обладает способностью предотвратить или ослабить действие глубоких ожогов на организм животных, что дает возможность продолжить исследования свойств и биологической активности этого комплекса как перспективного и эффективного соединения.

Поступила 21.04.22

Արյան ցուցանիշների փոփոխությունները այրվածքի դեպքում $C_{16}H_{14}CuN_8O_4$ պղնձի օրգանական համալիրը կիրառելուց հետո

**Ա.Գ. Կարապետյան, Կ. Սանտինի, Մ. Պելլեի, Վ.Ս. Գրիգորյան,
Ա.Ս. Դավաթյան, Ժ.Հ. Պետրոսյան**

Այրվածքային վնասվածքներն արյունաբանական ցուցանիշների խոր փոփոխություններ են առաջացնում: Նման փոփոխությունների ծանրությունը և խանգարումների զարգացման արագությունը կախված են վնասվածքների քանակական ցուցանիշներից (տարածք, աստիճան):

Ժամանակակից բժշկության ամենահրատապ խնդիրներից են այրվածքային վնասվածքները բուժելու նոր արդյունավետ միջոցների որոնումն ու մշակումը: Նման պատրաստուկները պետք է արդյունավետ լինեն, չառաջացնեն ընդգծված անբարենպաստ ռեակցիաներ, գործեն արագ և երկար ժամանակ և լինեն ոչ թունավոր: Այրվածքների ժամանակ հյուսվածքների բուժման համար օգտագործվում են հակաբորբոքային, ցավազրկող և վերականգնող հատկություններ ունեցող դեղամիջոցներ: Այս ոլորտում առանձնահատուկ հետաքրքրություն են ներկայացնում պղնձի վրա հիմնված մետաղ-օրգանական համալիրները:

Պղնձի կենսագեն դերը արյունաստեղծման գործընթացներին մասնակցելն է: Մետաղը չեզոքացնում է միկրոօրգանիզմների տոքսինները, երկարաձգում է հակաբակտերիալ դեղամիջոցների ազդեցությունը և նվազեցնում բորբոքային ռեակցիաները:

Պղնձի սուլֆատի օգտագործումը նպաստում է մաշկի ծածկույթների այրվածքային վերքերի արագ ապաքինմանը: Նման համալիրներն ունեն ցածր թունաբանական հատկանիշներ:

Հետազոտության նպատակն է բացահայտել այրվածքների վրա $C_{16}H_{14}CuN_8O_4$ պղնձի համալիրի հնարավոր դրական ազդեցությունը:

Արյունաբանական ուսումնասիրությունների և ապրելունակության մոնիթորինգի (մշտադիտարկման) արդյունքում պարզվել է, որ $C_{16}H_{14}CuN_8O_4$ միացությունն ունի կենդանիների մարմնի վրա խոր այրվածքների ազդեցությունը կանխելու կամ նվազեցնելու հատկություն: Այդ եզրակացությունը հաստատվել է նաև ապրելունակության տվյալների միջոցով (100% «այրվածք + ներարկում» դեպքում):

Changes in Blood Indicators When Using Copper-Organic Complex $C_{16}H_{14}CuN_8O_4$ After Burn

A. G. Karapetyan, C. Santini, M. Pelley, V. S. Grigoryan, A. M. Dallakyan, Zh. H. Petrosyan

Burn injuries cause profound changes in hematological parameters. The severity of such changes and the speed of development of disorders depend on the quantitative parameters of injuries (area, degree).

One of the most urgent problems of modern medicine is the search and development of new effective means of healing burn injuries. Such preparations must be effective, should not cause pronounced adverse reactions, act quickly and for a long time, and must be non-toxic. Medicines with anti-inflammatory, pain-relieving and restorative properties are used for the treatment of tissues in burns. In this field, metal-organic complexes based on copper are of particular interest.

The biogenic role of copper is to participate in the processes of hematopoiesis. The metal neutralizes the toxins of microorganisms, prolongs the action of antibacterial drugs, and reduces inflammatory reactions.

The use of copper sulfate promotes rapid healing of the skin coverings of burn wounds. Such complexes have low toxicity.

The aim of the study was to identify a possible positive effect on burns of the copper complex: $C_{16}H_{14}CuN_8O_4$.

As a result of hematological studies and monitoring of survival, it was found that the compound $C_{16}H_{14}CuN_8O_4$ has the ability to prevent or reduce the effect of deep burns on the body of animals. The findings were confirmed by survival data (100% after burn + injection).

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. Боровиков В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA. М., Телеком, 2013, 288 с., ISBN 978-5-9912-0326-5.
3. Булюян 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.
4. Вуколов Э.А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов Statistica и Excel, М., Форум-Инфра-М, 2004.
5. 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.
6. Зиновьев Е.В. и др. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости, 2006, 3, с.73-74.
7. Кароматов И.Д. Медь и его значение в медицине. Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина», 2017, 11.

8. *Логинов Л.П., Смирнов С.В., Хватов В.Б. и др.* Гемотрансфузии у обожженных в процессе восстановления кожного покрова. Сб. науч. тр. II съезда комбустиологов России, М., 2008, с.108–109.
9. *Муразян Р.И., Илюхин А.В.* О деструкции эритроцитов при обширных ожогах. Клиническая медицина, 1971, 6, с. 44–49.
10. *Родимин Е.М.* Лечение медью и благородными металлами, НОУ СТЦ «Университетский», М., 2009, ISBN 978-5-9900135-7-5.
11. *Саксонов П.П., Шапков В.С., Сергеев П.В.* Радиационная фармакология. М., 1976.
12. *Слесаренко С.В.* Анемия при ожоговой болезни и возможности ее коррекции. Вестник хирургии им. И.И. Грекова, 1997, т.156, 4, с. 37–41.
13. *Шут В.Н., Мозжаров С.Е., Янченко В.В.* Физические и антибактериальные свойства ультрадисперсных порошков меди. Вестник Витебского государственного технологического университета, 2016, 2(31), с.97-105.
14. *Barralet J., Gbureck U., Habibovic P., Vorndran .., Gererd C. and Doillon J.* Tissue Eng, Part A, 2009, 15, 1601-1609.
15. *Narayanan G., Bharathidevi S. R., Vuyyuru H., Muthuvel B. and Konerirajapuram Natrajan S.* PLoS One, 2013, 8, e71982.
16. *Poghosyan 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.

ՀՏԴ 615.22

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.3-89

Նիկոտինոլ L- պրոլինի հակահիպոքսանտային ազդեցության ուսումնասիրությունը

Ի. Հ. Աղամալյան

*Մ.Հերացու անվան ԵՊԲՀ, ֆարմակոլոգիայի ամբիոն
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

Բանալի բառեր. նիկոտինոլ L-պրոլին, նատրիումի նիտրիտ, նատրիումի
նիտրոպրուսիդ, նոթոբարիկ հիպոքսիա

Ուղեղային արյան շրջանառության խանգարումները շտկող և կանխող դեղերի կարևորագույն հատկություններից է դրանց հակահիպոքսանտային ազդեցությունը, քանի որ թթվածնի անբավարարությունը մակաձուլ է ուղեղի իշեմիկ կասկադը և դրանից բխող բազմաթիվ ախտակենսաքիմիական փոփոխությունները [5,17]:

Պարզաբանված է, որ ուղեղանոթային ակտիվությամբ օժտված դեղերից շատերը, որոնք ցուցաբերել են բավական բարձր արդյունավետություն կլինիկայում, օժտված են հակահիպոքսանտային ազդեցությամբ: Հատկապես մեծ ուշադրության են արժանացել այս առումով ԳԱԿԹ-երգիկ միացությունները, դրա կառուցվածքային նմանակները, ինչպես նաև էնդոգեն մետաբոլիտները [4]: Նման միացություններն ունեն մի շարք առավելություններ, ինչպիսիք են թիրախների նկատմամբ բարձր ընտրողականությունը, դեղ-դեղ փոխազդեցության ցածր հավանականությունը, հյուսվածքներում կուտակվելու ցածր պոտենցիալը, արյունուղեղային պատնեշով հեշտությամբ անցնելու ունակությունը, էնդոգեն ֆերմենտների ազդեցությամբ կենսաձևափոխվելու արդյունքում՝ ոչ տոքսիկ արգասիքների առաջացումը:

Այսպես, ցույց է տրված, որ պիրացետամը՝ հեմիկ, բջջատոքսիկ և նոթոբարիկ հիպոքսիա՝ հիպերկապնիայով, թթվածնաքաղցի մոդելներում ցուցաբերում է հակահիպոքսանտային ակտիվություն՝ ավելացնելով ապրելիության պահուստային ժամանակը [2]: Նման ազդեցությամբ են օժտված նաև ԳԱԿԹ-ի այնպիսի ածանցյալներ, ինչպիսիք են ֆենիբուրը, նատրիումի օքսիբուրոբատը, բակլոֆենը, ամինոլոնը, պանտոգամը և այլն [4]: Հակահիպոքսանտային և նյարդապաշտպան

ակտիվությամբ աչքի են ընկնում նաև ԳԱԿԹ-երգիկ կարճ պեպտիդները, ներառյալ նոոպեպտը և պիկամիլոնը [8,9,12]:

Բերված փաստերը հիմք հանդիսացան ուսումնասիրելու մեր կողմից նախկինում բացահայտված [10] և փորձարարական տվյալներով ապացուցված, ուղեղանոթային ակտիվությամբ օժտված՝ նիկոտինոիլ L-պրոլինի (NP) հակահիպոքսանտային ազդեցությունը:

Մեր կողմից իրականացված հետազոտությունները ցույց են տվել, որ NP-ն՝ 10մգ/ կգ դեղաչափով, ն/ո ներմուծման պայմաններում նպաստում է ուղեղային արյան շրջանառության խթանմանը, ուղեղի սուր իշեմիայի դեպքում՝ մակաձված ձախ ընդհանուր քնային զարկերակի կապմամբ: Հատկանշական է, որ NP-ի՝ ուղեղի արյան մատակարարումը բարելավելու հատկությունն արտահայտվում է նաև սակավաշարժության պայմաններում, որն այսօր ուղեղային արյան շրջանառության խանգարման կարևոր ռիսկի գործոն է [3]: Այսպես, 15 օր շարժողական սահմանափակման մեջ գտնվող առնետներին 10մգ/կգ դեղաչափով NP-ի ն/ո ներարկումը նպաստում է հիպոկլինեզիայով պայմանավորված խախտված ուղեղային արյան շրջանառության բարելավմանը՝ կանխելով ուղեղային հյուսվածքի քրոնիկ իշեմիզացմանը բնորոշ խանգարումների զարգացումը [11]:

Վերը բերվածը հիմք հանդիսացավ NP-ի հակահիպոքսանտային հատկության ուսումնասիրության համար, վերջինիս՝ ուղեղանոթային ազդեցության հնարավոր մեխանիզմների բացահայտման նպատակով:

Բերված հոդվածում հետազոտվել է NP-ի հակահիպոքսանտային ազդեցությունը նորմոբարիկ, բջջատոքսիկ և հեմիկ թթվածնաքաղցի մոդելներում [6, 7]:

Նյութը և մեթոդները

Փորձերը կատարվել են 20-22գ զանգվածով անցեղ արու մկների վրա: Կենդանիները պահվել են ստանդարտ վիվարիումի պայմաններում՝ ազատ հասանելիությամբ սննդին և ջրին, PHS կենդանիների պահման ուղեցույցի պահանջների համաձայն [19], հաստատված ԵՊԲՀ էթիկայի կոմիտեի կողմից:

NP-ի հակահիպոքսիկ ազդեցությունը գնահատվել է թթվածնաքաղցի հետևյալ մոդելներում [6]՝

1. **սուր հիպերկապնիկ նորմոբարիկ թթվածնաքաղցի**, որի պայմաններում փորձարարական կենդանիները տեղադրվել են հերմետիկ փակվող 250 մլ ծավալով տարածության մեջ՝ յուրաքանչյուրում երկուական, և որոշվել է ապրելիության ժամանակը:

2. **Հեմիկ թթվածնաքաղցի**, որի պայմաններում փորձարարական կենդանիներին ներարկվել է ն/ո նատրիումի նիտրիտ՝ յուրաքանչյուրին 300 մգ/կգ դեղաչափով, և ֆիքսվել է ապրելիության ժամանակը:

3. **Բջջատոքսիկ թթվածնաքաղցի**, որի պայմաններում փորձարարական կենդանիներին ենթամաշկային ներարկվել է նատրիումի նիտրոպրուսիդ՝ յուրաքանչյուրին 20մգ/կգ դեղաչափով, և ֆիքսվել է ապրելիության ժամանակը:

Թթվածնաքաղցի՝ վերը նկարագրված բոլոր մոդելներում կենդանիները բաժանվել են երկու խմբի՝ ստուգիչ և փորձարարական: Փորձարարական խմբի կենդանիներին փորձից 70 րոպե առաջ՝ մինչև հիպոքսանտի ներարկումը, ն/ո ներարկվել է ֆիզիոլոգիական լուծույթում լուծված 10 մգ/կգ դեղաչափով NP: Ստուգիչ խմբի փորձակենդանիներին թթվածնաքաղցի բոլոր մոդելներում ներարկվել է համարժեք ծավալով 0,9% նատրիումի քլորիդի լուծույթում լուծված հիպոքսանտը:

Ստացված տվյալների վիճակագրական վերլուծությունը կատարվել է տարբեր խմբերում գրանցված արժեքների միջխմբային համեմատական վերլուծությամբ ANOVA և հաջորդիվ նաև Bonferroni թեստերով: Արդյունքների հավաստիությունը գնահատվել է ըստ Ստյուդենտի t -չափանիշի: Վիճակագրական հավաստիությունն ընդունվել է ($p < 0.05$) միջակայքում:

Արդյունքները և քննարկումը

NP-ի՝ հակահիպոքսանտային ազդեցության գնահատման նպատակով կատարված հետազոտությունները վկայում են, որ ուսումնասիրվող միացությունը՝ 10մգ/կգ դեղաչափով, կիրառված թթվածնաքաղցի մոդելներից (հեմիկ, բջջատոքսիկ և նոբոբարիկ), հեմիկ հիպոքսիայի պայմաններում բարելավում է ապրելիության ցուցանիշները:

Այսպես, ինչպես վկայում են աղյուսակում բերված տվյալները, նատրիումի նիտրոպրուսիդի ն/ո 300մգ/կգ ներարկումից հետո մկների ապրելիությունը կազմում է $19,4 \pm 2,4$ ր, իսկ 10մգ/կգ NP ստացած կենդանիների մոտ՝ հետազոտվող պրեպարատի ներարկումից 70 րոպե հետո նատրիումի նիտրոպրուսիդի ներարկումը, ուղեկցվել է ապրելիության ժամանակի նվազումով՝ մոտ 22,6% ով, կազմելով $15,0 \pm 2,4$ ր:

Նորմոբարիկ հիպոքսիայի պայմաններում NP-ի կիրառումը, ինչպես ցույց տվեցին կատարված փորձերը, չի ուղեկցվել ապրելիության ժամանակի փոփոխություններով:

Աղյուսակ

Մկների ապրելիության ժամանակը հեմիկ, բջջատոքսիկ և նորմոբարիկ հիպոքսիայի մոդելներում (n=60)

Թթվածնաքաղ- ցի տեսակը	Պատրաստուկ/դեղա- չափ	Ապրելիու- թյան ժամանակ (րոպե)	Ապրելիության ժամանակի փոփոխություն (%)
Նորմոբարիկ թթվածնաքաղց՝ հիպերկապ- նիայով	0,9% նատրիումի քլորիդի լուծույթ	15,8±1,1	
	NP 10 մգ/կգ	15,6±0,7	1,29
Հեմիկ թթվածնաքաղց	Նատրիումի նիտրիտ 300 մգ/կգ	37,5±2,7	
	NP 10 մգ/կգ + Նատրիումի նիտրիտ 300 մգ/կգ	48,2*±8,6	28,53
Բջջատոքսիկ թթվածնաքաղց	Նատրիումի նիտրոպրուսիդ 20 մգ/կգ	19,4±2,4	
	NP 10 մգ/կգ + Նատրիումի նիտրոպրուսիդ 20 մգ/կգ	15,0**±2,4	-22,6

*p<0.05 հեմիկ հիպոքսիայի ստուգիչ խմբի համեմատ

**p<0.05 բջջատոքսիկ հիպոքսիայի ստուգիչ խմբի համեմատ

Միանգամայն այլ պատկեր է նկատվում, երբ NP-ն՝ 10մգ/կգ դեղաչափով, ներարկվում է մկներին՝ նատրիումի նիտրիտի ներմուծումից 70 րոպե առաջ:

Այսպես, եթե ապրելիության ժամանակը միայն նատրիումի նիտրիտ ստացած կենդանիների մոտ կազմել է 37,5±2,7ր, ապա NP-ի ներարկումից 70 րոպե հետո նատրիումի նիտրիտի ներարկումն ուղեկցվել է պահուստային ժամանակի մեծացումով՝ 28,53%-ով, կազմելով 48,2±8,6ր:

Այսպիսով, ուսումնասիրվել է 10մգ/կգ դեղաչափով NP-ի հակահիպոքսանտային ազդեցությունը: Ուսումնասիրության համար ընտրվել է պատրաստուկի 10մգ/կգ դեղաչափը ներարկումից 70 րոպե հետո: Ուսումնասիրվող կառուցվածքի ընտրված դեղաչափը և ազդեցության ժամանակահատվածը հիմնավորված էին մեր՝ նախկինում կատարված հետազոտությունների տվյալների արդյունքների [1] հիման վրա, համաձայն որի՝ NP-ն նշված պայմաններում և ժամանակահատվածում խթանում է ուղեղային արյան շրջանառությունը՝ առանց որևէ էական ազդեցության համակարգային զարկերակային ճնշման վրա:

Ինչպես վկայեցին նկարագրված պայմաններում անցկացված հետազոտությունները, NP-ն ցուցաբերում է արտահայտված հակահիպոքսանտային ազդեցություն հեմիկ թթվածնաքաղցի մոդելում, որը գրեթե համարժեք է հակահիպոքսանտային ազդեցության էտալոն պիրացետամին, որի արժեքը, ըստ գրականության տվյալների, նույն մոդելում կազմում է 26,6 % [2]:

NP-ի՝ հակահիպոքսանտային ազդեցությունը մեր իրականացրած փորձերում չարձանագրվեց թթվածնաքաղցի՝ նորմոբարիկ հիպերկապնիկ մոդելում:

Ինչ վերաբերում է բջջատոքսիկ հիպոքսիայի մոդելին, ապա այս պայմաններում, NP-ն՝ հակառակը, անգամ նվազեցնում է ապրելիության ժամանակը:

NP-ի՝ հակահիպոքսիկ ազդեցության ուսումնասիրության արդյունքում ստացված նման տարաբնույթ ուղղվածության տվյալները կարելի է մեկնաբանել նատրիումի նիտրիտի և նիտրոպրուսիդի՝ հիպոքսիա առաջացնող մեխանիզմներով [7]:

Ինչպես հայտնի է, նատրիումի նիտրոպրուսիդով մակաձված բջջատոքսիկ թթվածնաքաղցի զարգացման գործընթացում մեծ կարևորություն ունի այդ միացության կողմից ի հայտ եկող թթվահիմնային հավասարակշռության խախտումը [13, 16], իսկ NP-ն, հանդիսանալով դիպեպտիդ և ցուցաբերելով թույլ թթվային հատկություններ, հավանաբար խորացնում է հիպոքսիայի պայմաններում զարգացող ացիդոցը՝ կրճատելով ապրելիության ժամանակը:

NP-ի ցուցաբերած հակահիպոքսանտային ազդեցությունը նատրիումի նիտրիտով մակաձված թթվածնաքաղցի մոդելում կարելի է բացատրել այս պայմաններում մեթեմոգլոբինեմիան [18] ընկճելու ունակությամբ: Նման ենթադրությունը հիմնվում է այն փաստի վրա, որ նիկոտինաթթվի մնացորդ պարունակող միացություններն ունակ են փոխելու մեթեմոգլոբին ռեդուկտազի ակտիվությունը, որի կոֆեր-

մենտն է NADPH-ը, և նպաստելու մեթիլմոնոգլոբինից հեմոգլոբինի վերականգնման գործընթացը [14, 15]:

Հնդունված է 08.04.22

Исследование антигипоксического действия никотиноил L-пролина

И. Г. Агамалян

Исследовано влияние никотиноил L-пролина на выживаемость животных в различных экспериментальных моделях гипоксии.

Показано, что никотиноил L-пролин в дозе 10 мг/кг в условиях гемической модели гипоксии, вызванной нитритом натрия, проявляет антигипоксическое действие, способствуя увеличению времени выживаемости мышей на 28,53%.

Investigation of Antihypoxic Activity of Nikotinoil L-Proline

I. H. Aghamalyan

The influence of nicotinoil L-proline on the survival rate of animals in various experimental models of hypoxia was studied.

It was shown that nicotinoil L-proline at a dose of 10 mg/kg under the conditions of a hemic model of hypoxia caused by sodium nitrite exhibits an antihypoxic effect contributing to an increase in the survival time of mice by 28.53%.

Գրականություն

1. Агамалян И. Г., Карамян С. Т., Баласанян М. Г. Синтез и цереброваскулярная активность никотиноил L-пролина, Хим.-фарм. журнал, 2022, т. 56, 2, с. 17-20.
2. Азаматов А. А., Исследование антигипоксической активности липосомальной формы субстанции экдистента, полученной в условиях ультразвуковой обработки, Медико-биологические науки: фармакология, клиническая фармакология, Узбекистан, Ташкент, 2020, 6 (68).
3. Аюбян В. П. Гипокинезия и мозговой кровоток, М., 1999, с. 120 – 151.
4. Волотова Е. В., Куркин Д. В., Литвинов А. А., Бакулин Д. А., Озеров А. А., Исследование церебропротекторной и противогипоксической активности производных Г-окси- и Г-аминомасляных кислот, Сибирский мед.журнал, 2012, 4.
5. Евсеева М. А., Евсеев А. В., Правдивцев В. А., Шабанов П. Д., Механизмы развития острой гипоксии и пути ее фармакологической коррекции. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии, 2008, т. 6,1, с. 3-25.
6. Каркищенко Н.Н. Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств. М., 2017.
7. Лукьянова Л. Д. Молекулярные механизмы тканевой гипоксии и адаптация организма, Физиол. журнал, 2003, т. 49, с.3.

8. *Островская Р. У., Гудашева Т. А., Воронина Т. А.*, Эксперим и клин. фармакол, 2002, т. 65, 5, с. 66–72.
9. *Силкина И. В., Ганьшина Т. С., Середин С. Б., Мирзоян Р. С.*, Эксперим. и клин. фармакол, 2005, т. 68, 1, с. 20–24.
10. AR Patent No.3372 A; 2020, AM 20190142.
11. *Aghamalyan I. H.*, Drug development from design to customer, Medicine science and education, 2019, No.28, p. 102.
12. *Bashuna N. Z., Doroshenko E. M., Radutaa E. F., Balasha Zh. I., Kanunnikovaa N. P., Golubovichb V. P., Moiseenokc A. G.*, The effect of the lycyl–Proline dipeptide on the metabolism of neuroactive amino acids and indices of energy turnover in the neocortex of rats after experimental brain ischemia neurochemical journal, 2013, vol. 7, No. 1, pp. 39–44.
13. *Belani K. G., Singh H., Beebe D. S., George P., Patterson S. E., Nagasawa H. T., Vince R.*, Cyanide Toxicity in Juvenile Pigs and Its Reversal by a New Prodrug, Sulfanegen Sodium, Anaesthesia & Analgesia, 2012, vol. 114, № 5.
14. *Cruz M. D., Joshua G., Merker S. H., Vearrier D.*, Survival after severe methemoglobinemia secondary to sodium nitrate ingestion, 2018, vol. 2, No.1, 21–23.
15. *Hottinger D. G., Beebe D. S., Kozhimannil T., Prielipp R. C., Belani K. G.* Sodium nitroprusside in 2014, A clinical concepts review, Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology, 2014, vol 30, No.4.
16. *Kuriakose, D., Xiao, Z.* Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(20), 7609.
17. *Mudan A., Repplinger D., Lebin J., Lewis J., Vohra R., Smollin C.*, Severe methemoglobinemia and death from intentional sodium nitrite ingestions, The Journal of Emergency Medicine, 2020, vol.15, No.4, pp. 1–4.
18. National Research Council Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Washington DC: The National Academies Press (US), 2011.
19. *Gasperi V., Sibilano M., Savini I., Catani M.V.*, Niacin in the Central Nervous System: An Update of Biological Aspects and Clinical Applications, International Journal of Molecular Sciences, 2019, vol.20, 974.

Վիրահատական բուժման դերը մետաստատիկ կոլոռեկտալ քաղցկեղով հիվանդների շրջանում

Ս.Գ. Բարդախյան

*Առողջապահության նախարարության պրոֆ. Յոյանի անվ.
արյունաբանական կենտրոն,
0014, Երևան, Ներսիսյան փ., 7*

Բանալի բառեր. կոլոռեկտալ քաղցկեղ, մետաստատիկ կոլոռեկտալ քաղցկեղ, վիրահատական բուժում

Ներածություն

Կոլոռեկտալ քաղցկեղը (ԿՌՔ) աշխարհում ամենահաճախ հանդիպող ուռուցքներից մեկն է: Յուրաքանչյուր տարի գրանցվում է ԿՌՔ-ով հիվանդացության 1,5-2,0 միլիոն նոր դեպք [18]: Այդ դեպքերի մոտ 30%-ը ախտորոշվում է 4-րդ՝ մետաստատիկ փուլում, երբ առկա է ուռուցքի տարածում դեպի հեռակա օրգաններ [12,18]:

Եթե 1-3-րդ փուլերում ԿՌՔ-ով հիվանդների բուժման հիմնական մեթոդը վիրահատությունն է, ապա 4-րդ փուլում վիրահատական բուժման դերը շատ ավելի փոքր է: Այս փուլում վիրահատությունը հաճախ կրում է պալիատիվ բնույթ և կիրառվում է աղիքային անանցանելիության, աղիքի թափաժակման կամ արյունահոսության դեպքում: Սակայն երբեմն, երբ ուռուցքի մետաստատիկ տարածումը կրում է սահմանափակ բնույթ, վիրահատությունը կարող է կիրառվել նաև բուժական նպատակներով [4,5]:

Վերջին տարիներին կուտակվում են տվյալներ մետաստատիկ ԿՌՔ-ով (ՄԿՌՔ) հիվանդների շրջանում վիրահատական բուժման առավել մեծ դերի վերաբերյալ [15]:

Վիրահատական բուժումը հաճախ կիրառվում է այն դեպքերում, երբ առկա է ուռուցքի մետաստատիկ տարածում դեպի որևէ մեկ օրգան՝ առավել հաճախ լյարդ, երբեմն թոքեր: Ներկայումս հաճախակի վիրահատական բուժմանն օգնության են գալիս տեղային բուժման այլ մեթոդներ՝ ռադիոհաճախական աբլյացիա, քեմո, ռադիոէմբոլիզացիա և այլն [15-17]:

Այս հոդվածում մենք ներկայացրել ենք ՀՀ երկու ուռուցքա-

բանական կենտրոններում ՄԿՌՔ-ով հիվանդների բուժման տվյալները՝ առավելապես կենտրոնանալով վիրահատական բուժման դերի վրա:

Նյութը և մեթոդները

Այս ռետրոսպեկտիվ հետազոտության մեջ ընդգրկվել են 01.01.2010թ.-ից մինչև 01.07.2018թ.-ը Ֆանարջյանի անվան ուռուցքաբանության ազգային կենտրոնում (ՈւԱԿ) և Երևանի պետական բժշկական համալսարանի «Մուրացան» համալսարանական հիվանդանոցի քիմիաթերապիայի բաժնում ՄԿՌՔ ախտորոշմամբ բուժում ստացած հիվանդները: Հիվանդների անձնագրային, անթրոպոմետրիկ, կլինիկապարզողիկ և բուժման մասին տվյալները վերցվել են հիվանդության պատմագրերից: Հսկողության մասին տվյալները ստացվել են դիսպանսեր հսկողության քարտերից: Հսկողության մասին բավարար տվյալներ չունեցող հիվանդներից հեռախոսազանգով ճշտվել է նրանց առողջական վիճակը 10.01.2020թ. դրությամբ:

Հետազոտության մեջ ընդգրկված հիվանդները ենթարկվել են վիրահատական բուժման հետևյալ տեսակների. 1. *արմատական (կուրատիվ) վիրահատություն*, առաջնային ուռուցքի և բոլոր մետաստատիկ օջախների հեռացում, 2. *պալիատիվ վիրահատություն*, միայն առաջնային ուռուցքի հեռացում՝ առանց մետաստազների լիարժեք հեռացման, 3. *սիմպտոմատիկ վիրահատություն*, բեռնաթափող ստոմայի ձևավորում:

Առաջնային ուռուցքի վիրահատության տեսակներն են. ա) աջակողմյան հեմիկոլեկտոմիա՝ կույր աղիքից մինչև հաստ աղիքի լյարդային ծունկ տեղակայված ուռուցքների դեպքում, բ) միջաձիգ հաստ աղիքի ռեզեկցիա՝ միջաձիգ հաստ աղիքում տեղակայված ուռուցքների դեպքում, գ) ձախակողմյան հեմիկոլեկտոմիա՝ հաստ աղիքի փայծաղային ծնկում և վայրէջ հաստ աղիքում տեղակայված ուռուցքների դեպքում, դ) սիզմայաձև աղիքի ռեզեկցիա՝ սիզմայաձև աղիքի ուռուցքների դեպքում, ե) ուղիղ աղիքի ստորին առաջային ռեզեկցիա կամ որովայնաշեքային էքստիրպացիա՝ ուղիղ աղիքի ուռուցքների դեպքում:

Հիվանդների ընդհանուր ապրելիությունը (ԸԱ) հաշվվել է ԿՌՔ-ի ախտորոշման օրվանից մինչև ցանկացած պատճառից մահվան օրը կամ մինչև վերջին հսկողության օրը: Ապրելիության գնահատման համար կիրառվել են Լոգ-Ռանք թեստը և Կապլան-Մեյերի կորերը: Հավաստիության չափանիշ է ընդունվել $p < 0.05$: Տվյալների վիճակագրական վերլուծությունն իրականացվել է SPSS version 20.0 վիճակագրական ծրագրակազմի միջոցով:

Արդյունքները և քննարկումը

Հայտնաբերվել և վերջնական հետազոտության մեջ ներառվել է ՄԿՌՔ-ով 106 հիվանդ: Նրանց մեղիան տարիքը եղել է 58 տարեկան: Հիվանդների 54,7%-ը եղել է կին: 30,2%-ն ունեցել են աջակողմյան, 38,7%-ը՝ ձախակողմյան տեղակայման և 31,1%-ն՝ ուղիղ աղիքի քաղցկեղ: Նրանցից 44,3%-ի մոտ հեռակա մետաստազները եղել են լյարդում, 14,2%-ի մոտ՝ թոքերում, իսկ 24,5%-ի մոտ՝ տարբեր օրգաններում:

Հիվանդների դեմոգրաֆիկ և կլինիկապաթոլոգիկ տվյալները ներկայացված են աղյուսակում:

Աղյուսակ

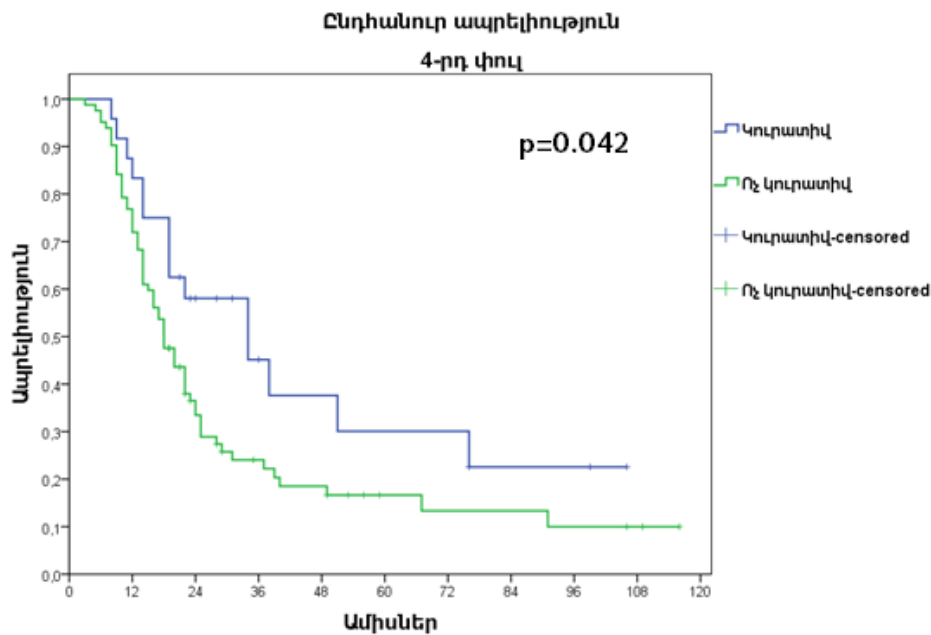
ՄԿՌՔ-ով հիվանդների դեմոգրաֆիկ և կլինիկապաթոլոգիկ տվյալները

Դեմոգրաֆիկ և կլինիկապաթոլոգիկ տվյալներ	n (106)
Ախտորոշման մեղիան տարիք (տարիներ)	58
Ախտորոշման տարիք (%)	
<50	13 (12,3%)
≥50	93 (87,7%)
Սեռ	
Տղամարդ	48 (45,3%)
Կին	58 (54,7%)
Առաջնային ուռուցքի տեղակայում	
Աջակողմյան	32 (30,2%)
Ձախակողմյան	41 (38,7%)
Ուղիղ աղիք	33 (31,1%)
Տարբերակվածության աստիճան	
Բարձր տարբերակված (G1-2)	70 (66%)
Միջին տարբերակված (G2-3)	9 (8,5%)
Ցածր տարբերակված (G3-4)	18 (17%)
Անհայտ	9 (8,5%)
Հյուսվածաբանական տեսակ	
Ադենոկարցինոմա	94 (88,7%)
Մուցինոզ ադենոկարցինոմա	6 (5,7%)
Մատանիաձև բջջային կարցինոմա	2 (1,9%)
Ադենոսկլամոզ կարցինոմա	4 (3,8%)
Վիրահատական բուժում	
Կուրատիվ վիրահատություն	24 (22,6%)
Միայն առաջնային ուռուցքի հեռացում	66 (62,3%)
Ստոմա / վիրահատական միջ. բացակայություն	16 (15,1%)

Մետաստատիկ ԿՌՔ-ով հիվանդների շրջանում 3 և 5-ամյա ապրելիության ցուցանիշները եղել են 24,4% և 17%՝ համապատաս-

խանաբար: Այս հիվանդների մեդիան ՇԱ-ն եղել է 20 ամիս (միջակայք՝ 3-116 ամիս): Ուռուցքի աջակողմյան տեղակայմամբ հիվանդների մեդիան ՇԱ-ն եղել է 17 ամիս, ձախակողմյան տեղակայմամբ հիվանդներինը՝ 22 ամիս, իսկ ուղիղ աղիքի քաղցկեղով հիվանդներինը՝ 19 ամիս: Այս հիվանդների մոտ ուռուցքի տեղակայումը ապրելիության վրա ազդող վիճակագրորեն նշանակալի պրոգնոստիկ գործոն չէ ($p>0.05$):

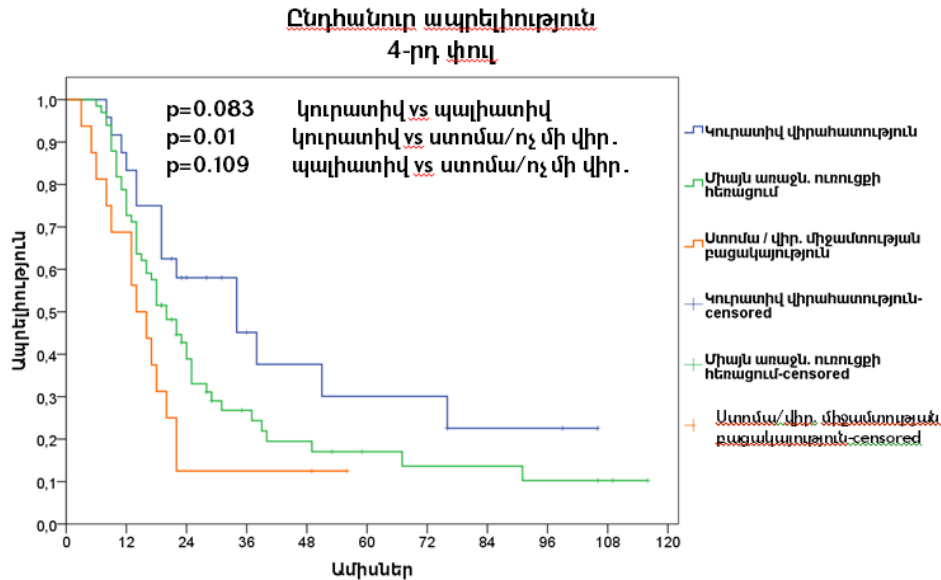
4-րդ փուլի ԿՌԲ-ով այն հիվանդները, որոնք անցել են կուրատիվ վիրահատական բուժում (առաջնային ուռուցքի և մետաստատիկ բոլոր օջախների հեռացում), (22,6%), ցուցադրել են վիճակագրորեն հավաստի ավելի բարձր ապրելիություն, քան նրանք, որոնք ենթարկվել են ոչ կուրատիվ վիրահատության (միայն առաջնային ուռուցքի հեռացում կամ բեռնաթափող ստոմայի տեղադրում) կամ ընդհանրապես չեն վիրահատվել (77,4%), (մեդիան ՇԱ՝ 34 ընդդեմ 18 ամսվա, $p=0.042$), (նկար 1):



Նկ.1. Կուրատիվ և ոչ կուրատիվ վիրահատական բուժում անցած ՄԿՌԲ-ով հիվանդների ՇԱ:

Սակայն ՄԿՌԲ-ով այն հիվանդները, որոնք ենթարկվել են միայն առաջնային ուռուցքի վիրահատության՝ առանց մետաստատիկ բոլոր օջախների հեռացման (66 հիվանդ), չեն ունեցել ՇԱ-ի բարելավում՝ համեմատած միայն բեռնաթափող ստոմա դրվածների կամ ընդհան-

քապես չվիրահատվածների հետ (16 հիվանդ), (մեդիան ՇԱ՝ 20 ընդդեմ 14 ամսվա, $p=0.109$), (նկ. 2):



Նկ. 2. ՄԿՌԲ-ով հիվանդների ՇԱ ըստ վիրահատության տեսակի:

Վերլուծություն

Ներկայումս ՄԿՌԲ-ով հիվանդների շրջանում ավելի ու ավելի մեծ կիրառում են ստանում տեղային բուժման մեթոդները, ինչպիսիք են ռադիոհաճախական աբլյացիան, ստերեոտակտիկ ճառագայթային թերապիան, քեմո- կամ ռադիոէմբոլիզացիան [3,13,14] :

Ճիշտ ընտրված հիվանդների դեպքում մետաստատիկ օջախի հեռացումը կարող է նշանակալիորեն բարելավել հիվանդների ապրելիությունը և նվազեցնել հիվանդության կրկնվելու հավանականությունը [4]: Մեր հետազոտության մեջ 4-րդ փուլի ԿՌԲ-ով այն հիվանդները, որոնք անցել են կուրատիվ վիրահատական բուժում, ցուցադրել են վիճակագրորեն հավաստի ավելի երկար մեդիան ՇԱ, քան նրանք, որոնք ենթարկվել են միայն պալիատիվ (միայն առաջնային ուռուցքի հեռացում) կամ սիմպտոմատիկ վիրահատության (ստոմայի տեղադրում), կամ ընդհանրապես չեն վիրահատվել (մեդիան ՇԱ՝ 34 ընդդեմ 18 ամսվա, $p=0.042$): Սակայն ՄԿՌԲ-ով այն հիվանդները, որոնք ենթարկվել են միայն առաջնային ուռուցքի վիրահատության՝ առանց մետաստատիկ բոլոր օջախների հեռացման, չեն ցուցադրել ՇԱ-ի բարելավում՝ համեմատած միայն սիմպտոմատիկ վիրահատություն անցածների կամ ընդհանրապես չվիրահատված-

ների հետ (մեդիան ՇԱ՝ 20 ընդդեմ 14 ամսվա, $p=0.109$): Այս արդյունքները համահունչ են վերջին ժամանակներս կատարված մի շարք հետազոտությունների հետ, որոնք ցույց են տվել, որ ՄԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ առաջնային ուռուցքի և բոլոր մետաստատիկ օջախների հեռացումը, հատկապես եթե դրանք սահմանափակված են միայն մի օրգանով, կարող է բերել ապրելիության ցուցանիշների էական բարելավման՝ 5-ամյա ՇԱ-ն հասցնելով մինչև 38% [15]: Ավելին, որոշ ռետրոսպեկտիվ հետազոտություններ և մետաստատիկ ցույց են տվել, որ լյարդի եզակի մետաստատիկ օջախների առկայությամբ ՄԿՌՔ-ով հիվանդների շրջանում այդ օջախի վիրահատական հեռացումը բերում է մինչև 71% 5-ամյա ՇԱ-ի [2,16]: Նմանատիպ է պատկերը նաև թոքերի եզակի մետաստատիկ դեպքում, որոնց վիրահատական հեռացումը հանգեցնում է մոտ 28% 3-ամյա առանց ռեցիդիվի ապրելիության և 78% 3-ամյա ՇԱ-ի [17]: Միևնույն ժամանակ ՄԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ միայն առաջնակի ուռուցքի հեռացման վերաբերյալ տվյալները հակասական են: Cirocchi և կոլեգաների՝ 1086 հիվանդ ընդգրկող մետաստատիկ ցույց չի տվել ՇԱ-ի էական բարելավում միայն առաջնային ուռուցքի ռեզեկցիայով հիվանդների մոտ՝ համեմատած առաջնային ուռուցքի վիրահատության չենթարկված հիվանդների հետ [7]: Մինչդեռ Clancy և կոլեգաները Annals of surgical oncology-ում տպագրված մետաստատիկ ցույց են տվել, որ նույնիսկ միայն առաջնային ուռուցքի ռեզեկցիան բերել է 6.4 ամսով ավելի բարձր միջին ապրելիության՝ վիրահատության չենթարկված ՄԿՌՔ-ով հիվանդների համեմատ [1,8]:

Մեր հետազոտած ՄԿՌՔ-ով հիվանդների խմբում մեդիան ՇԱ-ն եղել է 20 ամիս: Դա շատ ավելի պակաս է, համեմատած զարգացած երկրների տվյալների հետ, որտեղ այս հիվանդների մեդիան ՇԱ-ն այժմ գերազանցում է 30 ամիսը [6,9-11]: Դրա հավանական պատճառներից կարող է լինել ոչ միայն նոր թիրախային և իմունաթերապևտիկ դեղերի վատ հասանելիությունը, այլև ՀՀ-ում մի շարք նորարարական բուժման մեթոդների, ինչպիսիք են քեմո կամ ռադիոէմբոլիզացիան, ռադիոհաճախական աբլյացիան, ներորովայնային քիմիաթերապիան, բացակայությունը կամ ցածր հասանելիությունը [4]:

Ընդունված է 07.04.22

Роль хирургического лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком

С.Г. Бардахчян

Колоректальный рак (КРР) является третьим по распространенности раком в мире. Около 30% всех больных диагностируются на четвертой стадии. В то время как операция является основным методом лечения больных с неметастатическим КРР, роль ее у метастатических больных менее значима.

Тем не менее, несколько недавних исследований показали, что полное хирургическое удаление первичной опухоли и всех метастатических очагов может значительно улучшить выживаемость в тщательно отобранных случаях.

Наше исследование показало, что на IV стадии КРР те пациенты, которым была проведена лечебная операция (резекция первичной опухоли и всех метастатических очагов) (22,6%), имели значительно лучшие результаты выживаемости, по сравнению с теми, кому провели только паллиативную операцию (резекция только первичной опухоли или колостомы) или не провели вовсе (77,4%) (общая выживаемость 34 против 18 месяцев; $p=0,042$).

The Role of Surgery in Metastatic Colorectal Cancer Patients

S.G. Bardakhchyan

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer in the world. About 30% of all CRC cases are diagnosed in metastatic stage. While surgery is the mainstay of treatment in non metastatic CRC, its role in metastatic cases is less significant.

Nevertheless in recent years some studies had shown that surgical treatment in mCRC patients with total resection of the both primary tumor and all metastatic lesions may significantly improve survival in carefully selected cases.

Our study showed that in stage IV CRC those patients who received curative surgery (resection of primary tumor and all metastatic lesions) (22.6%) did significantly better than those who received only palliative surgery (resection of primary tumor only or diverting ostomy) or no surgery (77.4%) (median overall survival 34 vs 18 months; $p=0.042$).

Գրականություն

1. Ahmed S., Shahid RK., Leis A. et al. Should noncurative resection of the primary tumour be performed in patients with stage IV colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Curr Oncol.*, 2013, 20(5):e420. doi:10.3747/co.20.1469
2. Aloia TA., Vauthey JN., Loyer EM. et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg.*, 2006, 141(5):460-467. doi:10.1001/ARCHSURG.141.5.460
3. Alsina J., Ghoti MA. Liver-directed therapies in colorectal cancer. *Semin Oncol.*, 2011, 38(4):561-567. doi: 10.1053/J.SEMINONCOL.2011.05.010
4. Benson AB., Al-Hawary MM., Azad N. et al. NCCN Guidelines Version 3, 2021 Colon Cancer NCCN Evidence Blocks TM Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures. Published online 2021. Accessed February 21, 2022. www.nccn.org/patents

5. Benson AB., Al-Hawary MM., Azad N. et al. NCCN Guidelines Version 2, 2021 Rectal Cancer NCCN Evidence Blocks TM Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures. Published online 2021. Accessed February 21, 2022. www.nccn.org/patents
6. Cabart M., Frenel JS., Campion L. et al. Bevacizumab Efficacy Is Influenced by Primary Tumor Resection in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer in a Retrospective Multicenter Study. *Clin Colorectal Cancer*, 2016, 15(4):e165-e174. doi:10.1016/j.clcc.2016.04.009
7. Cirocchi R., Trastulli S., Abraha I. et al. Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable stage IV colorectal cancer. *Cochrane database Syst Rev.*, 2012, (8):CD008997. doi: 10.1002/14651858.CD008997.pub2
8. Clancy C., Burke JP., Barry M. et al. A Meta-Analysis to Determine the Effect of Primary Tumor Resection for Stage IV Colorectal Cancer with Unresectable Metastases on Patient Survival. *Ann Surg Oncol.*, 2014, 21(12):3900-3908. doi: 10.1245/s10434-014-3805-4
9. De Divitiis C, Nasti G, Montano M, et al. Prognostic and predictive response factors in colorectal cancer patients: Between hope and reality. *WorldJ Gastroenterol.*, 2014, 20(41):15049-15059. doi:10.3748/wjg.v20.i41.15049
10. Grassadonia A., Di Marino P., Ficorella C. et al. Impact of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colon cancer treated with first-line chemotherapy plus anti-EGFR or anti-VEGF monoclonal antibodies: a retrospective multicenter study. *Int Publ J Cancer.*, 2019, 10(24):5926-5934. doi:10.7150/jca.34550
11. He WZ., Liao FX., Jiang C. et al. Primary Tumor Location as a Predictive Factor for First-line Bevacizumab Effectiveness in Metastatic Colorectal Cancer Patients. *Cancer*, 2017, 8(3):388-394. doi: 10.7150/jca.16804
12. Health and healthcare in Armenia. Annual Statistical Handbook 2020. <https://www.moh.am/uploads/2020TG-Arm.Pdf>. Accessed November 13, 2017. <https://www.moh.am/uploads/2020TG-arm.pdf>
13. Hur H., Ko YT., Min BS. et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am JSurg.*, 2009, 197(6):728-736. doi:10.1016/J.AMJSURG.2008.04.013
14. Johnston FM., Mavros MN., Herman JM., Pawlik TM. Local therapies for hepatic metastases. *JNatl Compr Cane Netw.*, 2013, 11(2):153-160. doi: 10.6004/JNCCN.2013.0023
15. Kanas GP., Taylor A., Primrose JN. et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol.*, 2012, 4(1):283. doi:10.2147/CLEP.S34285
16. Lee WS., Yun SH., Chun HK. et al. Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation in patients with solitary colorectal liver metastasis. *J Clin Gastroenterol.*, 2008, 42(8):945-949. doi: 10.1097/MCG.0B013E318064E752
17. Onaitis MW., Petersen RP., Haney JC. et al. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(6):1684-1688. doi:10.1016/J.ATHORACSUR.2009.03.034
18. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.*, 2019, 69(1):7-34. doi:10.3322/caac.21551

УДК 616.441-006.55-073.43

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.3-104

Оптимизация ультразвуковой и цитологической диагностики узлов щитовидной железы

**А.А. Барсегян^{1,3}, А.М. Варжапетян^{1,2}, Р.М. Кургиян¹,
А.А. Восканян^{1,3}, А.В. Арутюнян^{1,3}, Д.И. Петросян^{1,2},
А.С. Багдасарян^{1,3}**

¹ЕГМУ им. М.Гераци, кафедра общей хирургии
0025, Ереван, ул. Корюна, 2,

²МЦ «Астхик», отделение эндокринной хирургии,

³МЦ «Астхик», отделение общей хирургии
0032, Ереван, ул. Даниила Варужана, 28

Ключевые слова: эластография, тонкоигольная аспирационная биопсия, щитовидная железа

В настоящее время одной из важных и актуальнейших медико-социальных проблем являются узловые заболевания щитовидной железы. По данным разных авторов, у взрослого населения узлы в щитовидной железе определяются у 2-8% пальпаторно, а у 41-50% – ультразвуковыми методами исследования[8].

Учитывая тот факт, что 5-10% всех узлов составляет рак щитовидной железы, важнейшей задачей на этапе диагностического поиска является проведение дифференциации между доброкачественными и злокачественными узлами[8,12]. Обычное ультразвуковое исследование (УЗИ) является основным диагностическим методом, может идентифицировать и описать узлы щитовидной железы[2]. И несмотря на то, что сонографически имеется возможность выявления ряда косвенных признаков, свидетельствующих о возможном наличии злокачественного процесса в узле (гипоэхогенность, нечеткость контуров, наличие кальцинатов, повышенная васкуляризация), последнее слово в предоперационной диагностике узлов остается за заключением цитологического исследования после тонкоигольной аспирационной биопсии[3].

За последние 10-15 лет в литературе активно обсуждается возможность различных видов эластографии при диагностике рака щитовидной железы. Диагностическая ценность и точность данного метода исследования большинством авторов поставлены под сомнение, в связи с чем все международные тиреоидологические и эндокринологические ассоциации в своих рекомендациях и протоколах отказались включить эластографию в

обязательный компонент в комплексе предоперационного диагностического поиска [1, 9-11, 13].

Вот уже несколько лет в клиническую практику внедрен новый, более совершенный метод эластографии, который основан на создании акустического радиационного давления с помощью мощного ультразвукового импульса – acoustic radiation force imaging (ARFI) [4, 5].

Системы с технологией ARFI обеспечивают фокусировку радиационного импульса на различную глубину, если переключать положение фокуса импульса с высокой скоростью [7]. Это дает принципиальное преимущество перед механическим способом создания импульса. Основными преимуществами данного метода эластографии являются: высокое разрешение, минимизация артефактов, особенно связанных со скольжением в процессе создания давления, большое отношение сигнал/шум, лучший контраст эластограммы [6, 7].

Данный метод очень молод, его практическое применение в клинике только начинается. Поэтому публикаций о результатах применения эластографии сдвиговой волны при диагностике узлов щитовидной железы в клинической практике практически еще нет.

Материал и методы

Нами произведен ретроспективный и проспективный анализ клинических данных исследования и результатов лечения 122 больных в период с июня 2019г. по июнь 2020 г. Всем больным, включенным в исследование, проводилось оперативное лечение. Показаниями к операции при диагностированном на дооперационном этапе узловым коллоидным зобом явились симптомы сдавления соседних органов и косметические неудобства у пациентов.

Пациенты были разделены на 3 группы. Во всех группах результаты предположительного предоперационного диагноза сравнивали с данными заключения послеоперационного гистологического исследования препарата. Первую группу (n=36) составили больные, у которых предоперационный диагноз основывался на заключении цитологического исследования после тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ). Эластография в этой группе не была произведена. Вторая группа представлена пациентами (n=28), которые отказались от ТАБ, и операция произведена после исследования щитовидной железы методом количественной ARFI эластографии. При этом злокачественный процесс в узле предполагался при максимальной плотности узла 4,00м/сек и более. В вышеотмеченных двух группах произведен ретроспективный анализ данных. В третьей группе (n=58) произведено проспективное исследование. Больным данной группы в предоперационном периоде производилась ARFI эластография, определялись максимально плотные участки ткани узла, из которых

преимущественно прицельно производилась пункционная биопсия. УЗИ щитовидной железы в В-режиме и эластография производились сканером AcusonS2000 (Siemens, Germany).

В исследовании статистический анализ данных произведен методом расчета коэффициента корреляции Спирмена и непараметрическим анализом групп по качественному признаку при помощи анализа производных сопряженных таблиц критерия χ^2 (хи-квадрат).

Результаты и обсуждение

Считаем целесообразным начать обсуждение анализа данных применения наиболее признанного метода – ТАБ. Результаты исследования 36 пациентов первой группы представлены в табл. 1. Как видно из представленного ниже, предоперационный диагноз – фолликулярная неоплазия, которая предполагает наличие фолликулярной аденомы (13) и карциномы (2), подтверждается только у 15 пациентов. У 6 из 7 больных подтверждается диагноз папиллярного рака и у 7 из 10 – диагноз узлового коллоидного зоба. Таким образом, в первой группе диагностическая точность составила 77,8% (28/36). Полученные нами результаты подтверждаются литературными данными.

Таблица 1

Результаты первой группы исследования

ТАБ		Заключение гистологического исследования
Фолликулярная неоплазия	19	фолликулярная аденома – 13 фолликулярная карцинома – 2 фолликулярная форма папиллярной карциномы – 1 узловой коллоидный зоб – 3
Папиллярный рак	7	папиллярный рак – 6 узловой коллоидный зоб – 1
Узловой коллоидный зоб	10	узловой коллоидный зоб – 7 фолликулярная аденома – 3
Всего	36	диагностическая точность – 28(77,8%)

Однако в этой группе основная проблема возникает при дооперационном морфологическом диагнозе фолликулярных структур (фолликулярная аденома и карцинома), что снижает диагностическую специфичность ТАБ, и это приводит к поиску дополнительных приемов и методов повышения информативности данного исследования (ТАБ).

При анализе данных второй группы (табл. 2) эластографически максимальная плотность узла до 4 м/сек определена у 16 пациентов из 28. При этом больных при гистологическом исследовании послеоперацион-

ного препарата в 5 случаях выявлен папиллярный рак, в 1 – фолликулярный рак, в 2 случаях – тиреоидит Хашимото и только у 8 пациентов диагностирован узловой коллоидный зоб. В группе пациентов с эластографически максимальной плотностью узла более 4м/сек в 6 случаях гистологически выявлен дифференцированный (папиллярный и фолликулярный) рак щитовидной железы. У остальных больных диагностирован доброкачественный процесс в щитовидной железе. При этом особое внимание обращает на себя высокая эластографическая плотность в узлах при тиреоидите Хашимото. Последний факт резко снижает показатель диагностической точности эластографии, который составил 57% (16/28). Коэффициент корреляции Спирмена (ρ) в данной группе равен 0,011, а его критическое значение при числе степеней свободы(f), равном 26, составляет 0,375 и зависимость признаков статистически не значима ($p>0,05$). Полученные нами результаты в этой группе находятся на этапе бурного обсуждения в научных публикациях с предоставлением резко противоречивых результатов[2]. Вышеотмеченное является доказательством необходимости продолжения изучения возможностей методики эластографии при диагностике узловых образований щитовидной железы с применением более обширного клинического материала.

Таблица 2

Результаты второй группы исследования

Эластография		Заключение гистологического исследования
≤ 4	16	папиллярный рак – 4 фолликулярная карцинома – 1 фолликулярная форма папиллярной карциномы – 1 фолликулярная аденома – 3 узловой коллоидный зоб – 5 тиреоидит Хашимото – 2
$4 \geq$	12	папиллярный рак – 5 фолликулярная карцинома – 1 тиреоидит Хашимото – 4 узловой коллоидный зоб – 1 фолликулярная аденома – 1
Всего	28	диагностическая точность – 16(57%)

В третьей группе, как было отмечено выше, производилась эластография, под контролем которой отмечались наиболее плотные участки узла, из которых преимущественно и производилась прицельная ТАБ. Как видно из табл. 3, диагностическая точность в данной группе составила 95%. При этом, из заключений гистологического исследования данной группы, считаем важным отметить, что в одном случае папиллярный рак и в одном случае медуллярный рак диагностированы на стадии *in situ*. Из 24

случаев цитологического диагноза фолликулярной опухоли у 2 пациентов эластографические показатели плотности узлов превышали 5м/сек. И именно у этих больных диагностирован фолликулярный рак щитовидной железы. Данный факт подтверждает наше предположение о повышении диагностической точности в предоперационном периоде при комбинации методов ARFI эластографии и прицельной ТАБ.

Таблица 3

Результаты третьей группы исследования

ТАБ и эластография	Заключение гистологического исследования
Фолликулярная неоплазия – 24	фолликулярная аденома – 21 фолликулярная карцинома – 2 узловой коллоидный зоб – 1
Папиллярный рак – 18	папиллярный рак – 16 узловой коллоидный зоб – 2
Медуллярный рак – 1	медуллярный рак – 1
Аденоматозный узел – 11	узловой коллоидный зоб – 10 фолликулярная аденома – 1
Тиреоидит Хашимото – 4	тиреоидит Хашимото – 4
Всего – 58	диагностическая точность – 55(95%)

В табл. 4 представлены обобщающие данные исследования и результаты статистического анализа произвольных сопряженных таблиц при помощи критерия χ^2 (хи-квадрат).

Таблица 4

Число степеней свободы равно 2, значение критерия χ^2 составляет 17,909, критическое значение χ^2 при уровне значимости $p < 0,01$ составляет 9,21, связь между факторными и результативными признаками статистически значима ($p < 0,01$)

Факторный признак	Результативный признак		Сумма
	совпадение с предоперационным диагнозом	несовпадение с предоперационным диагнозом	
Группа 1	28	8	36
Группа 2	16	12	28
Группа 3	55	3	58
Всего	99	23	122

Таким образом, основываясь на вышепредставленном, можно прийти к заключению, что комбинированное применение ARFI эластографии и ТАБ приводит к оптимизации и повышению диагностической точности, информативности и специфичности при исследовании узлов щитовидной

железы. Эффективность ТАБ можно повысить при произведении прицельной пункции по возможности с наиболее плотных участков узла, которые выявляются методом ARFI эластографии. В то же время считаем важным отметить необходимость в дальнейшем исследовании в данном направлении на более обширном клиническом материале.

Поступила 18.05.22

Վահանաձև գեղձի հանգույցների ուլտրաձայնային և բջջաբանական ախտորոշման օպտիմալացում

**Հ.Ա. Բարսեղյան, Ա.Մ. Վարժապետյան, Ռ.Մ. Կուրդինյան,
Ա.Ա. Ոսկանյան, Հ.Վ. Հարությունյան, Դ.Ի. Պետրոսյան,
Ա.Ս. Բաղդասարյան**

Ներկայացվող աշխատանքում կատարվել է ռետրոսպեկտիվ և պրոսպեկտիվ հետազոտություն վահանաձև գեղձի հանգույցներով 116 հիվանդների վրա, որոնք 2019թ.-ի հունիսից մինչև 2020թ.-ի հունիսը բուժվել են «Աստղիկ» ԲԿ-ում: Հետազոտության մեջ ընդգրկված բոլոր հիվանդները վիրահատվել են, և վերջնական ախտորոշումը հիմնվել է հյուսվածքաբանական եզրակացության վրա: Նախավիրահատական շրջանում ARFI էլաստոգրաֆիայի ախտորոշիչ ճշտությունը կազմել է 57%, բարակասեղային պունկցիոն բիոպսիայի ճշտությունը՝ 77,8%, իսկ նրանց համակցված կիրառման ժամանակ ախտորոշիչ ճշտությունը հասնում է մինչև 95%: Հիմնվելով կատարված հետազոտության վրա՝ եզրակացվել է, որ բարակասեղային պունկցիոն բիոպսիան, որը համակցվում է և հսկվում ARFI էլաստոգրաֆիայով, ակնհայտ բարձրացնում է նախավիրահատական ախտորոշման ճշտությունը վահանաձև գեղձի հանգույցների դեպքում:

Optimization of the Ultrasound and Citological Diagnosis of Thyroid Nodules

**H.A. Barseghyan, A.M. Varzhapetyan, R.M. Kurghinyan, A.A. Voskanyan,
H.V. Harutyunyan, D.I. Petrosyan, A.S. Baghdasaryan**

A retrospective and prospective study from June 2019 to June 2020 was conducted. The data of 116 patients with thyroid nodules were analyzed using ARFI elastography and FNA techniques. All cases underwent conventional sonography and the final diagnosis was based on the histological investigation. In our study the preoperative diagnostic accuracy of single ARFI elastography was 57%, of single FNA-77,8%, and combination of ARFI elastography and FNA-95%. We concluded that FNA combined and followed with ARFI elastography improves the diagnosis of thyroid nodules.

Литература

1. *Васильев Д.А. и соавт.* Пути улучшения диагностической значимости соноэластографии при дифференциальной диагностике узловых заболеваний щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2014, 1, с. 38-43.
2. *Гурсой А., Эрдоган М.Ф.* УЗИ узловых образований щитовидной железы: современный подход. Тиронет, 2012;3:3_15.
3. *Cognetti D. M., Pribitkin E. A., Keane W. M.* Management of the Neck in Differentiated Thyroid Cancer. Surgical Oncology Clinics of North America, 2008, January. v. 17. Issue 1, pp. 157-173.
4. *Cournane S., Fagan A. J. and Browne J. E.* Review of Ultrasound Elastography Quality Control and Training Test Phantoms, 2012.
5. *Dighe M., Bae U., Richardson M. L. et al.* Differential Diagnosis of Thyroid Nodules with US Elastography Using Carotid Artery Pulsation. Radiology, August 2008, v. 248, pp. 662-669.
6. *Doherty J. R., Trahey G. E., Palmeri M. L.* Acoustic Radiation Force Elasticity Imaging in Diagnostic Ultrasound, IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, 2013.
7. *Garra B. S.* Tissue elasticity imaging using ultrasound/ Applied radiology Journals > v. 40, Number 04, April 2011.
8. *Gilliland FD., Hunt WC., Morris DM., Key CR.* Prognostic factors for thyroid carcinoma: a population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973–1991. Cancer 1997; 79:564–573.
9. *Moon HJ., Sung JM., Kim EK. et al.* Diagnostic performance of gray scale US and elastography in solid thyroid nodules. Radiology, 2012, 262(3):1002_1013.
10. *Rivo_Vazquez A., Rodriguez_Lorenzo A., Rivo_Vazquez JE. et.al.* The use of ultrasound elastography in the assessment of malignancy risk in thyroid nodules and multinodulargoitres. Clin Endocrinol, 2013, 79(6):887_891.
11. *Russ G., Royer B., Bigorgne C. et al.* Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. Eur J Endocrin., 2013, 168(5):649_655.
12. *Tunbridge WM., Evered DC., Hall R. et al.* The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. Clin Endocrinol. (Oxf) 1997, 7:481–493.
13. *Wang H., Brylka D., Sun LN. et al.* Comparison of strain ratio with elastography score system in differentiating malignant from benign thyroid nodules. Clin Imaging, 2013, 37(1):50_55.

ՀՏԴ 61:355+617.355:372.8

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.3-111

**Բուժտարփահանման համակարգում վիրաբուժական
օգնության խնդիրների օպերատիվ կազմակերպման
առանձնահատկություններին վերաբերող
ռազմադաշտային վիրաբուժություն առարկայի
դասավանդման մեր փորձի մասին**

**Կ.Ռ. Շաբոյան, Ա.Ս. Գալստյան, Մ.Է. Հովհաննիսյան,
Ք.Մ. Սահակյան, Ի.Կ. Շաբոյան, Ա.Բ. Բեգլարյան,
Ա.Ա. Մուրադյան, Հ.Ա. Ղորխմազյան**

*Մ.Հերացու անվան ԵՊԲՀ, ռազմաբժշկական ֆակուլտետի
ռազմադաշտային վիրաբուժության ամբիոն
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

*Բանալի բաներ. ռազմադաշտային վիրաբուժություն (ՌԴՎ), դասավանդման
մեթոդ, վարժախաղ, ինտերակտիվ մեթոդ, տեխնիկական
միջոցներ, մարտական գործողություններ*

Վերջին 30 տարիներին հրատարակված հայրենական և արտասահմանյան գիտական աշխատանքները ռազմադաշտային վիրաբուժական օգնության և այդ նպատակով ուսուցման կատարելագործմանը վերաբերող խնդիրներին անդրադարձել են մասամբ, ամբողջությամբ չեն արժարժում պատերազմական գործողությունների ժամանակ բուժօժանդության ուժերի առջև ծառացած հիմնախնդիրները, ինչպես նաև բժշկական միջոցների ժամանակակից լինելու իրական պատկերը:

Ժամանակակից տեղային բնույթ կրող պատերազմներում բուժապահովման կարևոր նախապայմաններից են ֆունկցիոնալ առումով կենսունակ բուժօգնատվություն ունենալը և այն հմուտ, արագ կողմնորոշվող մարտունակ կադրերով համալրելը:

Հետազոտության նպատակը: Հետազոտության նպատակն է մարտական գործողությունների բուժտարփահանման համակարգում մշակել, առաջարկել և ներդնել ռազմադաշտային վիրաբուժական օգնության օպերատիվ կազմակերպման համար կադրերի նախապատրաստմանն ուղղված դասավանդման որակապես նոր մեթոդ:

Հետազոտության խնդիրները: Հետազոտության նպատակի իրականացման համար առաջ ենք քաշել հետևյալ խնդիրները.

1. ուսումնասիրել տեղային բնույթ կրող մարտական գործողությունների տարածքում բժշկական ուժերի հատուկ նախապատրաստման և համապատասխան միջոցների առկայության պարագայում վիրաբուժական օգնության օպերատիվ կազմակերպման արդյունավետությունը:

2. Ուսումնասիրված տվյալների հիման վրա տարբեր իրավիճակների և դժվարությունների առկայության պարագայում մշակել կադրերի պատրաստմանն ուղղված դասավանդման արդյունավետ մեթոդ:

Նյութը և մեթոդները

Մեր կողմից մշակված նյութի հիմնական աղբյուրներն են.

ՀՀ պաշտպանության, առողջապահության, կրթության և գիտության նախարարությունների արխիվային նյութերը:

ԵՊԲՀ ՌԲՖ ՌԴՎ ամբիոնի ուսումնական գործընթացին վերաբերող փաստաթղթերը, վերջնարդյունքի գնահատման քննական տվյալները: Հայրենական և արտասահմանյան գրականության վերլուծության տվյալները:

Մեր կողմից կիրառվել է սոցիալ-հիգիենիկ, վիճակագրական մեթոդ:

Որպես դիտարկման միավոր են ընդունվել «Բուժական գործ» անընդհատ և ինտեգրված մասնագիտական կրթական ծրագրի վերջնարդյունքների ու համապատասխան ուղղվածության դասընթացի նկարագրի բովանդակության, դասավանդման ուսումնառության ձևերի, մեթոդաբանության վերաբերյալ թեստային քննական տվյալների արդյունքներ և նմանաբովանդակ այլ նյութեր:

Հաշվարկել ենք գիտելիքների, առաջադիմության ինտենսիվ ցուցանիշները (P) 100 կուրսանտի նկատմամբ և միջին սխալը (m):

Ստացված արդյունքները գնահատել ենք ըստ Ստյուդենտի գործակցի:

Վերլուծությունը կատարվել է **SM. Excell** ծրագրով:

Գրականության վերլուծություն: Ըստ արտասահմանյան գրականության վերլուծության տվյալների՝ ՌԴ բժշկական ակադեմիայում ուսումնառության գործընթացը հիմնված է «քեյս» տեխնոլոգիաների կիրառման վրա:

Այս մեթոդի առավելությունն այն է, որ դիտարկման օրինակները վերցնում են բացարձակապես իրական կյանքից, որոնք ձևավորում են գործնական մտածողություն և ունակություններ, որոնք մշակվում են

վիրաբուժական առարկաների պարապմունքների ժամանակ: «Քեյսի» մեթոդով ուսուցման կազմակերպումը փաստաթղթային համալիր փաթեթ է, որի նպատակն է վարժանքի միջոցով ամրապնդել կայուն գիտելիքներ և նման իրավիճակներում կողմնորոշվելու արհեստավարժ հմտություններ: Ըստ տվյալ մեթոդի՝ ուսանողները մշակում են հիվանդների հետազոտման օբյեկտիվ և սուբյեկտիվ հետազոտության մեթոդաբանություն, որի արդյունքում ձևավորվում է որոշակի կայուն հմտությունների տիրապետում՝ հիվանդի հետ շփման, հարցման, շոշափման, աուսկուլտացիայի, բժշկական փաստաթղթերի վարման, անհրաժեշտ միջամտությունների կատարման գործնական կարողություն: «Քեյսի» մեթոդը դիտարկելով որպես ամբողջական փաստաթղթերի փաթեթ, որպես ուսանողների և դասախոսների աշխատանքի համար նախատեսված տեղեկատվական միասնական համակարգ՝ այն ցանկացած մասնագիտական գործունեության պարագայում դասախոսին թույլ է տալիս տիրապետել ցանկացած իրավիճակի և լուծում տալ ծագող խնդիրներին:

Վիրաբուժական բնագավառում օգտագործվում են ուսումնական «քեյսեր»՝ ըստ Օ.Գ.Սմոլյանովի, որտեղ ուսանողներին առաջարկվում է վերլուծել իրականում կյանքից վերցված կլինիկական դեպքերի օրինակներ, որոնք ոչ միայն նպաստում են տվյալ դեպքում խնդրի լուծմանը, այլ նաև ձևավորում են ընդհանուր մտածողություն և նմանատիպ իրավիճակներում կողմնորոշվելու ունակություն: Օրինակ, խնդիրներ կարող են առաջանալ այն ժամանակ, երբ հիվանդի մոտ առկա են ախտորոշման, կենսական օրգան-համակարգերի գործունեության ապահովման և օրգանիզմի ֆունկցիան պահպանելու խնդիրներ: Այս խնդիրների լուծումը և վերլուծությունն ուսուցանվում են ամբողջ խորությամբ: Ելնելով առաջնահերթության և նպատակահարմարության տեսանկյունից՝ ուսանողը պետք է կարողանա առանձնացնել հատկապես այն խնդիրները, որոնք անհրաժեշտ է առաջին հերթին կիրառել աշխատանքի կազմակերպման համար: Ուսանողների մեջ հիմնականում խնդիրները ծագում են **առաջին բժշկական օգնության** միջոցառումների տիրապետման և գործնականում ցուցաբերման մասով: Ըստ «քեյսի» մեթոդի՝ այս բացը լրացնելու համար, հաշվի առնելով դասավանդվող առարկային հատկացված ժամանակահատվածը, այն կոմպենսացվել է տնային աշխատանքի հանձնարարությամբ (առաջարկվել է տեսրում գրառում կատարել հայտնաբերված խնդրի վերաբերյալ, կազմել նախատեսվող միջոցառումների նպատակը և պլանը), ըստ որի՝ ուսանողներին նախապատրաստել ինչպես տեսականորեն, այնպես էլ գործնականում լուծել տվյալ խնդիրները [4,9]:

ԲՈՒՀ-ում պրոֆեսորադասախոսական անձնակազմի վերաբերմունքը դեպի ժամանակակից ուսանողությունը և կրթման մեթոդաբանությունը թեմայի շրջանակներում կատարվել է սոցիոլոգիական հարցում:

Հետազոտության մասնակից են դարձել ք. Մոսկվայի տարբեր բուհերի, տարբեր տարիքային խմբերում ընդգրկված մանկավարժներ: Սոցիոլոգիական հարցման թերթիկում հիմնական հարցը վերաբերել է ժամանակակից ուսանողների և 20-30 տարի առաջվա՝ նախորդ սերնդի ուսանողների համեմատությանը, ինչպես նաև դասախոսների վերաբերմունքին առարկայի դասավանդման մեթոդաբանության նկատմամբ: Հետազոտության արդյունքում պարզվել է, որ առկա է ժամանակակից մանկավարժական անձնակազմի վերաբերմունքի որոշակի օրինաչափություն ուսանողների նկատմամբ:

Այս հարցի ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ գոյություն ունի որոշակի խնդիր դասախոսական անձնակազմի, առարկայի դասավանդման մեթոդաբանության և նոր ձևավորվող ու անընդհատ զարգացող տեխնոլոգիաների նկատմամբ:

Համեմատությունն անցկացվել է ավանդական և ժամանակակից ինտերակտիվ մեթոդներով դասավանդման միջև:

Նկատվել է ընդհանուր դրական միտում դասախոսական անձնակազմի կողմից ժամանակակից ինտերակտիվ մեթոդաբանությամբ դասավանդման նկատմամբ:

Կատարվել է նաև հետազոտություն տարբեր բուհերում և տարբեր տարիքային խմբերում ընդգրկված, դասավանդման եղանակ իրականացնող դասախոսների կողմից կիրառվող ավանդական (դասական) ու ինտերակտիվ մեթոդաբանության մասնիկների օգտագործման համեմատության միջև:

Արդյունքում բացահայտվել է, որ առկա են ընդհանուր ձևավորված դրական վերաբերմունք և կարծիք ինտերակտիվ մեթոդի կիրառմամբ անցկացվող պարապմունքների ընդլայնման վերաբերյալ:

Առանձնացվել են մի քանի արտահայտված գործոններ, որոնք ուղղված են դասախոսական որակները բարձրացնելուն, որը մասնավոր առումով առաջացրել է անհրաժեշտություն վարպետության կուրսերի կազմակերպման, նոր դասավանդման մեթոդաբանությամբ դասախոսական վարպետության բարձրացման ուղղությամբ [2,6-8]:

Տեղեկատվական տեխնոլոգիաների կիրառմամբ ուսումնական գործընթացի կազմակերպումն օրենսդրության ճանաչողական գործունեության հիմնավորմամբ տեղեկատվական ձևի արտադրանք է, տվյալների, գիտելիքների և մտահղացումների առանձնացում ու պահպանում, որը չի կարելի շփոթել ուսումնական գործընթացում կիրառ-

վող «տեխնիկական տեխնոլոգիաներ» հասկացության հետ: Վերջինս վերաբերում է ուսումնական նպատակով ստեղծված տեխնիկական միջոցներին, որոնք օգտագործվում են տարբեր մեթոդներով դասավանդման գործընթացներում:

Աստ գրականության վերլուծության տվյալների՝ նկատվել է մանկավարժների արտահայտված դրական վերաբերմունք ժամանակակից ինտերակտիվ տեխնոլոգիաներով հագեցած դասավանդման նկատմամբ, սակայն վիրաբուժական առարկաների դասավանդման ասպարեզում, առկա խնդիրների լուծման նպատակով, միաժամանակ օգտագործվել է նաև դասախոսի անձնական կուտակված փորձը:

Վիրաբուժական բնագավառում ինտերակտիվ և տեղեկատվական տեխնոլոգիաների կիրառումը վիրաբուժական առարկաների ուսումնական գործընթացում վկայում է ուսանողների կլինիկական գործունեության, մտածողության զարգացման մասին և համարվում է ժամանակի պահանջ, որից և կախված է ժամանակակից շրջանավարտի պատրաստման որակը, և տվյալ հարցում դասախոսական անձնակազմը գործնականում միակարծիք է:

Առանձին ինտերակտիվ և տեղեկատվական տեխնոլոգիաներ պահանջում են բավականաչափ ժամանակ հատկացնել գործնական պարապմունքներին, որը կլինիկական գործունեություն ծավալող ամբիոններում չի կարող բարձր արդյունավետություն գրանցել պայմանավորված հիվանդների սակավությամբ և նրանց հետազոտման ու բուժման հարցերում ուսանողների ներգրավվածության ցածր մակարդակով [1,3,5,10]:

Ժամանակակից ուսումնական ծրագրերում օգտագործվող քեյս, ինովացիոն, ինտերակտիվ, սիմուլյացիոն, տեղեկատվական տեխնոլոգիաների կիրառումը իհարկե ստեղծում է բավարար միջավայր և հնարավորություն բժշկի ընդհանուր պատրաստման գործընթացում (հիվանդի հետ շփման, ախտորոշման և բուժման հմտություններ), սակայն այն ամբողջությամբ չի փակում այն բացը, որն առաջանում է մարտական գործողությունների թատերաբեմում նման դժվարին պայմաններում: Այդպիսի չափազանց բարդ խնդիրների (ինչպիսին են պատերազմական գործողությունների ժամանակ փուլային բուժօգնության ապահովումը և տուժածների զգալի մասին շարք վերադարձնելու գործընթացները) լուծման նպատակով ՌԴՎ ամբիոնն առաջարկում է ամբիոնի կողմից մշակված, պատերազմական և ուսումնական բազմամյա փորձություն անցած դասավանդման մեթոդ:

Արդյունքները և քննարկումը

Գրականության տվյալների վերլուծությունը վկայում է այն մասին, որ ապագա բժիշկ մասնագետների պատրաստման և դասավանդման հիմքում ներդրված առկա մեթոդներն ուղղված են կյանքից վերցված տարբեր օրինակների, որոնք ուսանողների մեջ ձևավորում են տեսական մտածողություն, որոշակի տրամաբանություն, գործնական հմտություններ ախտորոշման, հիվանդների և փաստաթղթերի վարման խնդիրների վերաբերյալ:

Սակայն չի կարելի անտեսել մարտական գործողություններին և աղետներին դիմակայելու բժշկական ապահովման հիմնախնդիրները:

Մարտական գործողությունների բուժապահովումը բազմաբնույթ, բազմաթիվ խոչընդոտների, իրավիճակների պայմաններում իրականացվող երբեմն ամենադժվար, բարդ գործընթաց է, որի նախապատրաստման և այդ ուղղությամբ օպերատիվ մտածողության ձևավորման, առկա իրավիճակներին հստակ տիրապետելու տեսանկյունից (հիմքում ունենալով նաև մեր անցած պատերազմական փորձը) ՌԴՎ ամբիոնը, ՌԲՖ կուրսասնտների ուսումնառությունը կազմակերպելու նպատակով, երկար տարիներ կիրառում է ՌԴՎ ամբիոնի կողմից մշակված դասավանդման մեթոդը: Մեր կողմից կիրառվող դասավանդման մեթոդի նպատակն է առաջադրված խնդիրների լուծման արդյունքում գորամասային օղակում խաղաղ և պատերազմական պայմաններում ժամանակին արդյունավետ բուժապահովում իրականացնելը: Եվ այդ կարևորագույն խնդիրն իրատեսական դարձնելու տեսակետից մասնագիտական և կլինիկական հմտությունների մեթոդների կիրառմամբ կուրսասնտների մեջ ձևավորել բարձր բարոյական, ռազմական, հոգեբանական, կամային, մասնագիտական հմտություններ:

Զարգացնել, ամբողջացնել նրանց արագ կողմնորոշվելու և որոշում ընդունելու հմտությունները՝ տարբեր արտակարգ, այդ թվում ռազմական պայմաններում բուժապահովում իրականացնելու նպատակով:

Հաշվի առնելով ՀՀ ԶՈւ-ի կողմից բժշկական ստորաբաժանումներին առաջադրված ժամանակակից պահանջները և այդ նպատակով մարտավարական տեսակետից ԵՊԲՀ ՌԲՖ ՌԴՎ ամբիոնին ուսումնառության մասով վերապահված է նախապատրաստել բժշկական կադրեր, զ/մ բժշկական ծառայության պետ, զ/մ բուժկետի պետ, զ/մ բժիշկ մասնագետներ՝ մարտական գործողությունների նախապատրաստական և կիրառական ժամանակաշրջաններում բուժապա-

հովմանը վերաբերող ցանկացած խնդրի ավելի արդյունավետ լուծումներ գտնելու և իրականացնելու նպատակով:

Առաջարկվող մեթոդը ՌԴՎ ամբիոնում կիրառվում է երկար տարիներ: ՌԲՖ շրջանավարտներն այս խնդիրների տեսական լուծման և գործնական կիրառման տեսանկյունից արդարացնում են իրենց ծառայությունը մարտական հերթապահություն իրականացնելու ժամանակ, ինչպես նաև պատերազմական պայմաններում:

Առաջադրված մեթոդի հիմքում ընկած են փուլային բուժօգնությունը, տարբեր մարտական իրավիճակներ, աշխարհագրական տեղանքը, բուժօգնության վրա ազդող տարբեր գործոններ (ակնկալվող վնասվածքների կամ վիրավորումների կառուցվածքը, բնակլիմայական, մարտական) և այդ խնդիրներին վերաբերող բազմաթիվ բացասական ներգործություն ունեցող խոչընդոտներ:

Մեթոդի կիրառման ժամանակ մենք օգտվում ենք բանակում հաճախ կիրառվող և ուսումնական նպատակով կազմակերպվող վարժապետների օրինակից, որը նախօրոք համապատասխանեցնում ենք դասավանդվող առարկայի նպատակներին ու մոտեցնում պատերազմական իրավիճակներին բնորոշ իրական պայմաններին:

Առաջարկվող մեթոդը կարելի է իրականացնել լսարանում, դասասենյակում, վիրահատարանում կամ վիրակապարանում, գորամասի բուժկետում, դաշտային պայմաններում: Տվյալ մեթոդը ՌԴՎ ամբիոնում հաճախ իրականացվում է լսարանում, վիրակապարանում և վիրահատարանում:

Մեթոդի իմաստն այն է, որ ելնելով փուլային բուժօգնության բուժտարիանման մեր ունեցած համակարգից՝ կուրսանտներին մենք տեղաբաշխում ենք ըստ բուժտարիանման փուլերի՝ բուժապահովում իրականացնող և պատասխանատվություն կրող հաստիքակազմի:

Բուժօգնության յուրաքանչյուր տեսակի ժամանակ առանձնացվում (ըստ հետաքրքրությունների, ունակությունների և ակտիվության) և հատկացվում է երկուական կուրսանտ՝ հետագայում կիրառելով ռոտացիայի սկզբունքը: Ավելի ակտիվ և բանիմաց կուրսանտը կարող է տեղափոխվել ավելի բարձր հաստիքի կամ պաշտոնի և հակառակը, գնահատելով առաջադրված չափանիշները, իջեցնել նաև պաշտոնը:

Նույն ընդունակությունների առկայության դեպքում հաջողության է հասնում նա, ով մասնագիտական առումով անընդհատ աճելու ցանկություն ունի, իսկ դա հնարավոր է միայն այն դեպքում, երբ մարդը հետաքրքրվում է իր մասնագիտությամբ: Այդ իսկ պատճառով հետաքրքրությունների բացահայտումը շատ այժմեական է մասնագիտական ընտրության խնդիրների լուծման ժամանակ:

Թեկնածուների հետաքրքրությունների հետազոտության ար-

դյունքները հաճախ ներկայացվում են հետևյալ բանաձևով.

$$U = C + Z,$$

որտեղ U -ն գործունեության արդյունավետությունն է, C -Ն՝ ընդունակությունները, իսկ Z -ն՝ հետաքրքրությունը: Եթե աշխատանքի հանդեպ հետաքրքրությունները դրական են, ապա ընդհանուր արդյունավետությունն էլ կլինի բարձր և ճիշտ հակառակը:

Հետաքրքրությունների հետազոտության գնահատման համար հաճախ կիրառվում են Ե.Ա.Կլիմովի «Հետաքրքրությունների քարտեզ» մեթոդը և Հոլանդի թեստը, որն ուղղված է հատուկ ընդունակությունները բացահայտելուն:

Հատուկ ընդունակությունների թեստերի նպատակն է բացահայտել և չափել որևէ հատուկ հմտություն: Հաճախ այս նպատակի համար յուրաքանչյուր դեպքում մշակվում են հատուկ մեթոդներ: Անձնային թեստերը մասնագիտական ընտրության մեթոդների մի խումբ է՝ կազմված անձնային հարցաշարերից և պրոյեկտիվ մեթոդներից: Անձնային հարցաշարերից մեծ տարածում են գտել Կետելի բազմագործոն (16-PF) անձնային հարցաշարը, Հոլֆորդ-Յիմիրանի «խառնվածքի դիտման» հարցաշարը և այլն: Այս հարցաշարի կիրառման ամենաարդիական խնդիրն այն է, թե ինչպես հաշվի առնել ստացված արդյունքները, անձնային մեթոդների մեծամասնությունը միաժամանակ տեղեկություն է տալիս մի քանի անձնային որակների վերաբերյալ և ունի մի քանի ինտեգրալային ցուցանիշ: Որպես կանոն, անհրաժեշտ մասնագիտական որակների համար ստացված տեղեկություններից պիտանի է լինում միայն մի քանի գործոն, որտեղ նպատակահարմար կլինի հաշվի առնել միայն այն գործոնները, որոնք համարվում են մասնագիտական առումով նշանակալի, իսկ մյուսները կարելի է ընդհանրապես անտեսել: Այս թեստերը մաթեմատիկական տեսանկյունից մոդելներ են, որոնց սանդղակները փոխկապակցված են, հետևաբար՝ մասնագիտական խնդրի լուծման համար նշանակություն ունեցող սանդղակները որոշակիորեն կապված են մյուս գործոնների հետ, որոնք չեն գնահատվում, հետևաբար՝ մասնագիտական պիտանելիության վերաբերյալ եզրակացությունը չի կարող համարվել բավարար հավաստի: Այդ իսկ պատճառով ավելի նպատակահարմար է կիրառել այնպիսի անձնային թեստեր, որոնք միաժամանակ և՛ բազմակողմանի տեղեկատվություն են տրամադրում կուրսանտի (անձի) վերաբերյալ, և՛ թույլ են տալիս միավորել ստացված տեղեկատվությունը և այն ներկայացնել մեկ միասնական ինտեգրալային ցուցանիշով:

Ընտրությունից հետո յուրաքանչյուր մասնակից ծանոթանում է իր կողմից իրականացվող բուժական գործառնություն, կատարվող

հետաձգելի և անհետաձգելի միջոցառումների ծավալին՝ խաղաղ և պատերազմական ժամանակաշրջանի համար նախատեսված, նրան տրվում է տվյալ իրավիճակում կողմնորոշվելու, ինքնուրույն արդյունավետ տեսակետի ընտրության հնարավորություն: Կատարվում է բանավոր հարցում, յուրաքանչյուրը թվարկում է տվյալ փուլում կամ տվյալ տեսակի բուժօգնության ժամանակ իր պարտավորությունները և նախատեսված միջոցառումների հստակ կատարումը, որը գտնվում է իր լիազորությունների շրջանակում: Մի խոսքով բոլոր փուլերը բերվում են մի վիճակի, որտեղ կուրսաստները տեսականորեն և գործնականում գիտեն իրենց անելիքները (մտել են դերի մեջ), կարող են արագ կողմնորոշվել և հստակ արդյունավետ լուծումներ գտնել:

Անցկացվող վարժախաղն իրականացվում է տարբեր իրավիճակներում, խաղաղ և լարված պայմաններում, անընդհատ փոփոխելով խաղի պայմանները՝ աստիճանաբար դժվարանում են լուծումները:

Բոլորի ակտիվ ներգրավմամբ (օրվա թեմաների շրջանակներում) ընտրության կարգով տարբերակվում են պայմանական մահացու ելքով և սպասվող բարդություններով ուղեկցվող, կլինիկապես տարբեր ծանրության աստիճանի վիրավորներ՝ թեթև, միջին, ծանր, ծայրաստիճան ծանր, սահմանային վիճակներ և այլն: Այդպիսի պայմանականորեն ընտրված վիրավորումները գրառման միջոցով անցկացվում են թղթերի վրա համարակալելով, իսկ դեպքերի փուլային քննարկումը կատարվում է ընտրությամբ՝ սկսած ամենապարզ, ամենաթեթև դեպքերից, հետագայում բարդ դեպքերի ընտրությամբ: Այս գործընթացը հետագայում՝ գորախաղերի հաջորդ օրերին, իրականացվում է վիճակահանությամբ, քանակական առումով ինչպես մեկական, այնպես էլ բազմակի դեպքերի ընտրությամբ (երբ միաժամանակ նույն փուլում նույնատեսակ բուժօգնության կարիք են ունենում բազմաթիվ վիրավորներ, տարբեր ծանրության աստիճանով), և բժշկական տեսակավորման ու կյանքի ցուցումից ելնելով՝ կանխարգելիչ միջոցառումների իրականացման անհրաժեշտություն է առաջանում:

Վարժախաղի մասնակից կուրսաստը, տեսականորեն (բանավոր) և գործնականում ձեռքի տակ առկա միջոցներից օգտվելով, տալիս է առաջադրված խնդիրների արդյունավետ լուծման տարբերակներ: Եթե կուրսաստը չի կարողանում պատասխանել, սխալ է պատասխանում կամ դժվարանում է պատասխանել, այդ պատասխանը տալիս է նրա վերադաս օղակում ընդգրկված կուրսաստը և այդպես վերադասության ենթակայության տեսքով մինչև գորամասի, գորամիավորման բուժառայության պետ:

Օգտագործվում է գործնական խաղի մեթոդը, որտեղ խաղում

ներգրավված են ինչպես մասնակիցները, այնպես էլ դասախոսը (դիտորդը): Գործնական խաղի նպատակն է բացահայտել այն արդյունքները, որոնք թույլ են տալիս գնահատել, թե անձնակազմը որքանով է պատրաստ ընթացիկ և հանկարծակի ծագող խնդիրները լուծելու, ինչպես նաև պարզելու մասնակցի անհատական ներդրումը: Գնահատման այս մեթոդը կարելի է օգտագործել՝ թիմային աշխատանքի արդյունավետությունը որոշելու համար:

Գնահատումը կազմակերպվում է 0-10 բալային համակարգով, և այդ նպատակով հատուկ մշակվել է գնահատման թերթիկ, որը համարվում է տվյալ պաշտոնը զբաղեցնող կուրսանտի պայմանական ատեստավորման հիմք, և (ռոտացիայի) առաջխաղացման սկզբունքով այն տեղափոխվում է մի աստիճան բարձր պաշտոնի, և հակառակը՝ տեղի է ունենում նաև պաշտոնի իջեցում:

Գնահատման թերթիկում ներգրավված պահանջները

1. Ընդունակություններ, 2. կազմակերպչական ունակություններ, 3. ռազմական առաջնորդության ունակություն, 4. թիմային աշխատանք, 5. առկա ռեսուրսների կառավարում, 6. որոշում կայացնելու ունակություն, 7. վերլուծելու ունակություն, 8. փաստաթղթավարություն, 9. արտակարգ իրավիճակում ճնշման տակ աշխատելու ունակություն, 10. մասնագիտական կլինիկական մտածողություն և գործնական հմտություններ:

Բանավոր հարցազրույցի (հարց ու պատասխանի) տարբերակով գնահատվում են նաև կուրսանտի կլինիկական գիտելիքները (քննարկվող օրինակի), թեստի կառուցվածքի մոդուլում նկարագրվում է հաստատման կամ բացառման տարբերակով ախտորոշումը, սիմպտոմների համադրմամբ ախտորոշվում է վիրավորը կամ վիրաբուժական հիվանդը, որոշվում է ծանրության աստիճանը, հաշվի առնելով լարված անբավարար պայմանները և իրավիճակները՝ որոշվում են ցուցաբերվող բուժօգնության ծավալը, հրատապությունը և հաջորդականությունը:

Կուրսանտի յուրաքանչյուր պատասխանից հետո անմիջապես պայմանականորեն ավելի բարձր պաշտոնի նշանակված կուրսանտի կողմից հնչում է առաջադրված խնդրի ճիշտ պատասխանը:

Վերջում կատարվում է վարժախաղի ամփոփում, գնահատվում, քննարկման և վերլուծության են ենթարկվում ճիշտ ընդունված որոշումները, հնարավոր սխալները, առաջարկվում են ավելի արդյունավետ լուծումներ, և այս ամենը տեղի է ունենում բոլոր ուսանողների (կուրսանտների) լարված մասնակցությամբ: Ցիկլային պարապմունքի ավարտին կուրսանտը բուհ-ի կողմից սահմանված կարգով հանձնում է

համակարգչային քննություն, որի արդյունքները ներկայացված են ստորև, ըստ գնահատման արդյունքի՝ նկատվել է առաջադիմության աճի միտում 24,4%-ով:

Աղյուսակ

ՌԴՎ ամբիոնի ՌԲՖ կուրսանտների քննական (գնահատականների) վերջնարդյունքի, աշնանային և գարնանային կիսամյակի համեմատական վերլուծություն 2015-2020 թթ. ուստարվա կտրվածքով

Ուսումնական տարի	Խմբի համարը	Աշնանային կիսամյակի քննական արդյունքի միջին ցուցանիշը %-ով: Առանց մեթոդի կիրառման	Գարնանային կիսամյակի քննական արդյունքի միջին ցուցանիշը %-ով: Վարժախաղի մեթոդի կիրառումով	Ուսումնական ամբողջ տարվա ընթացքում միջին ցուցանիշը %-ով
2015-2016	669	75%	84%	79.5%
	670	73%	88%	80.5%
	755	-	-	-
2016-2017	638	78%	96%	87%
	639	76%	95%	85.5%
	752	-	-	-
2017-2018	664	77%	94%	85.5%
	665	69%	92%	80.5%
2018-2019	660	75%	91%	83%
	661	81%	99%	90%
	662	75%	98%	86.5
2019-2020	652	66%	87%	76.5%
	653	64%-ի ներգրավում	27/04/2020-է դասերը, չի քննվել	Միայն խուսափելու հ. չի հաշ.
ընդհանուրը	13մասն է 10	67.9% -բաժ. է 10-մաս. խմբերի	92.4%	83.4% բաժ. է 10- մասնակից խմբ.

Եզրակացություններ

1. Երբեմն իրավիճակների կտրուկ փոփոխությունների ժամանակ կուրսանտների կողմից հնչեցվում են բավականին հետաքրքրություն ներկայացնող ինքնուրույն տեսակետներ և կարծիքներ, որոնք վկայում են ուսանողի ակտիվ մասնակցության և տրամաբանության ինտենսիվ զարգացման մասին:

2. Կազմակերպված ուսուցողական վարժախաղի առաջին իսկ օրվանից նկատվում են կուրսանտների համախմբում, տեսակետների և կարծիքների փոխանակում, ձևավորվում է տարբեր իրավիճակների վերաբերյալ անհատական հստակ պատկերացում, նկատվում է նախկինում ստացած գիտելիքների հաստատական օգտագործում, բարձրանում է սեփական ուժերի նկատմամբ վստահությունը:

3. Կազմակերպվող ուսումնական վարժախաղը նպաստում է կուրսանտների ակտիվացմանը, օպերատիվ մտածողության ձևավորմանը, նույնիսկ դասամիջոցների ժամանակ ունենում են հակառակ

ցանկություն. նրանք հրաժարվում են դասամիջոցից կամ առաջարկում են այն հետաձգել:

4. Առաջանում է տվյալ խնդրի լուծման վերաբերյալ ընդհանուր մոտեցում, ձևավորվում է ընդհանուր, թիմային պատասխանատվություն, ամենակարևորը տվյալ փուլում կողմնորոշվելուց հետո ձևավորվում է պատասխանատվություն հաջորդ փուլում վիրավորին հնարավոր օգնության և բարդությունների կանխման, նրա հետագա ճակատագրի համար:

5. Իրականում փուլային բուժօգնության ժամանակ նախորդ փուլում գտնվող բժիշկը, հատկապես բազմաթիվ վիրավորների դեպքում, չի կարող իմանալ նրա հետագա վիճակի մասին, իսկ անցկացվող վարժախաղում մասնակցի մոտ վիրտուալ պատկերացում է ձևավորվում իր կողմից կատարված միջոցառումների արդյունավետության և հաջորդ օղակում նրա հնարավոր ելքի կանխատեսման մասին, ինչը նախորդ օղակում (իր կողմից) ճիշտ կատարված միջոցառումների արտացոլումն է:

6. Կուրսանտների մոտ ձևավորվում է հստակ պատկերացում վնասվածքների կառուցվածքի և այդ խնդիրները շտկելու միջոցառումների վերաբերյալ:

7. Կուրսանտների մոտ, բացի մարտական գործողությունների բուժապահովմանը վերաբերող խնդիրներից, ձևավորվում է հստակ պատկերացում նախահոսպիտալային օղակում առաջին բժշկական օգնության միջոցառումների անցկացման կարևորության վերաբերյալ, ինչը բավականին կարևոր է հետագայում տարբեր իրավիճակներում խաղաղ բնակչության անհետաձգելի դեպքերի սպասարկման նկատմամբ օպերատիվ արձագանքման վերաբերմունքի նկատառումներից ելնելով:

8. Հատկապես ուսանողների մոտ ձևավորվում են հստակ պատկերացում և հմտություն ձեռքի տակ գտնվող սուղ հարմարեցված միջոցներով աշխատելու ու տվյալ իրավիճակը շտկելու վերաբերյալ, ինչը պատերազմական պայմաններում չափազանց կարևոր հատկության դրսևորում է:

9. Կուրսանտների մոտ ձևավորվում են դժվարին լարված, այդ թվում (մարտական)՝ աղետներին դիմակայելու ժամանակ նմանատիպ պայմաններում աշխատելու հստակ պատկերացում, հմտություն և փորձ:

10. Կուրսանտների մոտ բարձրանում է սեփական ուժերի նկատմամբ վստահությունն այն առումով, որ գրեթե բոլոր ուսանողներն ուսումնառության ընթացքի որոշ փուլերում ունենում են մտայնություն, մտավախություն ստացած գիտելիքները գործնականում օգտա-

գործելու վերաբերյալ, որը շատ հստակ նկատվում է անցկացվող պարամունքների հաջորդող օրերին:

11. Անցկացվող մեթոդով դասավանդման (վարժախաղի) ընթացքում անընդհատ բարդացվում են առաջադրված խնդիրները և պայմանները, առաջ են քաշվում տարբեր հավանական և անհավանական վարկածներ, որը ստիպում է մասնակցին խաղի ժամանակ հաճախ հանդիպել խոչընդոտների և տվյալ իրավիճակում նոր լուծումներ գտնել և առաջարկել (ինչը որոշ դեպքերում ստացվում է):

12. Վարժախաղի բոլոր մասնակիցները մասնակցություն են ունենում (անկախ իրենց վերաբերող մասից) տվյալ խնդիրների լուծմանը, որը բերում է յուրաքանչյուր դժվար իրավիճակի շուրջ համախմբման, միասնական լուծումների որոնման:

Ջինվորական ասպարեզում, այդ թվում նաև բժշկական բնագավառում, ուսումնառության տվյալ ձևը (անընդհատ նոր դժվարությունների առաջադրում) դարեր շարունակ հիմնավորվել է մեկ գաղափարի շուրջ՝ «որքան դժվար գորավարժություններում, նման պայմաններում, այնքան հեշտ մարտում և իրական դժվարին պայմաններում»:

Առաջարկություններ

1. Առաջարկվում է հնարավորինս դասավանդման նման մեթոդներ կիրառել ոչ միայն անընդհատ և ինտեգրված մասնագիտական կրթական ծրագրով (գինվորական գործ) մասնագիտությամբ կուրսանտների, այլև բուհ-ի մյուս (բուժական գործ) մասնագիտությամբ ուսանողների նկատմամբ:

2. Դասավանդման տվյալ մեթոդը հնարավոր է կիրառել նաև կլինիկական առարկաների դասավանդման, ինչպես նաև ախտորոշման, վիրահատությունների, հիվանդությունների բուժման գործնական պարամունքների կազմակերպման ժամանակ:

3. Ուսանողներին վարժեցնել և մասնակից դարձնել նախատեսվող ընդհանուր բուժկանխարգելիչ միջոցառումների անցկացմանը, օրինակ՝ ախտորոշման, բուժման, վիրահատական միջոցառումների քննարկմանը և այդ նպատակով պահանջվող գործընթացներին:

4. Ուսանողներին նախապատրաստել անբավարար, սուղ, հարմարեցված պայմաններում ինքնուրույն լուծումներ գտնելու հմտությանը, իհարկե, նրանց չգրկելով նորմալ, բավարար պայմաններում աշխատելու, առաջընթաց և առաջխաղացում ապահովող նպատակալաց գարգացման ձգտման իրականացումից:

Ընդունված է 05.05.22

Наш опыт преподавания военно-полевой хирургии, касающийся особенностей оперативной организации хирургической помощи в системе медицинской эвакуации

**К.Р.Шабоян, А.С. Галстян, М.Э. Оганесян, К.М. Саакян,
И.К. Шабоян, А.Б. Бегларян, А.А. Мурадян, Г.А. Корхмязян**

В современных учебных планах использование «тематических, инновационных, интерактивных, имитационных, информационных» технологий, безусловно, создает достаточную среду и возможность для общей подготовки врачей (общение с пациентами, постановка диагнозов, выбор методов лечения), но не охватывает весь объем нужных знаний и навыков, необходимых при военных действиях, в сложных условиях оказания медицинской помощи.

Для решения таких чрезвычайно сложных проблем, как предоставление поэтапной медицинской помощи во время чрезвычайных ситуаций, военных операций, стихийных бедствий и возвращение значительного числа пострадавших в строй, на кафедре ВПХ внедрен метод преподавания и обучения, разработанный в течение многолетней преподавательской работы.

Предложенный метод обучения представляет собой вариант «тренировочных игр», разработанный в вооруженных силах и организованный для обучения личного состава, который предварительно согласован с целями изучаемого предмета и приближен к реальным условиям военной обстановки. Предлагаемый способ реализуется и осуществляется в аудиториях, операционных и перевязочных, в палатах и воинских частях, в условиях открытого поля и без ограничений в любом месте.

Целью предлагаемого метода является развитие, интеграция навыков быстрой ориентировки и принятия соответствующих решений, способность оказывать неотложную медицинскую помощь в условиях войны и различных чрезвычайных ситуаций.

Чтобы эта важная миссия была реалистичной, надо развивать высокие моральные, военные, психологические и волевые профессиональные качества среди слушателей, используя методы профессиональных и клинических навыков.

About our Experience During Teaching Military Field Surgery to Operative Organization of Surgical Assistance Problems in Medical Evacuation System

**K. R. Shaboyan, A. S. Galstyan, M. E. Hovhannisyan, K. M. Sahakyan,
I. K. Shaboyan, A. B. Beglaryan, A. A. Muradyan, H. A. Ghorkhmazyan**

In modern curricula the usage of "case, innovation, interactive, simulation, information" technologies certainly creates a sufficient environment and opportunity for the general preparation of the doctors (communication with the patients, diagnosis, choice of treatment methods), but does not cover the entire scope of necessary knowledge and skills required during military operations, in difficult conditions for providing medical care.

To solve such extremely complex problems as the provision of step-by-step medical care during emergencies, military operations, natural disasters and the return of a significant number of casualties to service, the MFS Chair offers a teaching and training method developed during many years of teaching experience.

The proposed teaching method is a variant of training games developed in the armed forces and organized for training the personnel, which is preliminarily agreed with the goals of the subject under study and is close to the real conditions of the military situation. The proposed method is implemented and carried out in the classrooms, operating and dressing rooms, in wards and military units, in the open field conditions and without restriction at any place.

The aim of the proposed method is to develop, integrate the skills of quick orientation and appropriate decision-making, ability to provide emergency medical care in war and various emergencies.

To make this important mission realistic, it is necessary to develop high moral, military, psychological and strong-willed professional qualities among the students using the methods of professional and clinical skills.

Գրականություն

1. Պետրոսյան Մ., Զավադյան Ա., Ասիրյան Դ., «Անձը և պաշտոնը». ձեռնարկ 2013, «Պետական ծառայություն» հրատարակչություն, 78-105, 116-118, 126, 127, 143-146 էջ:
2. Гуцин Ю.В. Интерактивные методы обучения в высшей школе. Психологический журнал Международного университета природы, общества и человека. Дубна, 2012, 2, с. 1-18.
3. Иванова И.А. Инновационная образовательная среда как основа развития человеческого капитала. Общество в эпоху перемен: формирование новых социально-экономических отношений. Сб. статей. Мат. V Международной научно-практической конференции. Саратов, 2014, с. 94, 95.
4. Ильченко Ф. Н., Кондратюк Э. Р., Барановский Ю. Г., Артемов Ю. В. Методика преподавания хирургии по кейс технологиям в медицинской академии. Таврический медико-биологический вестник, 2016, т. 19, 3, с. 135-138.
5. Кабакова Н.В. Инновационные формы и методы обучения в современном вузе. Сб. научных трудов студентов, аспирантов и преподавателей Финансового университета при Правительстве Российской Федерации. М., 2014, с. 107–111.
6. Отвагин И.В. Смоленская государственная медицинская академия, прошлое и настоящее. Вестник Смоленской гос. мед. академии. 2015, 1, с. 7-13.
7. Полевая М. В. Современный преподаватель: взгляд на студентов и методики преподавания в вузе. Академическая хроника и анонсы, 3(19), 2015, с.83-90.
8. Реутова Е.А. Применение активных и интерактивных методов обучения в образовательном процессе вуза (методические рекомендации для преподавателей Новосибирского ГАУ). Новосибирск, 2012.
9. Тацян И.Н. Использование кейс-метода в практике профессионального обучения. Образование. Карьера. Общество, 2014, 2 (41), с. 13-16.
10. Ширванов Р.А. Применение информационных технологий для управления компетенциями в процессе обучения. Акмеология, 2014, 3–4, с. 196, 197.

ՀՏԴ 615.45

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.3-126

**Դեղատան աշխատակիցների խորհրդատեղեկատվական
գործունեության վերլուծությունը և
առանձնահատկությունները բազմաբաղադրատարր
հոմեոպատիային դեղերի իրացման պարագայում**

Ա.Գ. Մախլյան

*ԵՊԲՀ, դեղագործության կառավարման ամբիոն,
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

Բանալի բառեր. դեղագետ - խորհրդատու, առանց դեղատոմսի բացթողնվող
դեղեր, բազմաբաղադրատարր հոմեոպատիային դեղեր,
սոցիոլոգիական հարցումներ

Ինչպես հայտնի է, դեղորայքային բուժումն ամենաարդյունավետ
բժշկական միջամտություններից է, և դեղերի վրա ծախսվող ազգային
բյուջեի մասնաբաժինը զարգացած երկրներում տատանվում է 10%-ից
մինչև 20%-ի, իսկ զարգացող երկրներում՝ 20%-ից մինչև 40%-ի սահ-
մաններում:

Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության փոր-
ձագետների կարծիքով աշխարհի ոչ մի երկիր առողջապահության
համար բավարար միջոցներ չունի: Նույնիսկ տնտեսապես զարգացած
երկրները ստիպված են մեխանիզմներ մշակել առողջապահական
բյուջեի օգտագործումն օպտիմալացնելու համար:

Այս առաջադրանքի կատարման սկզբունքներից է դեղերի ռա-
ցիոնալ կիրառումը, որի իրականացման համար կարևոր է հանրային
առողջության լուրջ խնդիր հանդիսացող դեղերի անվտանգությունը:
ԱՀԿ-ի գնահատմամբ հիվանդների մոտ 50%-ը չի կարողանում ճիշտ
ընդունել նշանակված դեղերը [22]:

Յուրաքանչյուր տարի աշխարհում մինչև 5 տարեկան մոտ 9
միլիոն երեխա է մահանում [26], որի մեծ մասը պայմանավորված է
դեղերի ոչ ռացիոնալ օգտագործմամբ:

Դեղերի կողմնակի ռեակցիաները և դեղորայքային բուժման
սխալները, որոնք նույնպես աճում են դեղերի ավելացող քանակի
չափից ավելի օգտագործման պատճառով, առաջացնում են հիվան-
դացության և մահացության բարձր մակարդակ, որը գնահատվում է
տարեկան 380 միլիոն ֆունտ սթեռլինգ Մեծ Բրիտանիայի և Հյուսիս-

սային Իռլանդիայի Միացյալ Թագավորությունում և 5,6 միլիոն դոլար տարեկան Ամերիկայի Միացյալ Նահանգներում ստացիոնար բուժման պարագայում [3] :

ԱՀԿ-ի ինֆորմացիոն տեղեկագրում (թիվ 338, մայիս 2010 թ.) հրապարակվել է վերլուծական հոդված աշխարհի տարբեր երկրներում դեղերի ռացիոնալ կիրառման խնդիրների վերաբերյալ: Նշված փաստաթղթում բերված տվյալների համաձայն՝ բոլոր դեղերի 50%-ից ավելին սխալ է նշանակվում կամ վաճառվում, յուրաքանչյուր 2-րդ հիվանդը սխալ է ընդունում, հիվանդների միայն 30-40%-ն է բուժում ստանում կլինիկական ուղեցույցներին համապատասխան, 50%-ից պակաս երկրներ պետական մակարդակով խթանում են դեղերի ռացիոնալ օգտագործումը: Վերջինս ենթադրում է, որ հիվանդը պարտավոր է ընդունել իրեն անհրաժեշտ որակյալ դեղերը ճիշտ չափաբաժիններով՝ պահպանելով բուժման կուրսի տևողությունը, իսկ դեղերի գինը պետք է լինի հնարավորինս ցածր:

Դեղերի օգտագործման հետ կապված ամենատարածված խնդիրներից են պոլիպրագմագիան, հակաբիոտիկների անվերահսկելի օգտագործումը կամ չարաշահումը, կլինիկական արձանագրություններում նշված բուժման սխեմաներին չհամապատասխանելը, ինքնաբուժումը [8]:

Ինքնաբուժման պրակտիկան չի կարող լիովին վնասակար համարվել: «ԱՏԴ դասակարգված դեղերը կարելի է ձեռք բերել առանց դեղատոմսի և շատ անգամ հիվանդների համար ժամանակ և գումար խնայել», [12]:

Ինքնաբուժման տարածվածությունը տարբեր երկրներում և տարածաշրջաններում կազմում է շուրջ 38,5 - 92% [18,19,24,25]:

Ինքնաբուժումը կարևոր առողջապահական խնդիր է հատկապես զարգացող երկրներում, ինչպիսին է Հնդկաստանը [13,15]: Զարգացող երկրներում, որտեղ առողջապահական խնամքի համընդհանուր հասանելիություն դեռևս ապահովված չէ, ինքնաբուժումը տարածված և նախընտրելի եղանակներից մեկն է, որին դիմում են հիվանդները: Տարբեր ուսումնասիրություններ ցույց են տվել, որ ինքնաբուժումը կարող է հանգեցնել տնտեսական կորստի՝ ախտորոշման ուշացման և համապատասխան բուժման հետաձգման պատճառով: Նաև ինքնաբուժումը կարող է հանգեցնել դեղերի միջև փոխազդեցության, որը կկանխվեր, եթե հիվանդը ժամանակին դիմեր բժշկի [16,17,23]:

Ինչպես ցույց են տալիս բոլոր զարգացած երկրներում կատարված ուսումնասիրությունները, դեղագործը առողջապահական համակարգի ամենահասանելի մասնագետն է: Նրա իրավասության մեջ է

որոշել, թե որ դեպքում դեղատան այցելուն պետք է ուղարկվի բժշկի, և որ դեպքում կարող է իրականացվել ինքնաբուժում [5,9]:

Հենց դեղագետն ունի առանցքային դերակատարում՝ հիվանդներին խորհուրդ տալու ԱԴՏ-ների ընտրության հարցում և վերահսկելու նրանց բուժումն այս դեղերով:

Այնուամենայնիվ, հիվանդները նշում են, որ թեև դեղագետներն ու դեղագործները կարող են պատասխանել դեղերի վերաբերյալ իրենց հարցերին, նրանք երբեմն չեն ցանկանում խորհուրդներ տալ: Ավելի հաճախ դա պայմանավորված է ժամանակի սղությամբ, ավելի հագվադեպ՝ խնդրի վերաբերյալ գիտելիքների պակասով [4]:

Համաշխարհային շուկայում ավելի քան 350 հազար դեղ կա [6]:

Ժամանակակից բժշկի զինանոցում իր ողջ գործունեության ընթացքում կան 60-90 դեղեր, որ միջինում օգտագործում են և դեղատոմս դուրս գրում՝ կախված իր մասնագիտությունից: Բացի այդ, այժմ լայնորեն կիրառվում են ինքնաբուժման և համատեղ պատասխանատվության սկզբունքները, երբ ոչ միայն բժիշկները, այլ նաև դեղագործները և հիվանդներն իրենք են պատասխանատու հիվանդի բժշկական աջակցության համար [6]:

Ինքնաբուժման գործընթացում հաճախ օգտագործվում են առանց դեղատոմսի դուրս գրվող բազմաբաղադրատարր (կոմպլեքս) հոմեոպատային պրեպարատներ: Հոմեոպատային կոմպլեքսները, որպես կանոն, դասակարգվում են որպես առանց դեղատոմսի դուրս գրվող դեղեր [1,2,7,14], ուստի դրանք կարող են նշանակվել բժիշկների կողմից, ովքեր մասնագիտացած չեն հոմեոպատային մեթոդով բուժման ոլորտում, և նաև առաջարկվել դեղագետների կողմից:

Հաշվի առնելով ինքնաբուժման տարածվածությունը տարբեր երկրներում, դեղերի աճող բազմազանությունն ու դեղերի ռացիոնալ կիրառման հայեցակարգը և այն հանգամանքը, որ աստիճանաբար կարևորվում է դեղագետի դերը ինքնաբուժման գործընթացը վերահսկելու, խորհրդատեղեկատվական ծառայություն մատուցելու ոլորտում, որպես հետազոտության հիմնական նպատակ՝ ցանկացել ենք պարզել, թե ՀՀ-ում դեղատան հաճախորդները որքանով են վստահում դեղագետների խորհրդատվությանը, թե դեղատան աշխատակիցներն իրենց աշխատանքի հետ կապված որ բնագավառներում ունեն գիտելիքները լրացնելու անհրաժեշտություն:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտության նյութը ստացվել է Երևանի դեղատներում կատարված սոցիոլոգիական հարցումներից, դեղատներում կատարված

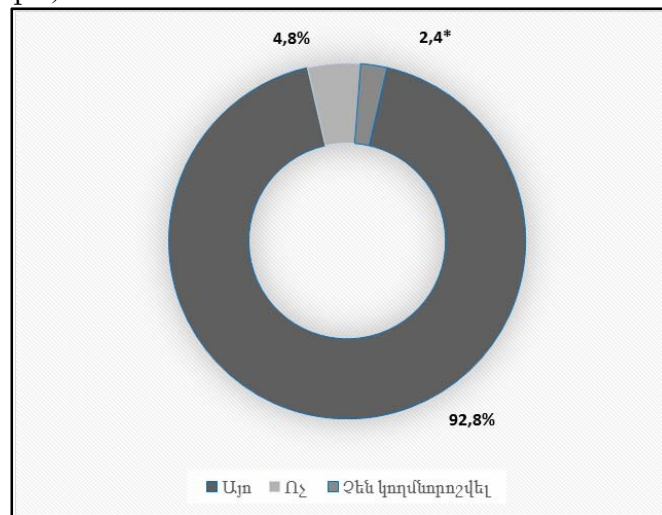
դիտարկումներից, դեղագետների/ դեղագործների հետ խմբային քննարկումներից, ոլորտին առնչվող փաստաթղթերի ուսումնասիրություններից:

Դեղատների քանակը որոշվել է համակարգչային ծրագրով: Յուրաքանչյուր դեղատանը լրացվել է մեկ հարցաթերթ: Դեղատներն ընտրվել են Երևան քաղաքի տարբեր վարչական շրջաններից համամասնորեն, պատահականության սկզբունքով: Հարցվողներին տեղեկացվել է, որ ներկայացվելու են ընդհանրացված տվյալներ, որոնք օգտագործվելու են բացառապես գիտական հետազոտություններում, հետևաբար պահպանվելու է գաղտնիությունը:

Հարցումներից, դիտարկումներից ստացված արդյունքները գրանցվել են EXCEL և SPSS ծրագրերում: Մուտքագրված տվյալների վերլուծությունը ևս կատարվել է նշված ծրագրերի միջոցով:

Արդյունքները և քննարկումը

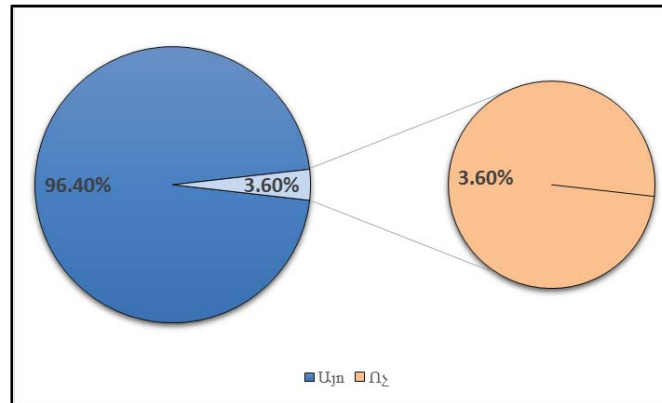
Երևանի դեղատներում կատարված հարցումներից ցանկացել ենք պարզել՝ դեղատան աշխատակիցներն ապահովո՞ւմ են ինքնաբուժվող հիվանդներին անհրաժեշտ խորհրդատվությամբ: Այս հարցին հետազոտվող դեղատների դեղագետները/դեղագործները պատասխանել են այո՝ 92,8 % (n = 464), ոչ՝ 4,8%(n = 24), չեն կողմնորոշվել՝ 2,4% (n = 12), (նկ. 1):



Նկ. 1. Հարցում դեղատան աշխատակիցներին ինքնաբուժվող հիվանդներին անհրաժեշտ խորհրդատվությամբ ապահովվելու վերաբերյալ:

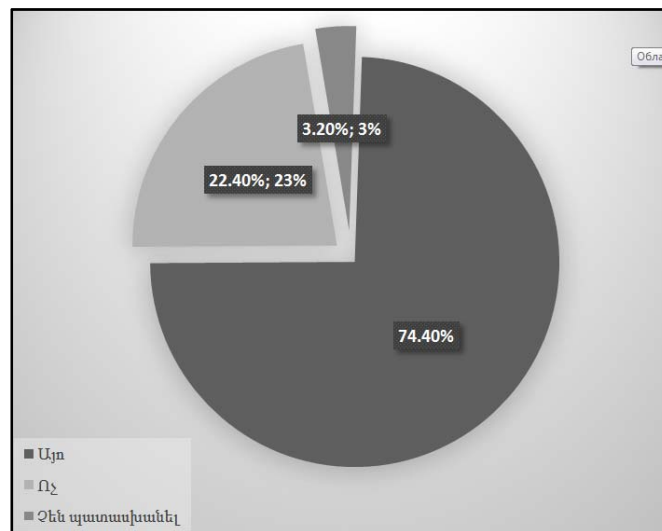
Հետաքրքիր էր պարզել նաև, թե արդյոք ընդունո՞ւմ են դեղագետների խորհրդատվությունը ինքնաբուժվող հիվանդները: Պատաս-

խաններն այսպիսին են. այո՝ 96,4%(n = 482), ոչ՝ 3,6%(n = 18), (նկ. 2):



Նկ. 2. Հարցում ինքնաբուժվող հիվանդներին դեղագործների/դեղագետների խորհրդատվությունն ընդունելու վերաբերյալ:

Այն հարցին, թե արդյոք պահպանո՞ւմ են դեղատան աշխատակիցները հետադարձ կապ հիվանդի հետ, ստացվել են այսպիսի պատասխաններ՝ այո՝ 74,4 % (n = 372), ոչ՝ 22,4%(n = 112), չեն պատասխանել՝ 3,2% (n = 16), (նկ. 3):



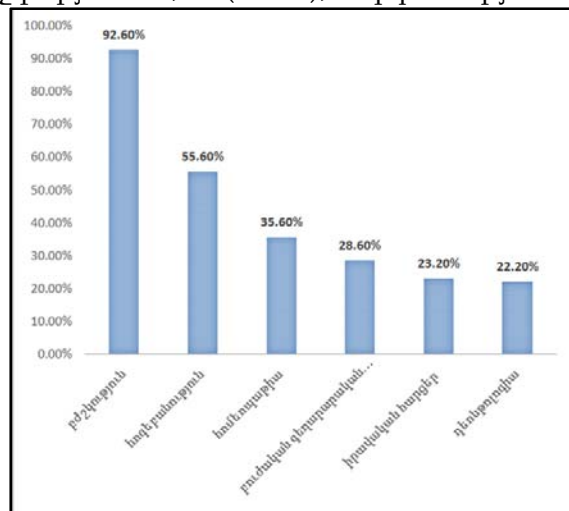
Նկ. 3. Հարցում դեղատան աշխատակիցներին հիվանդի հետ հետադարձ կապ պահպանելու վերաբերյալ:

Ընդհանրացնելով հարցերի այս խմբի տվյալները՝ կարող ենք ընդգծել, որ դեղատանն աշխատող դեղագետների ճնշող մեծամասնությունը դեղատան հաճախորդներին ապահովում է անհրաժեշտ

տեղեկատվությամբ՝ որպես ինքնաբուժման ուղին ընտրած պացիենտի հետ շփվող միակ բուժաշխատող: Շատ գովելի և հուսադրող է նաև այն փաստը, որ, ըստ հարցումների տվյալների, կրկին դեղագետների ճնշող մեծամասնությունը՝ 96,4%, նշել են, որ դեղատան հաճախորդներն ընդունում և վստահում են դեղագետների/դեղագործների խորհրդատվությանը: Եվ որպեսզի այդ խորհրդատվությունն ավելի լիարժեք և վերահսկելի լինի, դեղագետների 74,4 %-ը հետադարձ կապ են պահպանում ինքնաբուժվող հիվանդների հետ այն նպատակով, որ եթե նկատեն ախտանիշների կայունացում կամ վատացում, խորհուրդ տան անմիջապես դիմել բժշկի:

Քանի որ բազմաբաղադրատարր հոմեոպաթային դեղերն առանց դեղատոմսի տրվող դեղեր են [1,2], հետևաբար՝ կարող են կիրառվել ինքնաբուժման նպատակով: Անհրաժեշտ խորհրդատվություն ապահովելու համար դեղագետները պետք է բավարար գիտելիքներ ունենան այս ասպարեզում, սակայն մեր դիտարկումներից և դեղագետների հետ խմբային զրույցներից պարզվել է, որ նրանց գիտելիքները բազմաբաղադրատարր հոմեոպաթային դեղերի վերաբերյալ բավական չեն՝ ապահովելու համար խորհրդատվության այնպիսի մակարդակ, որ ուղղորդի դեղատան հաճախորդին դեղի ընտրության հարցում ճիշտ որոշում կայացնելու:

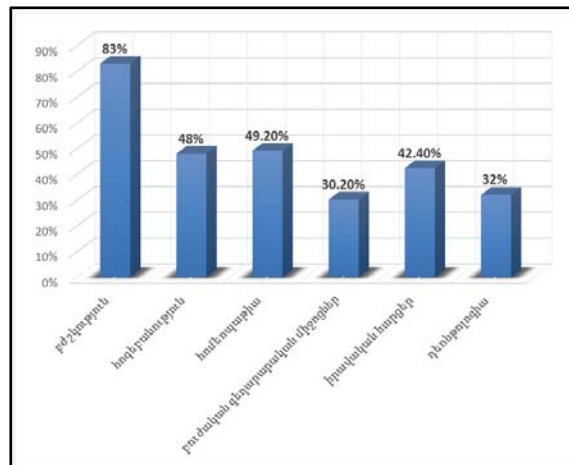
Այս հանգամանքը հաշվի առնելով՝ ցանկացել ենք դեղատան աշխատողների շրջանում պարզել, թե որ ոլորտներում, կապված իրենց ամենօրյա աշխատանքի հետ, ունեն լրացուցիչ, անհրաժեշտ գիտելիքների կարիք: Հարցման արդյունքներից ստացվել են այսպիսի տվյալներ՝ բժշկություն՝ 92,6% (n=463), հոգեբանություն՝ 55,6% (n=272),



Նկ. 4. Նշված ոլորտներից լրացուցիչ գիտելիքների կարիքը դեղագետների համար:

հոմեոպաթիա՝ 35,6% (n=172), բուժական գեղարարական (կոսմետիկ) միջոցներ՝ 28,6% (n=), իրավական հարցեր՝ 23,2% (n=116), դեոնոթոլոգիա՝ 22,2% (n=111), (նկ. 4):

Դեղատան աշխատողների շրջանում պարզել ենք նաև, թե կկամենային արդյոք որակավորման կուրսերում գիտելիքներ ստանալ նախորդ հարցադրման մեջ նշված ոլորտներում: Պատասխաններն այսպիսին են՝ բժշկություն՝ 83% (n=415), հոմեոպաթիա՝ 49,2% (n=246), հոգեբանություն՝ 48% (n=240), իրավական հարցեր՝ 42,4% (n=212), դեոնոթոլոգիա՝ 32% (n=160), գեղարարական(կոսմետիկ) միջոցներ՝ 30,2% (n=152), (նկ. 5):



Նկ. 5. Դեղատան աշխատողների նշված ոլորտներում որակավորման կուրսերում գիտելիքներ ստանալու ցանկությունը:

Հարցման արդյունքները ցույց են տալիս, որ դեղագետների/դեղագործների համարյա կեսը ցանկություն է հայտնել որակավորման բարձրացման կուրսերում ստանալու լրացուցիչ գիտելիքներ հոմեոպաթիայի ասպարեզում, և այս ցուցանիշը երկրորդն է բժշկության ոլորտից հետո: Դեղագործական էթիկայի և դեոնոթոլոգիայի ներկայիս կոդեքսները ստիպում են դեղագործներին լինել կոմպետենտ (իրազեկ) դեղերի հետ կապված ցանկացած ոլորտում [11,20] :

Քանի որ մեր առաջարկություններից մեկը՝ ունենալ վերապատրաստված հոմեոպաթ – դեղագետ, արդեն իրականություն է դարձել մեր արտասահմանյան գործընկերների ջանքերով և հովանավորությամբ, կարող ենք կյանքի կոչել մեր մյուս առաջարկությունը, այն է՝ ներառել որոշակի թեմաներ հոմեոպաթիայից վերապատրաստման, որակավորման բարձրացման կուրսերում, իսկ մոտ ապագայում նաև

մտածել նեղ մասնագիտացման մասին՝ դեղագետներից/դեղագործներից վերապատրաստել հոմեոպաթ – դեղագործներ:

Եզրակացություններ

Հիմք ընդունելով հետազոտության արդյունքները և հաշվի առնելով վերը նշվածները և նաև այն հանգամանքը, որ դեղագետների մեծամասնությունը նշել են իրենց ամենօրյա աշխատանքում, հատկապես տեղեկատվախորհրդատվական գործառույթ իրականացնելիս բժշկության և հոմեոպաթիայի բնագավառներում լրացուցիչ գիտելիքներ ձեռք բերելու անհրաժեշտությունը, կարելի է եզրակացնել, որ աստիճանաբար կարևորվում է դեղագետի խորհրդատվական դերը, հատկապես կոմպլեքս հոմեոպաթային դեղերի կիրառման պարագայում՝ նկատի ունենալով այդ դեղերի առանձնահատկությունները:

Քննարկումների արդյունքներից կարելի է եզրակացնել նաև, որ հրամայական պահանջ է առաջացել որպես հնարավոր առաջին քայլ որակավորման բարձրացման դասընթացների ծրագրերում ներառել հոմեոպաթային բուժման մեթոդի և հոմեոպաթային դեղերի վերաբերյալ տեղեկատվություն: Այս գործընթացը լիովին հնարավոր է իրականացնել, քանի որ մենք ունենք արտասահմանում վերապատրաստված և հոմեոպաթ-դեղագետի որակավորում ստացած մասնագետ:

Ընդունված է 30.05.22

Анализ консультационно-информационной деятельности провизора и её особенности при реализации многокомпонентных гомеопатических препаратов

А. Г. Маилян

В условиях рыночных отношений подавляющее большинство аптек работают на хозрасчетной основе, иметь в аптеке должность врача-консультанта экономически не целесообразно, поэтому эта сложная и ответственная функция возлагается на провизора.

Для того чтобы на должном уровне выполнять информационно-консультационную работу, провизор должен быть вооружен необходимыми знаниями о лекарственных средствах, особенно гомеопатических. Комплексные гомеопатические лекарства зарегистрированы во многих странах мира, в том числе и в Армении, как безрецептурные препараты, поэтому их может предлагать провизор тем пациентам, которые выбрали самолечение.

64% исследованных аптек имеют комплексные гомеопатические препараты, но оказалось, что фармацевтам не хватает знаний в этой области, и они выразили желание восполнить их на курсах повышения квалификации. А по-

скольку в этой области имеется провизор-гомеопат, который квалифицировался за границей, вполне возможно осуществить передачу необходимых знаний для консультирования.

Analysis of the Consultative-Informative Activities of the Pharmacist and its Peculiarities in the Implementation of Multicomponent Homeopathic Preparations

A. G. Mailyan

In the context of market relations, the vast majority of pharmacies operate on a self-financing basis. It is not financially viable to have a doctor-consultant position in the pharmacy, therefore this complex and responsible function is assigned to the pharmacist. Respectively, in order to perform the consultative-informative work in due manner, a pharmacist is expected to be armed with the necessary knowledge about medicines, especially homeopathic medicines.

Complex homeopathic medicines are registered in many countries of the world, including Armenia, as over-the-counter medicines, so pharmacists can offer them to the patients who have chosen self-medication.

64% of the studied pharmacies have complex homeopathic medicines. However, the pharmacists have turned out not to have enough knowledge in this field, which is why they have expressed a desire to gain relevant knowledge through advanced training. In this respect, as long as we have a homeopath-pharmacist trained abroad, it is quite feasible to share the relevant knowledge with pharmacists.

Գրականություն

1. Հայաստանի Հանրապետության դեղերի պետական գրանցամատյան (ռեեստր), (01.01.2022թ. - 31.01.2022թ.):
2. Հայաստանի Հանրապետությունում գրանցված առանց դեղատոմսի (ԱԴ) տրվող դեղերի ցանկ (31.01.2022թ. դրությամբ):
3. ВОЗ: рациональное применение лекарственных средств, Аптека online.
4. *Дмитриева Е.Г.* Фармацевтическое консультирование / [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://clinicalpharmacia.ru/pag27/>.
5. *Казымова Г. Р.* Методические подходы к совершенствованию информационного обеспечения безрецептурного отпуска лекарственных средств. Тема диссертации и автореферата, 2009 <https://www.dissercat.com>
6. *Кожакметов Б.А.* Исследование проблемных аспектов фармацевтической опеки в Карагандинском регионе Email: Kozhakhmetov17125@scientifictext.ru
7. Министерство здравоохранения и медицинской промышленности Российской федерации. Приказ от 29 ноября 1995 года N 335 «Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении».
8. По материалам www.who.int
9. *Хруцкая О.А., Хруцкий К.С.* Безрецептурный отпуск лекарств: состояние и перспективы. Фармация, 2005, 2, с. 15 – 17.
10. *Badiger S., Kundapur R., Jain A., Kumar A., Pattanshetty S., Thakolkaran ., et al.* Self-medication patterns among medical students in South India. Australas Med J., 2012, 5(4):217–20. <https://doi.org/10.4066/AMJ.2012.1007>. Epub 2012 Apr 30.

11. *Berardi RR., Kroon LA., McDermott JH., Riedlinger JE., Lennihan B.* Homeopathic remedies. In: Berardi RR., Kroon LA., McDermott JH., Newton GD., editors. Handbook of Nonprescription drugs: An Interactive Approach to self care. 15. Washington DC: American Pharmaceutical Association, 2006, pp. 1167–1193. [Google Scholar].
12. *Chaturvedi HK., Mahanta J., Pandey A.* Treatment-seeking for febrile illness in North-East India: An epidemiological study in the malaria endemic zone. *Malar J.*, 2009, 8:301. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
13. *Deshpande SG., Tiwari R.* Self medication: A growing concern. *Indian J Med Sci.*, 1997, 51:93–6. [PubMed] [Google Scholar].
14. Directive 2001/83/EC of the European parliament and of the council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
15. *Greenhalgh T.* Drug prescription and self-medication in India: An exploratory survey. *Soc Sci Med.*, 1987, 25:307–18. [PubMed] [Google Scholar].
16. *Ganguly NK., Arora NK., Chandy SJ., Fairuze MN., Gill JP., Gupta U. et al.* Global antibiotic resistance partnership (GARP): India Working Group. Rationalizing antibiotic use to limit antibiotic resistance in India. *Indian J Med Res.*, 2011, 134:281–94. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
17. *Hughes CM., McElnay JC., Fleming GF.* Benefits and risks of self medication. *Drug Saf.*, 2001, 4:1027–37. [PubMed] [Google Scholar].
18. *Jamhour A., El-Kheir A., Salameh P., Hanna PA., Mansour H.* Antibiotic knowledge and self-medication practices in a developing country: a cross-sectional study. *Am J Infect Control.*, 2017, 45(4):384–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2016.11.026>. Epub 2017 Jan Article PubMed Google Scholar.
19. *Kasulkar AA., Gupta M.* Self medication practices among medical students of a private institute. *Indian J Pharm Sci.*, 2015, 77(2):178–82.
20. *Mc Dermott J H., Riedlinger JE., Chapman E.* What pharmacists should understand about homeopathic remedies. *Am J Health-Syst Pharm.*, 1995, 52:2442–2445. [PubMed] [Google Scholar].
21. *Mumtaz Y., Jahangeer S., Mujtaba T., Zafar S., Adnan S.* Self medication among university students of Karachi. *J Liaquat Uni Med Health Sci.*, 2011, 10(03):102–5. Google Scholar.
22. *Ofori-Asenso R., Agyeman AA.* Irrational use of medicines-a summary of key concepts. *Pharmacy*, 2016, 4:35. doi: 10.3390/pharmacy4040035.
23. Regional Strategy on Prevention and Containment of Antimicrobial Resistance, 2010-2015. [Last accessed on 2013 Jun 24]. Available from: http://www.searo.who.int/entity/antimicrobial_resistance/BCT_hlm-407.pdf.
24. *Shah SJ., Ahmad H., Rehan RB., Najeeb S., Mumtaz M., Jilani MH. et al.* Self-medication with antibiotics among non-medical university students of Karachi: a cross-sectional study. *BMC Pharmacol Toxicol.*, 2014, 15(1):74. Article PubMed PubMed Central Google Scholar.
25. *Shehnaz SI., Khan N., Sreedharan J., Issa KJ., Arifulla M.* Self-medication and related health complaints among expatriate high school students in the United Arab Emirates. *Pharm Pract.*, 2013, 11(4):211. Article Google Scholar.
26. *Yewale VN., Dharmapalan D.* Promoting appropriate use of drugs in children. *Int J Pediatr.*, (2012) 2012:906570. doi: 10.1155/2012/906570 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar.

УДК 930.26

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.3-136

**Население эпохи поздней бронзы и раннего железного века
из областей Ширак и Гехаркуник (Армения),
по данным палеопатологии***

**А.Ю. Худавердян¹, А.А. Енгибарян², Р.Ш. Матевосян²,
Ш.А. Варданян², А.А. Хачатрян³, Л.А. Петросян¹**

¹Институт археологии и этнографии НАН РА,

²Ереванский государственный медицинский университет,

³Ширакский краеведческий музей

0025, Ереван, ул. Чаренца, 15

Ключевые слова: Армения, эпоха бронзы, краниология, краниоскопия, одонтология, палеопатология

*Посвящается светлой памяти
археолога Ларисы Еганян*

Введение

Изучение палеопатологических особенностей древнего населения Армении сегодня становится все более популярным направлением в медицинской и исторической науке. Исследование костных останков человека и анализ характера распространения различного рода заболеваний, фиксация различного рода травм и искусственных модификаций позволяют исследователям по-новому взглянуть на специфику хозяйственно-культурной жизни и особенности социальной адаптации популяций к окружающей среде.

Палеопатологических исследований населения эпохи поздней бронзы и раннего железного века с территории Армении, проведено не много. В каждом случае материалы данной эпохи уникальны и имеют свои особенности, что связано со спецификой ареала обитания, образом жизни и численностью выборки. Материалом для данного исследования послужили костные останки с территории двух областей Армении – Гехаркуникской (Норатус) и Ширакской (Лернакерт, Маисян и Кети).

Материал и методы

Первые раскопки могильника Норатус произвел археолог А.А. Мартиросян (1964г.), затем продолжил работу А.С. Пилипосян (1989-1990гг.).

* Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке РА в рамках научного проекта № 20TTSH-009.

В 1960г. В.П. Алексеев, участвуя в работах Армянской антропологической экспедиции, организованной Институтом экспериментальной морфологии АН Грузинской ССР и Институтом этнографии АН СССР, имел возможность исследовать в Краеведческом музее г. Камо небольшую серию черепов, полученных в результате раскопок, осуществленных А.А. Мартirosяном. Результаты краниологического анализа этого материала были опубликованы В.П. Алексеевым в 1974г. [1]. Черепа характеризуются резко выраженным комплексом южноевропейских особенностей. Большая часть коллекции из раскопок А.С. Пилипосяна утеряна. На основании археологического инвентаря выделены три группы погребений: средней (пог. 8-13, 26), поздней бронзы (пог. 1-7, 17-20, 22-24) и урартского (пог. 18, 20, 21, 22) периодов [10]. В работе анализируются только материалы эпохи поздней бронзы. Серия насчитывает 9 мужских, 9 женских и 7 детских черепов (таблица).

Антропологический материал из могильников Маисян и Кети был собран в 2013-2014 гг. сотрудниками Института археологии и этнографии НАН РА (Л.А. Петросян) и Ширакского краеведческого музея (А.А. Хачатрян, Л.Г. Еганян). Серия Маисян состоит из останков 12 индивидуумов. Гендерные зависимости распределились следующим образом: 8 мужских и 4 женских скелета. Из раскопок могильника Кети извлечены костные останки одного женского скелета (таблица).

Антропологический материал из могильника Лернакерт был собран в 2019-2021 гг. сотрудниками Института археологии и этнографии НАН РА (Б.В. Варданян, М.Г. Сарибекян и др.). Серия состояла из останков 30 индивидуумов (таблица). Из них 2 случая принадлежат детям, 28 – взрослым людям (11 мужских, 13 женских скелетов, у четырех индивидов пол не определен).

Таблица

Антропологический материал с территории Республики Армения

Регион, местность, серия		Мужчины	Женщины	Дети	Пол не определен	Общее количество
1	Ширак: Лернакерт	11	13	2	4	30
2	Ширак: Маисян-Кети	8	4		-	12
3	Гехаркуник: Норатус	9	9	7	-	25
4	Общее количество	28	26	9	4	67

Пол индивидов определялся на основе морфологических особенностей черепа и костей посткраниального скелета [16, 29, 31]. Возрастные определения проведены с учетом оксификации и прорезывания зубов у индивидов до 23 лет [15] и по длине диафизов длинных костей конеч-

ностей [34]. Патологические изменения описывались по методикам, разработанным рядом авторов [14, 17, 18, 20, 32].

Результаты и обсуждение

Искусственная модификация головы

Осознание человеком своего тела как ключевого элемента мироздания и сопряженные аспекты манипуляторной деятельности изучаются методами палеоантропологии, фиксирующими непосредственные следы социальной деятельности индивида по изменению его внешнего облика, трансформации или деструкции тела [9]. Искусственная деформация головы – интересный и неоднозначный феномен, широко распространенный в древности и сохраняющийся в некоторых обществах традиционной культуры сегодня, привлекал пристальное внимание многих исследователей. По данным некоторых авторов (в частности [28]), подобная традиция существовала на всех континентах. Временной интервал, определяющий данные находки, соответствует V тыс. до н.э. – V вв. н.э. Мотивами преднамеренной деформации головы могут быть следующие традиции и медицинские манипуляции: 1) непреднамеренное воздействие предмета быта (особый вид колыбели, приводящий к уплощению затылочной кости), 2) подчеркивание социального статуса и отличие от инородных групп, 3) исправление «неправильной» формы черепа и получение «красивой» формы головы, удовлетворяющей определенным эстетическим нормам, 4) возможность изменить психотип человека, 5) необходимость приостановить быстрый рост мозгового вещества, 6) стремление ускорить процесс зарастания родничка, 7) результат массажа (для снятия головных болей), 8) желание защитить голову новорожденного от природных факторов (холод, ветер, жара) [12, 21, 22, 24].

Гиппократ [5] описывал это обычай у народов, обитавших по берегам Черного и Азовского морей. Д.Н. Анучин [2] отмечал, что обычай искусственной деформации получил распространение в I – IV вв. н.э. на Кавказе. Население эпохи поздней бронзы и раннего железного века является носителем традиций преднамеренной и непреднамеренной деформации головы. Впервые на территории Ширакской равнины наиболее ранний



Рис. 1. Искусственная деформация головы (Лернакерт: пог. 10)

случай искусственной деформации головы выявлен в некрополе Лернакерт. У мужчины из погребения 10 (раскопки 2020г.) установлена кольцевая лобно-затылочная (башенная) деформация (рис. 1).

На некоторых черепах также зафиксирована непреднамеренная деформация: теменная (*tump-line deformation*, рис. 2) и затылочная (*cradle deformation*, рис. 3).

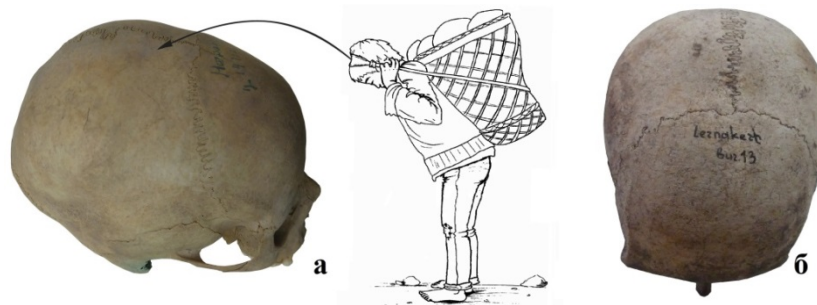


Рис. 2. Непреднамеренная теменная деформация. Повязка, скрепленная поперечными ремнями, удерживает груз на спине (а. Норатус: пог. 1/2, женщина 18-25 лет; б. Лернакерт: пог. 13)

Вдоль верхнего края теменных костей, в области за брегмой, у 11 индивидов (7 мужских, 4 женских) из некрополя Норатус и у одного – из Лернакерта (пог. 13) наблюдались локальные понижения – поперечные канавки (*tump-line deformation*). Считается, что поперечные канавки на черепе – результат ношения повязки (узкой или широкой), концы которой завязывались поперечными ремнями, удерживающими груз на спине [23, 25] (рис. 2). Боковые части наружной поверхности теменных костей, а также височные кости не имеют следов деформационных изменений. Мы полагаем, что воздействие широкой и короткой поперечной повязки привело к уплощению теменных костей.

Следующий тип непреднамеренной деформации черепа – деформация колыбельного типа. Деформация затылка, по всей видимости, результат тугого пеленания в деревянной люльке («оророце»), в которой младенец находился большую часть дня. Уплощенность формируется лишь на первом году жизни под воздействием колыбельной стенки, соприкасающейся с теменем и затылком (рис. 3). Сопоставление формы колыбели с формой головы показывает, что в районах, где бытует колыбель типа «оророц», голова имеет гораздо более круглую форму. Американский исследователь Ф. Боас [8] проводил наблюдения за детьми армян, рожденных в Армении и выхоженных в «оророце» и рожденных в Америке и выхоженных без «оророца». Он обнаружил, что у детей, выхоженных без «оророца», головной указатель на 5 единиц меньше, чем у детей, лежавших в «оророце». Четкие следы деформации колыбельного

типа отмечены на 7 (4 мужских, 3 женских) черепах Норатусской серии (рис. 3) и на 2 из могильника Лернакерт (пог. 1, пог. 22-1: индивид № 2).



Рис. 3. Непреднамеренная затылочная деформация (Норатус: пог. 1/3)

Палеопатология

Диагностика травматических повреждений костей и суставов считается одной из самых важных задач в палеопатологии [32]. Данные по травматизму отражают уровень благополучия общества, а оценка травматизма, обусловленного конкретным фактором, позволяет установить степень опасности той или иной области жизнедеятельности людей. Эти повреждения позволяют также получить информацию об условиях жизни в древних обществах, о взаимодействиях человека с окружающей средой [14, 23]. Наличие прижизненных повреждений костной системы позволяет предположить или четко установить причины смерти, иногда они могут свидетельствовать об обстоятельствах, приведших к смерти [26].

Черепно-мозговые травмы. У 12 индивидов из некрополя Норатус наблюдаются черепные травмы. Травмы на черепе локализованы на лобной кости у троих индивидов (пог. 4/2, ♂ 30-39 лет; пог. 4/5, ♂ 40-49 лет; пог. 15, ♀ 20-29 лет), на теменных костях – у шестерых (пог. 3/1, ♂ 20-29 лет; пог. 1/4, ♀ 50-59 лет; пог. 1/4, 6-8 лет; пог. 4/2, ♂ 18-22 года; пог. 15, ♀ 20-29 лет; пог. 19-1a, ♂ 30-39 лет) и на нижней челюсти – у одного индивида (пог. 1/2, ♂ 30-39 лет). Есть основания полагать, что у взрослых индивидов во всех случаях использовалось сходное оружие. Это мог быть обух топора, булава или жезл. У одного индивида обнаружен заживший перелом носовых костей (пог. 19-1a, ♂ 30-39 лет). У индивидов также зафиксированы разного рода повреждения нижней челюсти (пог. 19, ♂ 20-29 лет) и лобной кости (пог. 19-1a, ♂ 30-39 лет; пог. 15, ♀ 20-29 лет; пог. 4/2, ♂ 18-22 года), нанесенные оружием с острым, возможно режущим, краем. В Лернакертской группе травмы выявлены у 5 индивидов. У троих индивидов (пог. 3; пог. 22-1: № 2, № 3, рис. 4) на лобной и теменных костях целостность костей была нарушена воздействием тупого предмета. В группе Маисян травмы черепа были выявлены у 2 индивидов (пог. 2-1, ♂, 50-55лет, пог. 2/2♂, .30-39лет). Итак, часть травм получена при лобовом столкновении (разного рода повреждения лобной кости и лица), другие удары нанесены сзади (они отмечены на теменных костях).

Поль-Анри Сталь убедительно доказал, что весьма распространенная в древности и в средние века практика обезглавливания свидетельствует о вере людей в особую важность головы. Охота за головами вдохновлялась стремлением уничтожить личность и силу чужака, врага или жертвы. Обладание черепом побежденного часто означало присвоение победителю его достоинств [35]. Отрубленная человеческая голова имела важное символическое значение в культовых системах и магических ритуалах греков, этрусков, карфагенян, кельтов, фракийцев, скифов, тавров и других древних народов, о чем неоднократно сообщали античные писатели [4, 11]. Объяснение обряда отсечения головы можно найти в многочисленных сюжетах мифов, связанных с почитанием божеств хтонического круга и прежде всего Диониса. Недаром во многих из них описываются сцены с отчленением головы, терзанием тела и ритуальным каннибализмом [3]. Как известно, черепа людей (так же, как и животных) могут свидетельствовать и о наличии мотива земного плодородия [7]. Жертва выступала как бы видимым медиатором между живущими людьми и божеством, находившимися под землей умершими предками, которые призывались повлиять на плодородие земли и урожайность и на благополучие всего сущего, с ними связанного. По представлениям древних, человеческие жертвоприношения, различные манипуляции и препарирование тел жертв и умерших, омофagia являлись символами искупления и новой жизни.

У ребенка 9-10 лет из некрополя Лернакерт (пог. 12) в основании черепа были отмечены механические разломы затылочных мыщелков и повреждение левого сосцевидного отростка. Механические разломы кости соответствуют моменту смерти индивида (рис. 5). Травмы такого рода имеют только одну дефиницию (отсечение головы у человека, находящегося в вертикальном положении) [30]. Линейный разлом сосцевидного отростка слева с наружной стороны и специфические разрушения мыщел-



Рис. 4. Травма на лобной кости
(пог. 22-1, № 3)



Рис. 5. Повреждения костной ткани
в основании черепа, связанные
с декапитацией (пог. 12)

ков говорят о том, что удар был нанесен сзади, очевидно, правой рукой. Анализ реконструкции полученных травм позволил восстановить обстоятельства убийства индивида. Вероятно, удар был нанесен человеком, стоявшим сзади. Держа жертву за волосы, голову отсекли мечом резким ударом слева.

Посткраниальный скелет. Перелом надколенника фиксируется у индивида из Лернакерта (пог. 19-1, № 3, рис. 6). Подобная травма возникает при падении на коленный сустав с ударом надколенника о твердую поверхность (пол, лед и т. д.).

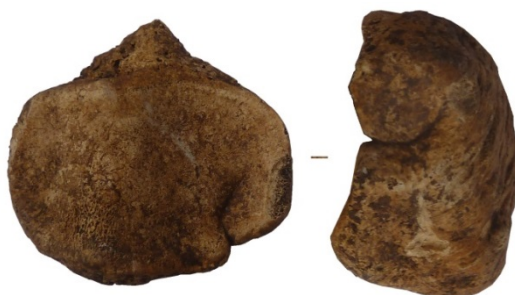


Рис. 6. Трещина на коленной чашке (пог. 19-1: индивид № 3)

Признаки нарушения обмена веществ и нехватки микроэлементов в организме. Горизонтально ориентированные линии эмалевой гипоплазии были выявлены у 11 индивидов из некрополя Лернакерт и у одного – из Норатуса. Наличие у 2 индивидов из могильника Маисян, как правило, не резко выраженной эмалевой гипоплазии, отражающей воздействие частого, но не сильного физиологического стресса, было обусловлено сезонными колебаниями в поступлении пищевых ресурсов. Возрастную зависимость эмалевая гипоплазия не обнаруживает, она одинаково наблюдается во всех возрастных когортах, указывая на то, что перенесенный в детстве стресс существенным образом не влиял на продолжительность жизни населения и не являлся определяющим для выживаемости.

Анализ маркеров *анемии (cribra orbitalia)* на палеоантропологическом уровне демонстрирует влияние природных факторов и условий среды обитания (изменение рациона питания, плотности населения, миграция, переход населения к другому типу хозяйствования и т.д.) [18,19]. Поротический гиперостоз орбит (*cribra orbitalia*) зафиксирован на 4 мужских черепах могильника Маисян (пог. 2-2, 2/2, 3/1, 6-2). В лернакертской группе признак не обнаружен. Частота встречаемости поротического гиперостоза орбит в серии Норатус достигает 61,12 % (11/18).

У населения Маисян-Кети *поротический гиперостоз* свода черепа был зафиксирован у четырех женщин и у троих мужчин. В Лернакертской

группе признак обнаружен у 15 индивидов. В серии Норатус признак не обнаружен.

Деформация грудной клетки. Выгнутая грудная клетка (*Pectus Arcuatum*, синдром Куррарино-Сильвермана (Currarino-Silverman), «верхний киль») является самой редкой деформацией грудной клетки. Этот дефект врожденный. В выгнутой грудиने сочетаются аномалии развития ребер, хрящей. При ней грудина как бы недоразвита – то есть имеет меньший размер, чем обычно. Поэтому и возникает дальнейшая деформация грудного костного каркаса. Обычно в верхней части грудной клетки наблюдается небольшое выпячивание грудины, как при килевидной деформации, а нижняя часть либо остается нормальной, либо немного



Рис. 7. Деформация грудной клетки (синдром Куррарино-Сильвермана) (Маисян, пог. 2-2)

смещается относительно центральной линии грудной клетки. Нами зафиксирована у индивида из Маисян врожденная деформация грудной клетки – *выгнутая грудина*. При данной патологии имеет место выстояние вперед грудины. На рис. 7 видно, что выступающая борозда образуется в верхней ее части, а в нижней – отмечается смещение кзади, в сторону средостения мечевидного отростка (самой узкой и короткой части грудины – ее нижнего, свободного конца). Грудина у индивида имеет относительно меньшие, чем в норме, размеры, что и становится непосредственной причиной деформации костного каркаса грудной клетки.

Воспалительные процессы.

Мастоидит – гнойное воспаление слизистой оболочки и костной ткани сосцевидного отростка. Данный тип воспаления, как правило, развивается при высокой активности (вирулентности) инфекции на фоне сниженной сопротивляемости организма. Предрасполагающими факторами могут быть задержка начальных стадий острого гнойного среднего отита, механическое препятствие оттоку воспалительной жидкости – экссудата (скапливается в ухе при воспалении), а также недостаточная аэрации полостей среднего уха при сопутствующих заболеваниях носа и околоносовых пазух. Заболевание отмечено у семи индивидов в группе Маисян – 4 мужских (пог. 6-2; 2/2; 3/1; 3-2) и 3 женских (пог. 6-1; 6-3; 5)

череп) и у 9 – из Лернакерта (пог. 2; 3; 12; 13; 19; 22-1, № 1); 22-1, № 3; 22-1, № 7).

Периостит – реакция костной ткани на большой круг патогенных причин [33]. Анемические синдромы, инфекции, воспаления травматического происхождения являются причиной периостита. Периостит наблюдается у трех индивидов на костях посткраниального скелета в группе Лернакерт (пог. 13; 22-1, № 2; 22-1, № 7).

Доброкачественные опухоли. В ушных каналах у 7 индивидов из Маисян-Кети и 4 – из Лернакерта отмечается наличие остеофитных образований – *экзостозов* (Маисян, пог. 2-2, 5, 7, 6-1, 6-2, 10а; Кети, пог. 1; Лернакерт, пог. 19, 22-1 (1-1), 22-1 (3), 22-1 (6)). Они представляют собой опухоли остеобластического происхождения в виде бесформенных масс. Появление экзостозов связывается с напряжением надкостницы и воздействием холодной воды, способствующей сужению кровеносных сосудов в ушном канале.

Зубочелюстные патологии. Ряд заболеваний в той или иной мере провоцируется пищевыми стрессами. К числу негативных факторов мы относим недостаточное, малокалорийное питание, периоды голодания, нехватку тех или иных элементов в рационе и пр. В качестве одного из прямых маркеров пищевого стресса следует считать проявление *кариеса* в палеопопуляциях. Кариес отмечен у 5 субъектов из могильника Лернакерт (3; 4; 19; 22-1: индивид № 1; 22-1: индивид № 6) и у 2 – из Маисяна (пог. 6-2, 7). Кариозные поражения зубов не встречались в группе Норатус. Другим показателем пищевого стресса является наличие *зубного камня*. Образование зубного камня в немалой степени связано с особенностями диеты, однако связь эта неоднозначная. Отложение зубного камня зависит от pH слюны и усиливается при высоком уровне потребления белков вследствие увеличения во всех тканевых жидкостях концентрации мочевины [27, 36], а также от абразивных свойств пищи, которые варьируют в очень широком диапазоне в зависимости от способов обработки и приготовления. При использовании зернотерок в пищу попадает большое количество мельчайших абразивных веществ, которые обеспечивают естественное очищение зубов от бактериального налета. Пища, приготовленная из цельных зерен или злаков, такими свойствами не обладает. Анализ патологии зубов показал, что этот признак выявлен у 10 погребенных в могильнике Лернакерт (пог. 3 /раскопки 2019/, 3 /раскопки 2020/, 4, 15, 19; 11; 22-1: индивид № 1; 22-1: индивид № 6); 9-1 (нижний слой: индивид № 2), 9-1 (нижний слой: индивид № 3), у 4 (3 женщин и мужчина) – из Норатуса и у одного – из Маисяна (пог. 7). Другая зубная патология характеризуется *прижизненным выпадением зубов*. Одна из распространенных причин осложнения – кариес, другая – усиленная нагрузка на зубочелюстной аппарат, третья связана с системными патологиями (например, эндокринными нарушениями или ранним подростковым парадон-

тозом). Прижизненное выпадение зубов наблюдается у 3 погребенных в Лернакерте (пог. 4, 10, 13), у 2 – из Маисяна (пог. 3-2, 6-1) и у 2 – из Норатуса. *Абсцесс* фиксируется у двух индивидов из Норатуса и у двух – из Лернакерта. Образовавшиеся в результате воспалительного процесса обширные отверстия имеют выход как на внутреннюю, так и на внешнюю поверхность челюстей. *Стертость зубной эмали* обнаружена у 4 индивидов из некрополя Норатус, у двоих – из Лернакерта (пог. 22-1, индивид № 1; 22-1, индивид № 2) и у одного из Маисяна (пог. 3/1).

У пяти индивидов из могильника Норатус (пог. 1/2; 4/5; 1/4; 19/1; 10) наблюдается *флуктуирующая асимметрия размеров зубов*. Как известно, асимметрия размеров и структуры зубов человека носит ненаправленный, флуктуирующий характер, связанный с колебаниями пенетрантности и экспрессивности генов в силу целого комплекса причин генетического характера [6]. Повышение ее уровня может быть также вызвано неблагоприятным воздействием окружающей среды (холод, высокая температура и др.), перенесенным в период формирования постоянных зубов [13].

Дегенеративные изменения межпозвоночных дисков сопровождаются изменениями в телах позвонков. Все подобные костные разрастания, костные наплывы, окостенения являются признаками своевременного старения или ускоренного, следовательно, уже патологического изна-



Рис. 8. Дегенеративно-дистрофические поражения позвонков (Маисян, пог. 7)

шивания суставных хрящей и межпозвоночных дисков. В межпозвоночных дисках наблюдается картина дистрофических и пролиферативных явлений, местами зафиксированы разрывы в хрящевых пластинках дисков. Нами зафиксированы все формы деформирующего спондилеза: от маленьких усиков до значительных наплывов в виде клюва попугая (рис. 8). При *остеохондрозе* наблюдается некоторая зазубренность прилегающих к сниженным дискам площадок соседних тел позвонков, неровность, нечеткость их замыкающих костных пластинок. Деформирующий спондилез наблюдается у одного индивида из некрополя Маисян (пог. 7) и у троих – из Лернакерта (пог. 10; 22-1; индивид № 2; 22-1; индивид № 5). У пяти индивидов из могильника в Лернакерте выявлены нарушения целостности диска (*грыжа межпозвоночного диска*) (пог. 1; 22-1: индивид № 1-1; 22-1:

индивид № 5; 19-2, верхний слой, 19-1, нижний слой). Подобные повреждения тел позвонков чаще возникают при не прямой травме, при осевой нагрузке на позвоночник в сочетании с резким чрезмерным сгибанием (рис. 8).

Обобщая приведенные данные, можно обозначить следующие положения:

1. В могильнике Норатус захоронены индивиды различного пола и возраста. К настоящему времени исследованы останки 21 индивида (9 мужчин, 5 женщин, 7 детей). В группе Маисян-Кети 12 скелетов (8 мужчин, 4 женщины), а в некрополе Лернакерт их 30 (11 мужчин, 13 женщин, 2 детей, у 4 – не определена половая принадлежность).

2. Население Армении эпохи поздней бронзы и раннего железного века является носителем традиции преднамеренной и непреднамеренной (*tump-line deformation, cradle deformation*) деформации головы. Обычай искусственной *кольцевой деформации головы* был зафиксирован в могильнике Лернакерт. У 18 индивидов из Норатуса отмечены два вида непреднамеренной искусственной деформации головы (теменная деформация */tumpline deformation/*, деформация колыбельного типа (затылочная деформация */cradle deformation/*). У шести индивидов отмечены сочетания поперечных деформационных изменений теменных костей и следов деформации колыбельного типа. В группе Лернакерт теменная деформация головы обнаружена у одного индивида, а деформации колыбельного типа отмечены у 2 индивидов. Указанные деформации представляют собой результат длительного внешнего механического воздействия на растущую голову. Наличие на теменных костях участков с локальным понижением означает, что на свод черепа молодого человека, у которого процесс роста костей еще не был завершен, оказывалось длительное давление. Вероятно, индивиды непродолжительное время «использовали» головы в качестве «третьей руки». Деформация затылка является результатом тугого пеленания в деревянной люльке («оророц»), в которой младенец находился большую часть дня. Если положить ребенка в жесткую колыбель надолго, то задняя часть свода черепа может приобрести характерное уплощение. При такой деформации наибольшее давление приходится именно на верхнюю часть затылочной чешуи.

3. В целом для групп эпохи поздней бронзы и раннего железного века, повреждения были зафиксированы у 19 субъектов. Полагается, что черепно-мозговые травмы чаще связаны с насилием.

4. Распространение разнообразных патологий зубочелюстной системы, таких как абсцессы, зубной камень, прижизненная утрата зубов, указывает на специфичность рациона и пищевой стресс. Развитие вышеуказанных патологий, вероятно, взаимосвязано с особенностями диеты, условий жизни и средовой обстановкой. Высокая плотность населения способствовала развитию неблагоприятной эпидемической обстановки у

населения. Скорее всего отсутствовала регулярная гигиена ротовой полости, что стимулировало распространение воспалительных заболеваний. Вероятно, исследованные могильники являются некрополями определенных социальных групп, в диете которых доминировала грубая пища.

5. Индивиды эпохи поздней бронзы и раннего железного века в процессе жизнедеятельности в той или иной степени занимались тяжелым физическим трудом. Об этом свидетельствуют некоторые проявления на скелете, а именно: деформация тел позвонков, деформирующий спондилез, грыжи, не всегда связанные с возрастом индивидов.

Поступила 18.04.22

Շիրակի և Գեղարքունիքի մարզերի (Հայաստան) ուշ բրոնզե և վաղ երկաթե դարի բնակչությունը ըստ հնէաախտաբանության

**Ա.Յու. Խուղավերդյան, Ա.Ա. Ենգիբարյան, Ռ.Շ. Մաթևոսյան,
Շ.Ա. Վարդանյան, Ա.Ա. Խաչատրյան, Լ.Ա. Պետրոսյան**

Ուսումնասիրվել են Հայաստանի Հանրապետության տարածքից հայտնաբերված ուշ բրոնզե և վաղ երկաթե դարաշրջանի պեղումների ընթացքում ձեռք բերված մարդաբանական հավաքածուները: Բացահայտվել են գլխի միտումնավոր և ոչ միտումնավոր ձևափոխումներ: Ոսկրերի վրա առկա են ծակոտկեն (պորոտիկ) հիպերոստոզ, բորբոքային հիվանդություններ, վնասվածքներ: Կմախքներից մեկի վրա հայտնաբերվել է գլխատման դեպք: Այս երևույթը Հայաստանի տարածքում հայտնի է դեռևս վաղ բրոնզե դարից: Բորբոքային պրոցես, մասնավորապես մաստոիդիտ, առկա է 16 անհատների մոտ: Ատամների վրա հայտնաբերվել են գծային էմալի հիպոպլազիա, ատամի ոսկրափուտ (կարիես), ատամների կորուստ: Այս բոլոր ատամնաձևոտային հիվանդությունների զարգացումը հավանաբար փոխկապակցված է սննդակարգի առանձնահատկությունների, կենսակերպի և շրջակա միջավայրի պայմանների հետ: Ընդհանուր առմամբ մարդաբանական համեատնյութի ուսումնասիրությունը թույլ է տալիս խոսել ուշ բրոնզե և վաղ երկաթե դարաշրջանի բնակիչների նստակյացության մասին, ինչը հաստատվում է ոսկրների վրա բորբոքային պրոցեսների առկայությամբ:

Late Bronze and Early Iron Age Population From Shirak and Gegharkunik Regions (Armenia) According to Paleopatology

**A.Yu. Khudaverdyan, A. A. Yengibaryan, R. Sh. Matevosyan,
Sh. A. Vardanyan, H. H. Khachatryan, L. A. Petrosyan**

The article presents preliminary results of an anthropological research of human bone remains obtained during excavations of Late Bronze and Early Iron Ages monuments on the territory of the Republic of Armenia. Cases of deliberate artificial modifications of skulls and unintentional deformations were observed. The structure of the paleopathological profile of the sample is dominated by porotic hyperostosis, inflammatory diseases and injuries. A decapitation was found on one of the skeletons. This phenomenon has been known in Armenia since the early Bronze Age. Inflammatory processes, particularly mastoiditis, are present in 16 individuals. Antemortem teeth loss, linear enamel hypoplasia, caries were detected. The development of all these dental diseases is probably related to the peculiarities of the diet, lifestyle and environmental conditions. In general, the study of modest anthropological material allows us to speak about the settled populations of the Late Bronze Age, Early Iron Age, which is confirmed by the presence of inflammatory processes on the bones.

Литература

1. *Алексеев В.П.* Происхождение народов Кавказа. Краниологическое исследование. М., 1974.
2. *Анучин Д.Н.* О некоторых аномалиях человеческого черепа и преимущественно об их распространении по расам. Издательство общества любителей естествознания, антропологии и этнографии, М., 1880, т. XXXVIII, вып. 3, с. 121-139.
3. *Воеводский Л.Ф.* Каннибализм в древнегреческих мифах. Опыт по истории развития нравственности. СПб., 1874.
4. *Геродот.* История. В 9-ти кн. Пер. Г.А. Стратановского. М., 2001.
5. *Гиппократ.* Избранные книги. Пер. В. И. Руднева. М., 1963.
6. *Зубов А.А., Халдеева Н.И.* Одонтология в современной антропологии. М., 1989.
7. *Иванов В.И.* Дионис и прадионисийство. СПб., 1994.
8. *Касимова Р.М.* О влиянии различных типов колыбели на некоторые антропологические признаки в раннем детском возрасте (в связи с изучением этногенеза азербайджанского народа). Баку, 1980.
9. *Медникова М.Б.* Трепанации у древних народов Евразии. М., 2001.
10. *Пилипосян А.С.* Раскопки на Норатусском участке строительства Советского коллектора. Научная сессия, посвященная итогам полевых археологических исследований в Республике Армения (1989-1990). Ереван, 1991, с. 29-31.
11. *Страбон.* География в 17-ти книгах. Пер. Г.А. Стратановского. М., 1964.
12. *Худавердян А.Ю.* Атлас палеопатологических находок на территории Армении. Ереван, 2005.
13. *Худавердян А.Ю.* Флуктуирующая асимметрия зубной системы у древнего населения Армении. Вестник Новосибирского государственного университета (археология и этнография), 2014, т. 13, вып. 3, с. 226-233.
14. *Aufderheide A.C., Rodriguez-Martin C.* The Cambridge Encyclopedia of Human Paleopathology. Cambridge, 1998.

15. *AlQahtani S. J., Hector M. P., Liversidge H. M.* Brief Communication: The London Atlas of Human Tooth Development and Eruption. *American journal of Physical Anthropology*, 2010, vol. 42 (3), pp. 481–490.
16. *Buikstra J. E., Ubelaker D. H.*, ed. Standards of data collection from human skeletal remains. "Arkansas Archaeological Survey Research Series" 44, Fayetteville, 1994.
17. *Brook S., Suchey J. M.* Skeletal Age Determination Based on the Os Pubis: A Comparison of the Acsadi-Nemeskeri and Suchey-Brooks Methods. *Human Evolution*, 1990, vol. 5, pp. 227–238.
18. *Goodman A. H., Martin D. L., Armelagos G. J.* Indications of stress from bone and teeth. *Paleopathology at the Origin of Agriculture* / Eds. M.N. Cohen, G.J. Armelagos. L.: Orlando, 1984, pp. 13-44.
19. *Goodman A. H., Brook R. T., Swedlund A. C., Armelagos G. J.* Biocultural perspectives on stress in prehistoric, historical and contemporary population research. *Yearbook Physical Anthropology*, 1989, N 31, pp. 45-97.
20. *Hillson S.* Dental anthropology. Cambridge, 1996.
21. *Khudaverdyan A. Yu.* Artificial modification of skulls and teeth from ancient burials in Armenia. *Anthropos*, 2011, vol. 106 (2), pp. 602–609.
22. *Khudaverdyan A. Yu.* Trepanation and artificial cranial deformations in ancient Armenia. *Anthropological Review*, 2011, vol. 74, N 1, pp. 39-55.
23. *Khudaverdyan A. Yu.* Late Bronze and Iron Ages crania from Armenia: a paleoecological study. *Archaeology, Ethnography & Anthropology of Eurasia*, 2016, vol. 44, N 2, pp. 71-78.
24. *Khudaverdyan A. Yu.* Artificial Deformation of Skulls from Bronze Age and Iron Age Armenia. *Mankind Quarterly*, 2016, vol. 56, N 4, pp. 513-534.
25. *Khudaverdyan A. Yu.* Tumpline Deformation on Skulls from Late Bronze and Early Iron Age Armenia: A Cause of Enigmatic Cranial Superstructures. *Mankind Quarterly*, 2018, vol. 59 (1), pp. 8-30.
26. *Larsen C. S.* Bioarchaeology: Interpreting Behavior from the Human Skeleton. Cambridge, 1997.
27. *Lieverse A.R.* Diet and the Aetiology of Dental Calculus. *International Journal of Osteoarchaeology*, 1999, vol. 9, p. 219–232.
28. *Lorentz K.O.* "Ubaid neadshaping: negotiations of identity through physical appearance?". In *The Ubaid expansion? Cultural meaning, identity and lead-up to urbanism. Beyond the Ubaid. Transformation and integration in the late prehistoric societies of the Middle East*, International Wprkshop help at Grey College, University of Durham, 20-22 April 2006. Edited by Carter Robert A., GRaham Philip. Chicago: The University of Chicago, 2010, pp. 125-148.
29. *Lovejoy C. O., Meindl R. S., Mensforth R. P., Barton T. J.* Multifactorial Determination of Skeletal Age at Death: A Method and Blind Tests of its Accuracy. *American Journal of Physical Anthropology*, 1985, vol. 68 (1), p. 1–14.
30. *Manchester K.* The Archaeology of Disease. Bradford, 1983.
31. *Meindl, R.S., Lovejoy, C.O., Mensforth, R.P. & Carlos, L.D.* Accuracy and direction of error in the sexing of the skeleton: Implications for paleodemography. *American Journal of Physical Anthropology*, 1985, vol. 68, pp. 79-85.
32. *Ortner D. J.* Identification of pathological conditions in human skeletal remains. 2nd edition. London, 2003.
33. *Ortner D. J., Putchar W. G. J.* Identification of pathological conditions in human skeletal remains. *Smithsonian contributions to anthropology*, vol. 28, Washington, 1981.
34. *Scheuer L., Black S.* Developmental Juvenile Osteology. London, 2000.
35. *Stahl P. H.* Histoire de la décapitation. Presses universitaires de France. Paris, 1986.
36. *Jin Ye, Yip H.* Supragingival Calculus: Formation and Control // *Critical Review Oral Biological Medicine*, 2002, vol. 13, N 5, pp. 426–441.

Рафаел Паруйрович Стамболцян

(К 100-летию со дня рождения)



В этом году исполнилось 100 лет основоположнику кардиологической школы в Армении, академику НАН РА, заслуженному деятелю науки, лауреату Государственной премии, доктору медицинских наук профессору Рафаелу Паруйровичу Стамболцян.

Р.П. Стамболцян родился 22 июля 1922 г. в Ереване. В 1940г. он поступил на лечебно-профилактический факультет Ереванского государственного медицинского института, однако с началом Великой Отечественной войны Р.П.Стамболцян прерывает учебу и уходит добровольцем на фронт, участвует в ожесточенных боях в Туапсе и под Новороссийском и в 1943г. вследствие серьезной болезни демобилизуется. После окончания института в 1946г. он поступает клиническим ординатором на кафедру госпитальной терапии ЕрМИ, где под руководством заведующего кафедрой профессора Р.Н.Гянджецяна формируется как врач-терапевт широкого профиля.

В 1948г. Р.П. Стамболцян был направлен в Москву для прохождения переподготовки в больнице им. Боткина, где специализировался в области электрокардиографии. После возвращения в Армению он активно включается в работу по организации курсов для обучения ЭКГ и за короткий срок готовит более ста специалистов в этой области, благодаря чему закладываются прочные основы для развития кардиологии как науки в Армении.

Его первые научные труды посвящены проблемам профилактики и лечения бруцеллеза – патологии, широко распространенной в республике. В дальнейшем Р.П.Стамболцян занимается изучением проблемы язвенной болезни желудка, разрабатывает новый метод лечения этой патологии с помощью медикаментозного сна с учетом индивидуальных особенностей ЦНС больного. Путем экспериментальных и клинических исследований в этом направлении Р.П.Стамболцян разработал и внедрил оригинальный метод лечения язвенной болезни электросном с применением аппарата, созданного в сотрудничестве с ведущими учеными-физиками республики.

В 1952г. Р.П. Стамболцян успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Дифференциальный метод лечения язвенной болезни сном». В том же году он ста-

новится ассистентом, а в 1957г. – доцентом кафедры госпитальной терапии ЕрМИ.

Разработанный им метод биполярной кардиографии в 1962г. нашел широкое применение на практике при лечении болезней, связанных с сердечной недостаточностью. Результаты его научных и клинических исследований в этот период легли в основу его докторской диссертации, которую он с успехом защитил в том же году.

В 1963г. Р.П.Стамболцян приступил к организации кафедры пропедевтики внутренних болезней для педиатрического, санитарного и стоматологического факультетов ЕрМИ на базе Городской больницы N4. Там же под руководством проф. Р.П. Стамболцяна впервые в Армении было организовано специализированное отделение интенсивного наблюдения больных с острым инфарктом миокарда.

Грамотный, высококвалифицированный врач, интеллигентный и коммуникабельный человек, Р.П.Стамболцян бесспорно служил примером для подражания молодых врачей. В общении Р.П.Стамболцян был интересным собеседником и, конечно, безотказным врачом.

Р.П.Стамболцян действительно в значительной степени способствовал развитию кардиологии в Армении с одновременным расширением ее научных и клинических потенциалов, что и подтверждалось его интересными выступлениями в виде лекций и частных разговоров со студентами медицинского вуза и врачами не только молодого поколения, но и старшего возраста, в свою очередь базирующихся на результатах, полученных им собственноручно проведенных клинических и экспериментальных наблюдениях, опубликованных в медицинской литературе местного и международного значения.

Светлая память о Рафаеле Паруйровиче Стамболцяне, замечательном враче-клиницисте, прекрасном педагоге, чудесном, скромном человеке, надолго сохранится в сердцах его родных, друзей, коллег, учеников и больных, которым он возвратил здоровье.

*Отделение естественных наук НАН РА
Редакционная коллегия журнала
“Медицинская наука Армении”*

«Աստղիկ» ԲԿ-ին շնորհվեց JCI միջազգային որակավորում ունեցող հիվանդանոցի կարգավիճակ

«Աստղիկ» բժշկական կենտրոնը «Մալաթիա» հիվանդանոցի իրավահաջորդն է, որը հիմնադրվել է 1965 թվականին: 2010 թվականին «Նատալի Ֆարմ» ՍՊԸ-ն ձեռք է բերել բավականին անմխիթար վիճակում գտնվող «Մալաթիա» հիվանդանոցը, որն ուներ 4 բաժին և 400 աշխատակից: Կենտրոնի հիմնական խնդիրն էր ստեղծել ժամանակակից, բազմապրոֆիլ բժշկական կենտրոն՝ առանց կենտրոնի աշխատանքը ընդհատելու և առկա աշխատատեղերը պահպանելով: Այսօր (2022թ.) «Աստղիկ» բժշկական կենտրոնում մենք արդեն իսկ ունենք 46 բաժանմունք և ավելի քան 1800 աշխատող:

«Աստղիկ» ԲԿ-ի ղեկավարությունը զարգացմանը զուգընթաց ռազմավարական որոշում կայացրեց ներդնել որակի համակարգ, որի համար ուսումնասիրվեցին համաշխարհային փորձը, լավագույն բժշկական կենտրոններում ներդրված ստանդարտները, և ընտրվեց JCI-ը՝ որպես որակի ոսկե ստանդարտ:

Աշխատանքներն արդյունավետ կազմակերպելու համար աշխատանքի ընդունվեցին որակի համակարգողներ, ովքեր ունեին համապատասխան կրթություն ու որակավորում, և ստեղծվեց որակի վերահսկման ծառայություն:

Որակի վերահսկման ծառայության իրականացվող աշխատանքի մեջ են մտնում.

- ներքին քաղաքականության և ընթացակարգերի մշակում ու շարունակական թարմացում,
- պացիենտների բավարարվածության հարցման անցկացում և արդյունքների մշտադիտարկում,
- պացիենտների բողոքների կառավարում և վերլուծում,
- ներքին բոլոր հանձնաժողովների աշխատանքի կազմակերպում (բժշկական, էթիկայի, որակի, դեղորայքային և այլն),
- ներքին և արտաքին աուդիտների կազմակերպում և իրականացում,
- հիվանդանոցի ամենօրյա գործունեության մշտադիտարկում տեսահսկման համակարգի միջոցով,
- պացիենտների բժշկական գրառումների մշտադիտարկում (patient-tracer),
- ամբողջ բժշկական անձնակազմի գնահատման և մոտիվացման համակարգի ստեղծում,
- պատահարների և բարդությունների, այդ թվում՝ վայր ընկնելու դեպքերի գրանցում և մշտադիտարկում,
- բարելավման առաջարկների հավաքում և կառավարում,
- արդյունավետության ցուցանիշների տվյալների հավաքագրում (KPI),
- ռիսկերի կառավարման համակարգի ներդրում,

- ամբողջ անձնակազմի ուսուցում՝ ISO 9001, JCI պահանջներին և գործելակարգերին,
- որակի բարելավման և պացիենտի անվտանգության ծրագրի մշակում և իրականացում,
- զանգերի կենտրոնի կառավարում և այլն:

Արդյունքում «Աստղիկ» ԲԿ-ն 2018թ.-ին ստացել է ISO 9001-2015 ստանդարտը TÜV Rheinland գերմանական կազմակերպության կողմից, ինչն էլ պատվով պաշտպանում է հինգերորդ տարին անընդմեջ: Զուգահեռաբար իրականացվում էին JCI ստանդարտների ներդրման աշխատանքները. ստեղծվում էին փաստաթղթեր, գործընթացներ, գործելակարգեր, որոնց ներդրման համար վերապատրաստվում էր ամբողջ անձնակազմը, փոխվում էր բժշկական կենտրոնի կառավարման մշակույթը, ստեղծվում էին հանձնաժողովներ, որոնք ակտիվ աշխատում էին, կայացնում որոշումներ, որոնք էլ, հաստատվելով ղեկավարության կողմից, ներդրվում էին հիվանդանոցում: Երկարատև ու հաստատակամ աշխատանքի արդյունքում 2022 թ.-ի հուլիսի 23-ին JCI միացյալ հանձնաժողովի կողմից «Աստղիկ» բժշկական կենտրոնին շնորհվեց JCI որակավորում ունեցող հիվանդանոցի կարգավիճակ:

JCI ստանդարտացման աուդիտն ընթացել է 2 փուլով: Առաջին իրականացվել է 2022թ.-ի փետրվարի 20-25-ը, երբ երեք աուդիտորներ 5 օր շարունակ ուսումնասիրում էին ստանդարտների ներդրումն ու համապատասխան փաստաթղթավորումը 3 տարբեր ուղղություններով՝ բժշկական, բուժքույրական և կառավարման: Արդյունքում 1385 պահանջներից նշվեց մի քանի անհամապատասխանություն, որոնք շտկելու համար տրամադրվեց որոշ ժամանակ: Երկրորդ փուլի ընթացքում՝ հուլիսի 20-22-ը, երկու աուդիտորներ արդեն հետազոտում էին կատարված փոփոխությունները: «Աստղիկ» ԲԿ-ի տնօրինությունն ու բուժական անձնակազմը պատվով դուրս եկան նաև այս քննությունից, և արդյունքը եղան բաղձալի սերտիֆիկատը և ոսկե նշանը, որը տրամադրվեց երեք տարի ժամկետով:

Որպես կանոն, JCI ստանդարտներով հավատարմագրումը թույլ է տալիս.

- բարձրացնել պացիենտի վստահության մակարդակը բժշկական կազմակերպության նկատմամբ,
- ապահովել անվտանգ և արդյունավետ միջավայր բժշկական կենտրոնի պացիենտների և աշխատակիցների համար,
- բարձրացնել պացիենտների գոհունակությունը ծառայությունների և բժշկական օգնության բարձր որակի միջոցով,
- հաշվի առնել բոլոր շահագրգիռ կողմերի (պացիենտների, պացիենտի հարազատների, բժշկական հաստատության անձնակազմի, մատակարար կազմակերպությունների) ակնկալիքներն ու կարիքները,
- ստեղծել պացիենտների անվտանգության համակարգ,
- պարբերաբար բարելավել բժշկական ծառայությունների որակը:

Եվ վերջապես, ամենակարևորն այն է, որ որակի ճանապարհորդությունը սկսվում և երբեք չի ավարտվում:

Natali Pharm ltd Astghik Medical Center

Yerevan, Armenia

has been
accredited
by



JOINT COMMISSION INTERNATIONAL

which has evaluated this Hospital and found it to meet the international health care quality standards for patient care and organization management.

Effective 23 July 2022 through 22 July 2025

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Jacob Thomas".

Jacob Thomas, MD
Chair

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Jean E. Courtney".

Jean Courtney
Interim President and Chief Executive Officer

Joint Commission International is a division of
Joint Commission Resources Inc., an affiliate of The Joint Commission.

IHC0 ID 60006497

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Ակնարկներ

<i>Ֆրոլով Վ.Գ., Պետրոսյան Մ.Գ., Նահապետյան Ն.Ա.</i> COVID-19-ով վարակված հղի և ոչ հղի կանանց մոտ հեմաստոլոգիական պարամետրերի փոփոխությունների բնույթը	3
<i>Ավագյան Ա.Ա., Դանելյան Ս.Հ., Խալաթյան Բ.Վ., Քրմոյան Լ.Մ., Պապյան Ռ.Խ.</i> Լանգերհանս բջջային հիստիոցիտոզ. մեկ հիվանդություն՝ թաքնված բազմաթիվ դիմակների տակ	14
<i>Պապյան Ռ. Խ.</i> Փափուկ հյուսվածքային սարկոմաները երեխաների և երիտասարդների շրջանում	35
<i>Ջնդրյան Ջ.Տ., Պետրոսյան Ա.Հ.</i> Ճարպակալումը և նրա բուժման ժամանակակից մեթոդները.....	41

Փորձաքարական և կանխարգելիչ բժշկություն

<i>Ալեքսանյան Ն.Ժ., Կոծինյան Ն. Յու., Մելիք-Անդրեասյան Գ. Գ., Ալեքսանյան Յու.Թ., Ավետիսյան Լ.Մ., Վանյան Ա.Վ.</i> Հակամանրեային դեղերի նկատմամբ մանրեային կուլտուրաների զգայունության որոշումը և կայունության մեխանիզմների ուսումնասիրությունը միզուղիների վարակների դեպքում	54
<i>Դանիելյան Ս.Հ., Պողոսյան Մ.Վ., Կարապետյան Ք.Վ., Նազարյան Օ.Հ., Խաչատրյան Վ. Պ., Ավետիսյան Ջ.Ա., Ներոզովա Ք. Ա., Սարգսյան Ջ.Ս.</i> Ալցհեյմերի հիվանդության փորձաքարական մոդելում առնետների հիպոկամպի նյարդաբջիջների վրա կենսաբանական ակտիվ մետաբոլիտի ազդեցության ուսումնասիրությունը	66
<i>Միմոնյան Ռ.Մ., Միմոնյան Գ.Մ., Բաբայան Մ.Ա., Միմոնյան Գ.Վ., Բոյան Ա.Ա., Դարբինյան Լ.Վ., Միմոնյան Մ.Ա.</i> Առնետների NADPH օքսիդազի հատկությունների՝ ջերմությամբ խթանված անդառնալի փոփոխություններ	76
<i>Կարապետյան Ա.Գ., Սանտինի Կ., Պելլեի Մ., Գրիգորյան Վ.Ս., Դալլաբյան Ա.Ս., Պետրոսյան Ժ.Հ.</i> Արյան ցուցանիշների փոփոխությունները այրվածքի դեպքում $C_{16}H_{14}CuN_8O_4$ պղնձի օրգանական համալիրը կիրառելուց հետո	81
<i>Աղամալյան Բ. Հ.</i> Նիկոտինոլ L-պրոլինի հակահիպոքսանտային ազդեցության ուսումնասիրությունը	89

Կլինիկական բժշկություն

<i>Բարդախյան Ս.Գ.</i> Վիրահատական բուժման դերը մետաստատիկ կոլոռեկտալ քաղցկեղով հիվանդների շրջանում	96
<i>Բարսեղյան Հ.Ա., Վարժապետյան Ա.Մ., Կուրդինյան Ռ.Մ., Ոսկանյան Ա.Ա., Հարությունյան Հ.Վ., Պետրոսյան Դ.Բ., Բաղդասարյան Ա.Ս.</i> Վահանաձև գեղձի հանգույցների ուլտրաձայնային և բջջաբանական ախտորոշման օպտիմալացում	104

<i>Շաբոյան Կ.Ռ., Գալստյան Ա.Ս., Հովհաննիսյան Մ.Է., Սահակյան Ք.Մ., Շաբոյան Ի.Կ., Բեգլարյան Ա.Բ., Մուրադյան Ա.Ա., Ղորխմազյան Հ.Ա.</i>	
Բուժօտարիանման համակարգում վիրաբուժական օգնության խնդիրների օպերատիվ կազմակերպման առանձնահատկություններին վերաբերող ռազմադաշտային վիրաբուժություն առարկայի դասավանդման մեր փորձի մասին	111
<i>Մահլյան Ա. Գ.</i>	
Դեղատան աշխատակիցների խորհրդատեղեկատվական գործունեության վերլուծությունը և առանձնահատկությունները բազմաբաղադրատարր հումեոպաթային դեղերի իրացման պարագայում	126
<i>Խուղավերդյան Ա.Յու., Ենգիբարյան Ա.Ա., Մաթևոսյան Ռ.Շ., Վարդանյան Շ.Ա., Խաչատրյան Ա.Ա., Պետրոսյան Լ.Ա.</i>	
Շիրակի և Գեղարքունիքի մարզերի (Հայաստան) ուշ բրոնզե և վաղ երկաթե դարի բնակչությունը ըստ հնէաախտաբանության	136
Հոբելյան	
<i>Ռ. Պ. Ստամբուլցյան</i> (ծննդյան 100-ամյակի կապակցությամբ).....	150
Լրատու	
«Աստղիկ» ԲԿ-ին շնորհվեց JCI միջազգային որակավորում ունեցող հիվանդանոցի կարգավիճակ	152

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

<i>Фролов В.Г., Петросян М.К., Нагапетян Н.А.</i>	
К вопросу о характере изменений гематологических параметров у беременных и небеременных женщин, пораженных COVID-19	3
<i>Авагян А. А., Данелян С. О., Халатян И. В., Крмоян Л. М., Папаян Р. Х.</i>	
Лангергансоклеточный гистиоцитоз – болезнь, скрывающаяся под множественностью масок	14
<i>Папаян Р. Х.</i>	
Саркома мягких тканей у детей и подростков	35
<i>Джндоян З.Т., Петросян А.Г.</i>	
Ожирение и современные методы его лечения	41

Экспериментальная и профилактическая медицина

<i>Алексанян Н. Ж., Коцинян Н. Ю., Мелик-Андреасян Г. Г., Алексанян Ю. Т., Аветисян Л. М., Ванян А. В.</i>	
Чувствительность к антибиотикам и механизмы устойчивости бактериальных культур, выделенных из мочи при инфекциях мочевых путей	54
<i>Даниелян М.А., Погосян М.В., Карапетян К.В., Назарян О.А., Хачатрян В.П., Аветисян З.А., Небогова К.А., Саркисян Дж.С.</i>	
Изучение влияния биологически активного метаболита на нейроны гиппокампа крыс на экспериментальной модели болезни Альцгеймера	66
<i>Симонян Р.М., Симонян Г.М., Бабаян М.А., Симонян К.В., Исоян А.С., Дарбинян Л.В., Симонян М.А.</i>	
Термоиндуцированные необратимые изменения свойств НАДФН-оксидазы крыс	76

<i>Карапетян А.Г., Сантини К., Пеллеи М., Григорян В.С., Даллакян А.М., Петросян Ж.Г.</i>	
Изменение показателей крови при применении медьорганического комплекса $C_{16}H_{14}CuN_8O_4$ после ожога	81
<i>Агамалян И. Г.</i>	
Исследование антигипоксического действия никотиноил L-пролина	89
Клиническая медицина	
<i>Бардахчян С.Г.</i>	
Роль хирургического лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком	96
<i>Барсегян А.А., Варжапетян А.М., Кургиян Р.М., Восканян А.А., Арутюнян А.В., Петросян Д.И., Багдасарян А.С.</i>	
Оптимизация ультразвуковой и цитологической диагностики узлов щитовидной железы	104
<i>Шабоян К.Р., Галстян А.С., Оганесян М.Э., Саакян К.М., Шабоян И.К., Бегларян А.Б., Мурадян А.А., Корхмазян Г.А.</i>	
Наш опыт преподавания военно-полевой хирургии, касающийся особенностей оперативной организации хирургической помощи в системе медицинской эвакуации	111
<i>Маилян А. Г.</i>	
Анализ консультационно-информационной деятельности провизора и её особенности при реализации многокомпонентных гомеопатических препаратов ..	126
<i>Худавердян А.Ю., Енгибарян А.А., Матевосян Р.Ш., Варданян Ш.А., Хачатрян А.А., Петросян Л.А.</i>	
Население эпохи поздней бронзы и раннего железного века из областей Ширак и Гехаркуник (Армения), по данным палеопатологии	136
Юбилей	
<i>Р.П. Стамболцян (К 100-летию со дня рождения)</i>	150
Сообщение	152

CONTENTS

Reviews	
<i>Frolov V.G., Petrosyan M.K., Nahapetyan N.A.</i>	
On the Question of the Nature of Changes in Hematological Parameters in Pregnant and Non-pregnant Women Affected by COVID-19	3
<i>Avagyan A. A., Danelyan S. H., Khalatyan I. V., Krmoyan L. M., Papyan R. Kh.</i>	
Langerhans Cell Histiocytosis – a Disease Hidden Under Many Masks	14
<i>Papyan R. Kh.</i>	
Soft Tissue Sarcomas Among Children and Adolescents	35
<i>Jndoyan Z.T., Petrosyan A.H.</i>	
Nowadays Treatment Methods of Obesity	41

Experimental and Preventive Medicine

<i>Aleksanyan N. J., Kotsinyan N. Yu., Melik-Andreasyan G. G., Aleksanyan Yu. T., Avetisyan L. M., Vanyan A. V.</i>	
---	--

Antibiotic Sensitivity and Resistance Mechanisms of Bacterial Cultures Isolated from Urinary Tract Infections	54
<i>Danielyan M.H., Poghosyan M.V., Karapetyan K.V., Nazaryan O.H., Khachatryan V.P., Avetisyan Z.A., Nebogova K.A., Sarkissian J.S.</i>	
Study of the Effect of a Biologically Active Metabolite on Rat Hippocampal Neurons in an Experimental Model of Alzheimer's Disease	66
<i>Simonyan R. M., Simonyan G. M., Babayan M. A., Simonyan K.V., Isoyan A. S., Darbinyan L.V., Simonyan M. A.</i>	
Thermo-induced Irreversible Changes of the Properties of Rats NADPH Oxidase	76
<i>Karapetyan A.G., Santini C., Pelley M., Grigoryan V.S., Dallakyan A.M., Petrosyan Zh.H.</i>	
Changes in Blood Indicators When Using Copper-Organic Complex $C_{16}H_{14}CuN_8O_4$ After Burn	81
<i>Aghamalyan I.H.</i>	
Investigation of Antihypoxic Activity of Nikotinoil L-proline	89
Clinical Medicine	
<i>Bardakhchyan S.G.</i>	
The Role of Surgery in Metastatic Colorectal Cancer Patients	96
<i>Barseghyan H.A., Varzhapetyan A.M., Kurghinyan R.M., Voskanyan A.A., Harutyunyan H.V., Petrosyan D.I., Baghdasaryan A.S.</i>	
Optimization of the Ultrasound and Citological Diagnosis of Thyroid Nodules	104
<i>Shaboyan K.R., Galstyan A.S., Hovhannisyan M.E., Sahakyan K.M., Shaboyan I.K., Beglaryan A.B., Muradyan A.A., Ghorkhmazyan H.A.</i>	
About our Experience During Teaching Military Field Surgery to Operative Organization of Surgical Assistance Problems in Medical Evacuation System	111
<i>Mailyan A.G.</i>	
Evaluation of the Implementation of the Consultative-Informative Function of the Pharmacist and Peculiarity During the Sale of Complex Homeopathic Medicines	126
<i>Khudaverdyan A.Yu., Yengibaryan A.A., Matevosyan R.Sh., Vardanyan Sh.A., Khachatryan H.H., Petrosyan L.A.</i>	
Late Bronze and Early Iron age Population From Shirak and Gegharkunik Regions (Armenia) According to Paleopatology	136
Anniversary	
<i>Stamboltsyan R. P.</i> (on the occasion of the 100-year anniversary)	150
News reporting	152

Հանդեսի ուղղվածությունը (պրոֆիլը)

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

Հոդվածների ձևավորումը

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

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

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

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

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

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

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

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

Профиль журнала

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

Оформление статей

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

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

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

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

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

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

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

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

Profile of the journal

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

Design of the articles

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

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

3. In the printer's imprint the UDK index, initials and surnames of the authors, the name of the institution where the work has been conducted and key words must be given. 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 1185

Сдано в производство 09.09.2022г.

Формат 70x100¹/₁₆. 10 печ. лист

Тираж 150

Цена договорная

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

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

Типография НАН РА