

ISSN 0514 - 7484

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

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ
МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА АРМЕНИИ
MEDICAL SCIENCE OF ARMENIA

ԵՐԵՎԱՆ, ԵՐԵՎԱՆ, YEREVAN

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

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

т. LXIII, № 1



ՀՀ ԳԱԱ «ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ» ՀՐԱՏԱՐԱԿՉՈՒԹՅՈՒՆ
ЕРЕВАН•ԵՐԵՎԱՆ•YEREVAN
2023

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. Ն. Թամամյան
Պատասխանատու քարտուղար՝ Ի. Գ. Ապկարյան

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

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

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

Редакционная коллегия: Р.А. Абрамян, М.И. Агаджанов, К.Г. Адамян, А.В. Азнаурян, В.П. Акопян, Ю.Т.Алексян, А.М. Галстян, Е.Гарабедян (Франция), А.М.Гржибовский (Россия/Казахстан), А.Дарзи (Великобритания), А.М.Казарян (Норвегия), Л.М. Мкртчян, А.А. Мурадян, М.З. Нариманян, 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. N.Tamamyan
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.Grijibovskii (Russia/Kazakhstan), V.P. Hakopian, A.M.Kazaryan (Norway), L.M. Mkrtchian, A.A. Muradyan, M.Z. Narimanyan, G.N.Tamamyan, Z. A. Ter-Avetikyan

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

© Издательство “Гитутюн” НАН РА
© Медицинская наука Армении
2023г.

Циторедуктивные операции в комбинированном лечении диссеминированного рака яичников

Ар.Г. Джилавян, Г.А. Джилавян

*АОЗТ МЗ РА Национальный центр онкологии
им. В.А.Фанарджяна
0052, Ереван, ул.Фанарджяна, 76*

Ключевые слова: диссеминированный рак яичников, циторедуктивные операции, классификация, осложнения

Введение

Несмотря на наличие унифицированной терминологии, в каждом третьем исследовании авторы либо предлагают новое определение оптимальной циторедукции, либо не уточняют этот термин. Было предложено определение оптимальной циторедукции как полного отсутствия макроскопических проявлений заболевания, однако оно не прижилось в научном сообществе из-за низкого процента выполнимости подобных операций [49]. В данной статье мы попытаемся проанализировать данные литературы относительно терминологии, роли и значения циторедуктивных операций при комбинированном лечении диссеминированного рака яичников.

Понятие о циторедуктивных операциях

Согласно клиническим рекомендациям ESMO, первичным больным с распространенным раком яичников (стадии IIВ–IIС по классификации FIGO, 2010г.) на первом этапе показано выполнение хирургического вмешательства, включающего экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника, с процедурой адекватного хирургического стадирования. Цель операции – достижение максимальной циторедукции (отсутствие остаточной опухоли).

В настоящее время рядом авторов предлагается классификация циторедуктивных операций по степени радикальности и срокам проведения операции. Общепринятой классификацией, характеризующей степень радикальности выполненной операции, является классификация Vergote I.B., предложенная им в 1998 году [52]:

- **полная циторедукция** – циторедуктивная операция без макроскопически определяемой остаточной опухоли;
- **оптимальная операция** – циторедуктивная операция с остаточной опухолью до 1 см;
- **субоптимальная операция** – циторедуктивная операция с остаточной опухолью 1–2 см;
- **неоптимальная операция** – операция с остаточной опухолью более 2 см;

По срокам их выполнения:

- **первичная циторедуктивная операция** – предусматривает удаление максимально возможного объема опухоли и метастазов перед началом лекарственной терапии;
- **промежуточная, или интервальная циторедуктивная операция** – выполняется после короткого курса индукционной химиотерапии (обычно 2–3 курса). Выполнение операции на данном этапе является приемлемым подходом в терапии пациенток, у которых первая операция была либо пробной, либо малоуспешной;
- **операция «Second look»** – диагностическая лапаротомия, которая выполняется для оценки остаточной опухоли у больных без клинических проявлений заболевания после курсов химиотерапии. Данная тактика в настоящее время широко не используется, так как в результате не приводит к улучшению выживаемости;
- **вторичная циторедуктивная операция** – выполняется по поводу рецидива заболевания;
- **паллиативные операции** – в основном производятся для облегчения состояния больной, например, при кишечной непроходимости на фоне спаечного процесса или прогрессирования заболевания [2].

В 1992 г. исследователи Gynecologic Oncology Group study (GOG) предложили единое определение оптимальной циторедукции у больных раком яичников. К этой группе они предложили относить операции с объемом резидуальной опухоли, не превышающим 1 см. Данное определение используется в большинстве современных исследований, а использованный критерий достоверно коррелирует с выживаемостью пациенток [15,38].

Определение понятия оптимальной циторедукции продолжает активно обсуждаться в литературе. Опрос гинекологических онкологов, проведенный в 2001 году, показал, что 12% определили оптимальную циторедукцию как отсутствие остаточного заболевания, 13,7% использовали минимальный порог 5 мм, 60,8% – 1 см, а 12,6% – 1,5–2 см [42]. Само определение оптимальной циторедукции тоже имеет свои ограничения. Так, Eng K.H. et al. продемонстрировали, что у пациенток со схожими клиническими параметрами наличие «просовидных» проявлений диссеми-

нации по брюшине снижает медиану общей выживаемости на срок до 30 мес. При этом удаление «просовидных» метастазов не обязательно для выполнения оптимальной циторедукции, а их наличие невозможно определить по данным доступных рентгенологических методов обследования [22]. На основании этих исследований была сформулирована концепция оптимальной хирургической циторедукции, основным критерием которой стал размер одного самого крупного неудаленного опухолевого диссемината. Классификация циторедуктивных вмешательств в зависимости от объема остаточной опухоли была предложена Sugarbaker P.H. в 1999 г. и принята большинством онкологов [51]. По уже упомянутой классификации GOG, выделяют оптимальные и субоптимальные циторедуктивные операции. Оптимальной циторедукции соответствует оперативное вмешательство с объемом остаточной опухоли менее 10 мм, субоптимальной – более 10 мм [55].

Единого понимания термина «остаточная опухоль» не существует, под ним подразумевают максимальный размер остаточной опухоли от 3 до 0 см с явной тенденцией в сторону уменьшения, наблюдаемой в последние годы. Однако измерение остаточной опухоли по диаметру одного самого крупного диссемината неизбежно приводит к субъективной оценке оптимальности операции с точки зрения массивности остаточного процесса. Более того, при приближении к минимальным значениям размера остаточной опухоли мы неизбежно сталкиваемся с проблемой канцероматоза брюшины, когда мелкие сливные диссеминаты покрывают брюшину практически всей брюшной полости. Теоретически подсчитано, что при тотальном канцероматозе брюшины толщиной всего 0,1 см суммарный объем остаточной опухоли будет соответствовать новообразованию диаметром около 15 см [1]. Дооперационная визуализация таких очагов с помощью неинвазивных методов затруднительна, а удаление всей брюшины, особенно висцеральной, нереально независимо от мастерства хирурга. Изменение критериев оптимальности по размеру остаточной опухоли приводит к возникновению путаницы среди практикующих онкогинекологов. Так, опрос, проведенный среди американских онкогинекологов, показал, что лишь 12% респондентов считали оптимальной циторедукцию при отсутствии визуальной остаточной опухоли, 30% – при размере опухоли <0,5 см, 61% – <1 см и 13% – < 1,5 см [20]. В соответствии с рекомендациями Национальной онкологической сети (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2010) оптимальной считают циторедукцию, после которой максимальный размер каждой остаточной опухоли не превышает 1 см [46].

Angarita A.M. et al. использовали собственное определение оптимальной циторедукции – допустимый объем резидуальной опухоли 2 см. Оперативное вмешательство в таком объеме удалось выполнить у 23 из 24 пациенток, у которых отсутствовали негативные факторы по данным КТ, и

у 6 из 18 пациенток, у которых присутствовали негативные факторы при обследовании [5].

Подытоживая вышесказанное, можно заключить, что наиболее приемлемым с практической и научной точек зрения является принятое в настоящее время многими исследователями деление операций на полные циторедуктивные операции, при которых хирургу удается убрать все макроскопические проявления заболевания, оптимальные циторедуктивные операции с объемом остаточной опухоли <1 см, а также неоптимальные операции, при которых объем остаточной опухоли превышает 1 см.

Первичные циторедуктивные операции (тактика операция+химиотерапия)

В этом разделе настоящего обзора мы проанализировали данные многочисленных авторов – сторонников первичных циторедуктивных операций (тактика операция+химиотерапия). При распространенных процессах оперативное вмешательство на первом этапе комбинированного лечения трактуется как первичная циторедукция. Мнения о проведении первичной циторедуктивной операции больным с распространенным раком яичников IV стадии противоречивы [34]. Изучая значение последовательности лечебных воздействий при раке яичников III–IV стадий, ряд исследователей пришли к выводу о том, что использование варианта операция+химиотерапия значительно улучшает выживаемость пациенток по сравнению с теми больными, которым на первом этапе проводилась химиотерапия. В ведущих мировых клиниках тенденция в лечении рака яичников изменилась и на сегодняшний день единственным адекватным объемом хирургического лечения считается полная или оптимальная циторедукция. Это находит отражение в используемой терминологии – например, Rutten et al. в своем исследовании определили неоптимальную циторедукцию как «напрасную лапаротомию» [54].

Возможность выполнения первичной оптимальной циторедукции определяется многими факторами, которые можно условно разделить на 2 группы: связанные с общим состоянием пациента (возраст, соматический статус, ожирение и т. д.) и связанные с самим заболеванием (распространение по различным этажам брюшной полости, «панцирный» сальник, врастание в органы желудочно-кишечного тракта и т. д.). Критерии 1-й группы могут служить объективными противопоказаниями к агрессивному хирургическому подходу, 2-й – преимущественно определяются опытом конкретной клиники и хирурга. В современных работах демонстрируется возможность достижения первичной оптимальной циторедукции у большинства пациенток, даже при III–IV стадиях заболевания [33].

Минимальным объемом хирургического вмешательства у больных диссеминированным раком яичников является тотальная абдоминальная гистерэктомия с двусторонней сальпингоовариозэктомией, оментэктомия,

при наличии муцинозной опухоли – аппендэктомия. Кроме того, при выполнении первичной циторедуктивной операции обязательным этапом вмешательства является хирургическое стадирование, включающее биопсию диафрагмальной поверхности брюшины, боковых каналов, тазовой брюшины, тотальную или селективную лимфаденэктомию тазовых и парааортальных лимфоузлов, 4 смыва из брюшной полости (диафрагмы, правого и левого боковых каналов, малого таза) [15,36,48]. По предварительным результатам рандомизированного исследования III фазы JCOG0302, в котором приняла участие 301 пациентка с диссеминированным раком яичников. Больные рандомизировались в группу первичной циторедукции с последующим проведением химиотерапии (n=149) или в группу неоадьювантной химиотерапии (n=152) с последующей интервальной циторедукцией. Медиана выживаемости была достоверно выше в группе первичной циторедукции ($p<0,001$), частота достижения оптимальной циторедукции составила 82% и 37% соответственно [44]. Chi D.S. et al., используя те же критерии включения пациенток, что и авторы исследования EORTC, провели ретроспективное исследование, посвященное изучению отдаленных результатов лечения пациенток с ПС – IV стадией рака яичников после первичной циторедукции. В анализ было включено 285 пациенток. Оптимальная циторедукция была выполнена у 71% пациенток, медиана составила 17 мес. [14]. Ретроспективный анализ отдаленных результатов применения первичной циторедукции и предоперационной химиотерапии на первом этапе лечения больных III – IV стадий рака яичника, проведенный Тюляндиной А.С. с соавт. (2018), показал, что увеличение числа оптимальных интервальных операций не приводит к улучшению отдаленных результатов лечения в группе больных после предоперационной химиотерапии. Проведенный анализ за последние 20 лет продемонстрировал, что улучшение результатов лечения отмечается только в группе первичных циторедукций и обусловлено увеличением числа полных оптимальных циторедуктивных вмешательств [3]. Анализ опыта ряда ведущих европейских клиник также показал преимущества тактики лечения операция+ химиотерапия по сравнению с группой больных с неоадьювантной химиотерапией и интервальной циторедукцией. Так, например, опыт таких клиник, как Catholic University of the Sacred Heart (CUSH), MD Anderson Cancer Center, Leuven, показал преимущества первичной циторедукции перед неоадьювантной химиотерапией [23,42,53].

В то же время при лечении распространенных форм рака яичников (III-IV стадии) 5-летняя выживаемость большинства больных остается невысокой, и относительно длительного безрецидивного промежутка удается добиться лишь при выполнении хирургической циторедукции в оптимальном объеме. В настоящее время таковой может считаться только операция, сопровождающаяся резекцией всех макроскопических очагов

заболевания [28]. При этом хирургическое лечение распространенного рака яичников представляет собой серьезную проблему. Помимо стандартной операции в объеме экстирпации матки с придатками и оментэктомии, в сочетании с тазовой и парааортальной лимфодиссекцией, зачастую требуется выполнение сложных расширенных хирургических вмешательств, сопровождающихся перитонеальным стриппингом, резекцией тонкой кишки, диафрагмы, а также спленэктомией [40]. Безусловно, возможность выполнения хирургических вмешательств таких объемов не поддается стандартизации и определяется в первую очередь опытом отдельных хирургов и отдельных клиник.

Безусловно, качество хирургического лечения имеет важнейшее значение. Контроль качества оперативного пособия и его стандартизация становятся самостоятельным предметом клинических исследований, а выживаемость больных может различаться более чем на 20 % в клиниках, работающих в одинаковых системах здравоохранения, имеющих схожее техническое обеспечение и следующих общим стандартам комбинированного лечения [11]. Ряд исследований демонстрируют, что ключевыми прогностическими параметрами могут являться не факторы, связанные с пациентом, а опыт хирурга и количество выполняемых им в год операций [7,10,18].

Значимость фактора хирурга подчеркивается и работами Axtell A. et al. [7]. При обзоре результатов хирургического лечения выявлены значительные различия в частоте выполнения оптимальных циторедукций в зависимости от специализации стационара. В случае проведения операций общими хирургами вмешательство получается оптимальным в 25% случаев, в то время как в специализированных центрах, где оперируют квалифицированные онкогинекологи, этот показатель гораздо выше – до 92% [19, 50]. Европейское Общество Онкогинекологов (ESGO) в 2016 г. представило свои рекомендации по оценке качества хирургического лечения в онкогинекологических центрах, занимающихся лечением поздних стадий рака яичников. Была разработана шкала, состоящая из 10 пунктов, оценивающая частоту достижения полной циторедукции, долю первичных циторедуктивных вмешательств, количество пациенток, проходящих лечение в центре в течение года, принятие решений о тактике лечения в ходе мультидисциплинарных консилиумов и т. д. [45].

В последние годы возрос интерес к проведению «агрессивных» комбинированных оперативных вмешательств у больных раком яичников III–IV стадий с целью максимального удаления опухолевых масс и увеличения эффективности последующих методов лечения.

Понимание того факта, что от размеров остаточной опухоли зависит продолжительность жизни пациентки, заставило хирургов разрабатывать и внедрять комбинированные и агрессивные операции. Ретроспективные исследования свидетельствуют о том, что выполнение агрессивных хирур-

гических вмешательств способствует существенному улучшению выживаемости больных распространенным раком яичников, даже имеющих IV стадию заболевания. Chi D.S. et al. из Memorial Sloan Kettering Cancer Center сравнили результаты лечения больных раком яичников до и после внедрения в практику гинекологического отделения расширенных хирургических вмешательств на верхнем этаже брюшной полости. Объемы операций включали резекцию диафрагмы, желудка, печени, поджелудочной железы и др. Авторам удалось продемонстрировать повышение медианы выживаемости с 43 до 54 мес. ($p = 0,03$) [13].

Salani R. et al. провели ретроспективную оценку результатов агрессивного хирургического лечения, в ходе которой было отмечено, что только 22% пациенток с диссеминированным раком яичников были прооперированы без визуальной остаточной опухоли [50]. Основным результатом (до 70% всех больных с III и IV стадиями) сводился к оптимальной циторедукции с измеряемой остаточной опухолью размером <1 см. Аналогичные сведения были получены в 2008 г. Eisenhauer E.L. et al. [19].

В 2011 г. Harter P. et al. опубликовали результаты анализа последовательного внедрения расширенных хирургических вмешательств при раке яичников, в который было включено 396 пациенток, проходивших лечение в период с 1997 по 2008 гг. Было отмечено последовательное увеличение частоты оптимальных и полных циторедукций, вместе с которой улучшались и отдаленные результаты лечения. Безусловно, биологические особенности опухоли оказывают влияние на результаты лечения пациенток, однако значительное улучшение результатов лечения больных в этих центрах произошло вследствие изменения подхода к хирургическому лечению [30].

В настоящее время ведется множество дискуссий о роли системной лимфаденэктомии в достижении оптимальной циторедукции и проведении адекватного хирургического стадирования заболевания. Показано, что даже при локализации процесса в малом тазу практически в 20 % наблюдается метастатическое поражение тазовых или парааортальных лимфоузлов, в то время как при III стадии процесса уже более чем в 81 % отмечаются вторичные изменения в регионарных лимфатических узлах, в том числе и при отсутствии их увеличения при пальпаторном исследовании во время операционной ревизии [29,43]. В 2007 г. Chan J.K. et al. завершили исследование, в котором проведен анализ отдаленных результатов лечения 13 918 больных раком яичников III–IV стадий в зависимости от объема выполненной лимфаденэктомии. Отмечено, что 5-летняя общая выживаемость коррелирует с количеством удаленных лимфоузлов [12]. В 2010 г. были представлены результаты статистического анализа трех проспективных рандомизированных клинических исследований Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR 3, 5, 7), рассматривающих эффективность лимфаден-

эктомии при лечении диссеминированного рака яичников. На основании результатов лечения 1 924 больных было сделано заключение, что лимфаденэктомия значительно повышала выживаемость при отсутствии макроскопических остаточных опухолей во время хирургического вмешательства [18,20,30]. В то же время результаты исследования Panici P.V. et al. (2005) продемонстрировали, что у больных раком яичников III стадии осуществление тотальной лимфаденэктомии приводит к отдалению прогрессирования заболевания на 7 мес., однако даже в случае оптимального удаления опухоли не способствует улучшению общей выживаемости [47]. Аналогичные данные получены и некоторыми другими авторами. Так, при анализе уровня 5-летней общей выживаемости и медианы выживаемости Hacker N.F. et al. (2008) статистически значимых различий у больных, которым производилась системная лимфаденэктомия, получено не было. Уровень 5-летней общей выживаемости в основной и контрольной группах составил 48,5 и 47 %, медиана выживаемости – 58,7 и 56,3 мес. соответственно [28].

Несмотря на впечатляющие различия в результатах лечения между пациентками с достигнутой полной циторедукцией и остальными подгруппами больных, нельзя не упомянуть о существовании альтернативной точки зрения, которая ставит под сомнение целесообразность агрессивной хирургической тактики.

Споры в отношении целесообразности обширных комбинированных операций ведутся давно и не прекратились по сей день. Отмечается, что выполнение комбинированных и сверхрасширенных операций, вплоть до тотальной экзентерации таза, требует не только высокой хирургической техники, но и адекватного анестезиологического и технического обеспечения. Значительное расширение объема хирургического вмешательства требует одновременного совершенствования хирургического инструментария, анестезиологического и реанимационного сопровождения больных, а также методик лечения интра- и послеоперационных осложнений [44, 47]. Значительное увеличение количества времени, необходимого для проведения расширенных хирургических вмешательств, также требует дополнительных ресурсов. Нередки ситуации, когда выполнению первичной циторедуктивной операции мешают парамедицинские причины, связанные с организационными ограничениями операционного времени, дефицитом компонентов крови, а также слабым развитием анестезиологической и реанимационной поддержки [6,35,41]. Кроме того, критики агрессивной хирургии утверждают, что исход лечения определяют именно биологические особенности злокачественного новообразования, а не выполнение хирургического вмешательства. В соответствии с этой точкой зрения прогноз заболевания определяется не радикальностью хирургического лечения, а свойствами самой опухоли.

Аргументы в пользу особенностей биологии опухоли основываются на двух клинически значимых моментах. Во-первых, значительная часть больных, оперированных оптимально, исходно, еще до операции имела меньшую распространенность опухоли. Во-вторых, менее агрессивные опухоли лучше поддаются резекции в связи с меньшей склонностью их к инвазии и метастазированию и/или высокочувствительны к химиотерапии [16].

Horowitz N.S. et al. опубликовали результаты исследования, посвященного оценке влияния полной циторедукции на пятилетнюю выживаемость пациенток в зависимости от исходной распространенности опухолевого процесса, а также от сложности оперативного вмешательства [31]. Суммарно в исследовании приняло участие 4312 пациенток с III—IV стадиями. Исследователи выделили три подгруппы больных: с незначительной распространенностью опухолевого процесса (опухоль в пределах таза с ретроперитонеальным распространением), умеренной (опухоль не вовлекает верхние этажи брюшной полости) и выраженной распространенностью (опухолевый процесс вовлекает верхние этажи брюшной полости, диафрагму, печень, селезенку и т. д.). По результатам исследования было продемонстрировано, что, несмотря на достижение полной циторедукции, исходная распространенность заболевания оказывает значительное негативное влияние на отдаленные результаты лечения пациенток. Сложность хирургического вмешательства не оказывала значимого влияния на результаты лечения ($p > 0,13$). Авторы пришли к выводу, что пациентки с большим распространением опухоли имеют значительное количество микроскопических диссеминатов, которые в последующем неизбежно оказывают неблагоприятное влияние на прогноз [8].

В 2005 г. Crawford S.C. et al. был проведен многофакторный регрессионный анализ с оценкой прогностической значимости таких показателей, как стадия заболевания, наличие «панцирного» сальника, концентрация СА-125 в плазме крови перед хирургическим лечением и гистологический подтип опухоли. Результаты анализа показали, что достижение оптимальной циторедукции улучшает отдаленные результаты лечения только у пациенток с исходно меньшей распространенностью опухолевого процесса. Авторы исследования сделали вывод, что преимущества от оптимальных хирургических вмешательств получают только больные с менее агрессивными опухолями и именно биологические особенности опухоли, а не размер остаточной опухоли, являются основным фактором, определяющим прогноз [17].

Наиболее значимым аргументом противников агрессивных хирургических вмешательств является высокая частота осложнений, часто очень тяжелых, которые наблюдаются после подобного рода операций. Стремление к минимизации остаточной опухоли и использование агрессивных хирургических методов неизбежно связаны с ростом числа осложнений и

летальности. Частота возникновения послеоперационных осложнений, по данным различных авторов, варьирует от 11 до 67%. Столь широкий разброс может быть связан как с существованием неодинаковых подходов к отбору больных для хирургического лечения, так и с вариативностью степени развития и агрессивности хирургии в различных стационарах. С целью изучения послеоперационной летальности, определенной как смерть от любой причины в течение 30 дней, Gerestein C.G. et al. (2009) провели систематический обзор литературы, включающей данные об осложнениях и смерти, возникших после выполнения первичных циторедуктивных операций у больных с поздними стадиями рака яичников [24]. Сделан вывод о том, что послеоперационные осложнения и смертность зависят не только от возраста, общего состояния больной и наличия сопутствующих заболеваний, а в основном от агрессивности и длительности хирургического вмешательства. Анализ летальных исходов продемонстрировал, что причины возникновения смерти крайне неоднородны. Отмечено, что хирургические осложнения составляли лишь около 23%, а преобладали общие осложнения – тромбоэмболия легочной артерии (11%), легочная (18%) и сердечная (13%) недостаточность. Наиболее часто смертельные осложнения развивались у пожилых пациенток и после продолжительных оперативных вмешательств [4,25].

В исследованиях Marszalek A. et al. проанализированы результаты лечения 340 больных раком яичников III–IV стадий [38]. С 2001 г. стандартной практикой хирургического лечения в Memorial Sloan Kettering Cancer Center стали расширенные хирургические вмешательства при раке яичников, включающие выполнение резекций диафрагмы, спленэктомии, дистальной панкреатэктомии, резекций печени и т. д. При этом расширение объема оперативного вмешательства сопровождалось значимым повышением интраоперационной кровопотери, частоты развития инфекционных осложнений, а также времени проведения оперативного вмешательства [9]. Анализ осложнений проводился с использованием шкалы The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center surgical secondary events grading system. В одном случае оперативное вмешательство осложнилось пневмотораксом, в 3 наблюдениях возникли послеоперационные осложнения. Двум больным потребовались повторные операции (в одном случае в связи с послеоперационным кровотечением, в другом – по поводу абсцесса брюшной полости), одна пациентка умерла на 18-е сутки после циторедукции от полиорганной недостаточности на фоне двустороннего плеврита и паренхимальных метастазов в печень [38].

При анализе результатов лечения 305 больных распространенным раком яичников в условиях 9 крупных онкологических центров Франции, которым выполнялась задняя эвисцерация малого таза, из них 273 (89,5 %) пациенткам – по поводу первичного диссеминированного рака яичников, 32 (10,5 %) – по поводу рецидива процесса, было установлено, что у 82

(26,9 %) больных наблюдались послеоперационные осложнения, что в 27 (8,8 %) случаях потребовало выполнения повторных вмешательств [32]. В исследовании, проведенном Mandato V.D. et al., оценивались результаты лечения и объемы оперативных вмешательств у 52 больных раком яичников с вовлечением в процесс тонкой и/или толстой кишки [37]. Анализ течения послеоперационного периода показал, что 6 пациенткам потребовались повторные вмешательства в связи с развившимися тяжелыми осложнениями. У 2 пациенток была выявлена перфорация толстой кишки, вне зоны анастомоза, обусловленная аблацией имплантационных метастазов толстой кишки. В 2 случаях показанием к повторному вмешательству явилось послеоперационное кровотечение, в одном – перфорация тонкой кишки, обусловленная панкреатитом, в одном случае – эвентрация. У одной пациентки на 6-е сутки после операции был диагностирован острый инфаркт миокарда, в 2 случаях – тромбоэмболия легочной артерии.

Анализ представленных данных свидетельствует о том, что высокий уровень осложнений требует более тщательного отбора пациенток для выполнения подобного рода хирургических вмешательств при распространенном раке яичников [37]. Aletti G. et al. предложили систему оценки сложности хирургического вмешательства в зависимости от набора необходимых этапов и степени распространенности опухолевого процесса. Каждому этапу присваивался рейтинг от 1 до 3 баллов. Один балл начислялся за выполнение каждого из следующих этапов: экстирпации матки с придатками, удаления большого сальника, тазовой лимфодиссекции, парааортальной лимфодиссекции, тазовой перитонеумэктомии, абдоминальной перитонеумэктомии, резекции тонкой кишки; 2 балла – за выполнение резекции диафрагмы, спленэктомии, резекции печени; 3 балла – за выполнение резекции прямой кишки. Если суммарно сложность планируемого вмешательства составляет 8 баллов и более – оно считается неоправданным, 3 балла и менее – обязательным к выполнению. Остальные случаи рассматриваются индивидуально [4]. По мнению ряда авторов, необходимость резекции двух и более органов брюшной полости является основанием для отказа от операции и проведения таким больным предоперационной химиотерапии [26,37,39].

В то же время многие авторы считают, что отказ от первичной циторедукции и проведение химиотерапии не является оптимальным лечебным подходом. К нему следует прибегать лишь в явных случаях невозможности выполнения хирургического лечения на первом этапе лечения пациентки. Принятию такого решения должно предшествовать тщательное обследование и обсуждение больной с участием специалистов, владеющих методиками оперативных вмешательств на органах брюшной полости, забрюшинного пространства, при необходимости – с привле-

чением специалистов смежных специальностей, например сосудистых хирургов и т. д. [9,21,25].

Таким образом, сравнение результатов лечения пациенток в проведенных рандомизированных исследованиях с опытом ведущих онкологических клиник убедительно свидетельствует о том, что именно первичная циторедукция должна быть стандартом лечения больных с поздними стадиями рака яичников. С другой стороны, технические трудности, зачастую не позволяющие выполнить циторедуктивную операцию в оптимальном объеме, высокая доля пациенток, находящихся в тяжелом состоянии на момент постановки диагноза, а также высокая морбидность и летальность больных после расширенных резекций органов брюшной полости обусловили интерес к внедрению неоадьювантной химиотерапии в практику лечения распространенного рака яичников [24,49].

Поступила 27.12.22

Ցիտոռեդուկտիվ վիրահատությունները ձվարանների տարածված քաղցկեղի համակցված բուժման մեջ

Ար.Գ.Ջիլավյան, Գ.Ա. Ջիլավյան

Ցիտոռեդուկտիվ վիրաբուժության նպատակն է հասնել առավելագույն ցիտոռեդուկցիայի (առանց մնացորդային ուռուցքի): Վիրահատությունների բաժանումն ամբողջական ցիտոռեդուկտիվ վիրահատությունների, օպտիմալ ցիտոռեդուկտիվ վիրահատությունների և ոչ օպտիմալ վիրահատությունների ներկայումս ամենաընդունելին է բազմաթիվ հետազոտողների կողմից: Այսպիսով, անցկացված փորձարկումներում հիվանդների բուժման արդյունքների համեմատությունն առաջատար ուռուցքաբանական կլինիկաների փորձի հետ համոզիչ ցույց է տալիս, որ առաջնային ցիտոռեդուկցիան պետք է լինի զարգացած ձվարանների քաղցկեղով հիվանդների խնամքի ստանդարտը:

Cytoreductive Surgery in Combined Treatment of Disseminated Ovarian Cancer

Ar. G. Jilavyan, G. A. Jilavyan

The goal of cytoreductive surgery is to achieve maximum cytoreduction (no residual tumor). The division of surgeries into complete cytoreductive surgeries, optimal cytoreductive surgeries, and non-optimal surgeries is currently the most acceptable by many researchers. Thus, a comparison of the results of treatment of patients in the conducted randomized trials with the experience of leading oncological clinics convincingly indicates that it is primary cytoreduction that should be the standard of care for patients with advanced ovarian cancer.

Литература

1. *Кормоиш Н.Г.* Геометрия остаточной опухоли у диссеминированных больных раком яичников. VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ. Материалы съезда. М., 2010; абстр 1126.
2. *Максимов С.Я. и др.* Практическая онкология, 2016, т. 17, 3, с.184 -199.
3. *Тюляндина А. С., Румянцев А. А., Морхов К. Ю., Нечушкина В. М., Тюляндин С. А.* Ретроспективный анализ отдаленных результатов применения первичной циторедукции и предоперационной химиотерапии на первом этапе лечения больных III - IV стадий рака яичника. Злокачественные опухоли, 2018, 3, с.86-94
4. *Aletti G. D., Santillan A., Eisenhauer E. L., Hu J., Aletti G., Podratz K. C. et al.* A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: multi-institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model. *Gynecol. Oncol.*, 2007, 107(1): 99–106.
5. *Angarita A. M., Stone R., Temkin S. M., Levinson K., Fader A. N., Tanner E. J.* The Use of "Optimal Cytoreduction" Nomenclature in Ovarian Cancer Literature: Can We Move Toward a More Optimal Classification System? *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2016, 26(8): 1421–7. doi: 10.1097/IGC.0000000000000796.
6. *Armstrong D. K., Bundy B., Wenzel L., Huang H. Q., Baergen R., Lele S. et al.* Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer, *N. Engl. J. Med.*, 2006, vol. 354, pp. 34–43.
7. *Axtell A. E., Lee M. H., Bristow R. E., Dowdy S. C., Cliby W. A., Raman S. et al.* Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2007, 25(4): 384–389.
8. *Bookman M. A., Brady M. F., McGuire W. P., Harper P. G., Alberts D. S., Friedlander M. et al.* Evaluation of New Platinum-Based Treatment Regimens in Advanced-Stage Ovarian Cancer: A Phase III Trial of the Gynecologic Cancer InterGroup, *J. Clin. Oncol.*, 2009, vol. 9, pp. 1419–1425.
9. *Bristow R. E., Chang J., Ziogas A. et al.* High-volume ovarian cancer care: survival impact and disparities in access for advanced-stage disease. *Gynecol. Oncol.*, 2014, 132(2):403–10.
10. *Bristow R. E., Chang J., Ziogas A. et al.* Impact of National Cancer Institute Comprehensive Cancer Centers on ovarian cancer treatment and survival. *J. Am. Coll. Surg.*, 2015, 220(5): 940–50.
11. *Bristow R. E., Tomacruz R. S., Armstrong D. K., Trimble E. L., Montz F. J.* Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2002, 20(5): 1248–59.
12. *Chan J. K., Urban R., Hu J.M., Shin J. Y., Husain A., Teng N. N., Berek J. S., Osann K., Kapp D. S.* The potential therapeutic role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer: a study of 13 918 patients. *Br. J. Cancer.*, 2007, vol. 96, pp. 1817–1822.
13. *Chi D. S., Eisenhauer E. L., Zivanovic O. et al.* Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol. Oncol.*, 2009, 114(1):26–31.
14. *Chi D. S., Musa F., Dao F., Zivanovic O., Sonoda Y., Leitao M. M. et al.* An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol. Oncol.*, 2012, vol. 124 (1), pp. 10–14.
15. *Colombo N., Peiretti M., Parma G., Lapresa M., Mancari R., Carinelli S., Sessa C., Castiglione M.* Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 2010, vol. 21, Suppl. 5, pp. 23–30. doi: 10.1093/annonc/mdq244.

16. *Covens A. L.* A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2000, 78:269–74.
17. *Crawford S. C., Vasey P. A., Paul J., Hay A., Davis J. A., Kaye S. B.* Does Aggressive Surgery Only Benefit Patients With Less Advanced Ovarian Cancer? Results From an International Comparison Within the SCOTROC-1 Trial, *J. Clin. Oncol.*, 2005, vol. 34, pp. 8802–8811.
18. *du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E. et al.* Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*, 2009, 115(6): 1234–44.
19. *Eisenhauer E. L., Abu-Rustum N. R., Sonoda Y. et al.* The effect of maximum surgical cytoreduction on sensitivity to platinum-taxane chemotherapy and subsequent survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2008, 108:276–81.
20. *Eisenkop S. M., Friedman R. L., Wang H. J.* Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol. Oncol.*, 1998, 69(2): 103–8. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al., *CA Cancer J. Clin.*, 2006, 56: pp. 106–130.
21. *Eisenkop S. M., Spirtos N. M.* What are the current surgical objectives, strategies, and technical capabilities of gynecologic oncologists treating advanced epithelial ovarian cancer? *Gynecol. Oncol.*, 2001, 82(3):489–97.
22. *Eng K. H., Morrell K., Starbuck K., Spring-Robinson C., Khan A., Cleason D. et al.* Prognostic value of miliary versus non-miliary sub-staging in advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2017, 146(1): 52–7.
23. *Fagotti A., Vizzielli G., Fanfani F., Costantini B., Ferrandina G., Galotta V. et al.* Introduction of staging laparoscopy in the management of advanced epithelial ovarian, tubal and peritoneal cancer: impact on prognosis in a single institution experience, *Gynecol. Oncol.*, 2013 Nov, vol. 131 (2), pp. 341–346.
24. *Gerestein C. G., Damhuis R. A. M., Burger C. W., Kooia G. S.* Postoperative mortality after primary cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer: a systematic review. *Gynecol. Oncol.* 2009, 114(3):523–7.
25. *Gerestein C. G., Nieuwenhuysen-de Boer G. M., Eijkemans M. J. et al.* Prediction of 30-day morbidity after primary cytoreductive surgery for advanced stage ovarian cancer. *Eur. J. Cancer*, 2010, 46(1):102–9.
26. *Giannopoulos T., Butler-Manuel S., Taylor A.* Clinical outcomes of neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 2006, vol. 27, N 1, pp. 25–28.
27. *Giorgio A., Cardi M., Biacchi D., Sibio S., Accarpio F., Ciardi A., Cornali T., Framarino M., Sammartino P.* Depth of colorectal-wall invasion and lymph-node involvement as major outcome factors in uencing surgical strategy in patients with advanced and recurrent ovarian cancer with diffuse peritoneal metastases. *World J. Surg. Oncol.*, 2013, vol. 11, p 64–72. doi: 10.1186/1477-7819-11-64.
28. *Hacker N. F., Valmadre S., Robertson G.* Management of retroperitoneal lymph nodes in advanced ovarian cancer. *J. Gynecol. Cancer*, 2008, 18(1):7–10.
29. *Harter P., Gnauert K., Hils R., Lehmann T. G., Fisseler-Eckhoff A., Traut A., du Bois A.* Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2007, vol. 17, pp. 1238–1244.
30. *Harter P., Muallem Z. M., Buhrmann C., Lorenz D., Kaub C., Hils R. et al.* Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2011, vol. 121 (3), pp. 615–619.
31. *Horowitz N. S., Miller A., Rungruang B., Richard S. D., Rodriguez N., Bookman M. A. et al.* Does Aggressive Surgery Improve Outcomes? Interaction Between Preoperative Disease Burden and Complex Surgery in Patients With Advanced-Stage Ovarian Cancer: An Analysis of GOG 182, *J. Clin. Oncol.*, 2015, vol. 8, pp. 937–943.

32. Houvenaeghel G., Gutowski M., Buttarelli M., Cuisenier J., Nar-ducci F., Dalle C., Ferron G., Morice P., Meeus P., Stockle E., Bannier M., Lambaudie E., Rouanet P., Fraisse J., Leblanc E., Dauplat J., Querleu D., Martel P., Castaigne D. Modified Posterior Pelvic Exenteration for Ovarian Cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer.*, 2009, vol. 19, issue 5, pp. 968–973. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181a7f38b.
33. Kang S., Jong Y. H., Hwang J. H. et al. Is neo-adjuvant chemotherapy a “waiver” of extensive upper abdominal surgery in advanced epithelial ovarian cancer? *Ann. Surg. Oncol.*, 2011, 18(13):3824–7.
34. Kehoe S., Hook J., Nankivell M., Jayson G. C., Kitchener H., Lopes T. et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial, *Lancet*, 2015, vol. 386, pp. 249–257.
35. Landrum L. M., Java J., Mathews C. A., Lanneau G. S. Jr, Copeland L. J., Armstrong D. K. et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer treated with intraperitoneal chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study, *Gynecol. Oncol.*, 2013, vol. 130 (1), pp. 12–18.
36. Luo Y., Lee M., Kim H. S., Chung H. H., Song Y. S. Effect of neoadjuvant chemotherapy on platinum resistance in stage IIIC and IV epithelial ovarian cancer, *Medicine (Baltimore)*, 2016, vol. 95 (36), e4797.
37. Mandato V. D., Abrate M., De Iaco P., Pirillo D., Ciarlini G., Leoni M., Comerci G., Ventura A., Lenzi B., Amadori A., Rosati F., Martinello R., De Palma R., Ventura C., Belotti L. M., Formisano D., La Sala G. B. Clinical governance network for clinical audit to improve quality in epithelial ovarian cancer management. *J. Ovarian Res.* 2013, vol. 6, pp. 19–26. doi: 10.1186/1757-2215-6-19.
38. Marszalek A., Alran S., Scholl S. et al. Outcome in Advanced Ovarian Cancer Following an Appropriate and Comprehensive Effort at Up- front Cytoreduction: A Twenty-Year Experience in a Single Cancer Institute. *Int. J. Surg. Oncol.*, 2010, 2010: 214919. doi: 10.1155/2010/214919.
39. Morice P., Dubernard G., Rey A. et al. Results of interval debulking surgery in advanced ovarian carcinoma. *J. Am. Coll. Surg.*, 2003, vol. 197, N 6, pp. 955–963.
40. Morrison J., Haldar K., Kehoe S., Lawrie T. A Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer (Review). *The Cochrane Collaboration*. Published by JohnWiley& Sons, Ltd, 2012.
41. Mueller J. J., Kelly A., Zhou Q., Iasonos A., Long Roche K., Sonoda Y. et al. Intraperitoneal chemotherapy after interval debulking surgery for advanced-stage ovarian cancer: Feasibility and outcomes at a comprehensive cancer center, *Gynecol. Oncol.*, 2016, Sep 28.
42. Nick A. M., Coleman R. L., Ramirez K. M., Schmeler P. T., Soliman K. H., Burwaza J. K. et al. Personalized surgical therapy for advanced ovarian cancer. Presented at the American Society of Gynecologic Oncology Annual Meeting, 2015.
43. Onda T., Satoh T., Saito T., Kasamatsu T., Nakanishi T., Nakamura K. et al. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602, *Eur. J. Cancer*, 2016, vol. 64, pp. 22–31.
44. Onda T., Yoshikawa H. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: overview of outcomes and unanswered questions. *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 2011, vol. 11, pp. 1053–1067. doi: 10.1586/era.11.24. Review.
45. Querleu D., Planchamp F., Chiva L., Fotopoulou C., Barton D., Cibula D. et al. European Society of Gynaecologic Oncology Quality Indicators for Advanced Ovarian Cancer Surgery, *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2016 Sep, vol. 26 (7), pp. 1354–1363.
46. *Ovarian cancer*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2010. vol. 2, www.nccn.org.
47. Panici P. B., Maggioni A., Hacker N. et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced

- ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2005, vol. 97, pp. 560–566.
48. *Rauh-Hain J. A., Nitschmann C. C., Worley M. J. Jr, Bradford L. S., Berkowitz R. S., Schorge J. O. et al.* Platinum resistance after neoadjuvant chemotherapy compared to primary surgery in patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol. Oncol.*, 2013, vol. 129 (1), pp. 63–68.
49. *Shah M. M., Estes J. M., Alvarez R. D.* No Residual Disease: The New Definition for Optimal Cytoreduction in Ovarian Cancer? *Clin. Ovarian & Other Gynecol. Cancer*, 2012, 5(2): 45–7.
50. *Salani R., Axtell A., Gerard M. et al.* Limited utility of conventional criteria for predicting unresectable disease in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2008, 108:271–5.
51. *Sugarbaker P. H., Chang D.* Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Ann. Surg. Oncol.*, 1999, vol. 6, pp. 727–731.
52. *Vergote I., De Wever I., Tjalma W., Van Gramberen M., Decloedt J., van Dam P.* Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. *Gynecol. Oncol.*, 1998, 71(3): 431–6.
53. *Vergote I., Trope C. G., Amant F., Kristensen G. B., Ehlen T., Johnson N. et al.* Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer, *N. Engl. J. Med.*, 2010, vol. 363, pp. 943–953, Supplementary appendix.
54. *Vergote I. B., van Nieuwenhuysen E., Vanderstichele A.* How to Select Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Debulking Surgery in Patients With Stage IIIC or IV Ovarian Carcinoma, *J. Clin. Oncol.*, 2016 Sep 19.
55. *Whitney C. W., Spirtos N.* Gynecologic Oncology Group Surgical Procedures Manual. 2010 January.

УДК 616.28-008.18

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.1-19

Кохлеарная имплантация больных с пороками внутреннего уха

М.А.Шукурян¹, Х.М.Диаб², А.К.Шукурян¹

*¹ЕГМУ им. Мхитара Гераци,
кафедра оториноларингологии
0025, Армения, Ереван, ул.Корюна, 2*

*²Федеральное государственное бюджетное учреждение, медико-биологическое
агентство «Научно-клинический центр оториноларингологии России»,
123182, Россия, Москва, Волоколамское ш., 30, к.2*

Ключевые слова: кохлеарная имплантация, пороки внутреннего уха, классификация аномалий внутреннего уха, слухоречевая реабилитация, оксификация улитки, кохлеовестибулярные аномалии

Кохлеарная имплантация (КИ) является одним из самых эффективных методов медико-педагогической реабилитации детей и взрослых, страдающих тяжелым нарушением слуха и глухотой. Применение современных систем КИ, профессионально организованный отбор пациентов, грамотное выполнение хирургических этапов и правильная организация послеоперационной слухоречевой реабилитации позволяют восстановить или значительно улучшить слуховое восприятие речи, тем самым значительно повысить качество их жизни[2,3,9,13,15,18,19,22,27,30,40,42,50].

Общеизвестно, что при выборе системы КИ должны учитываться анатомия внутреннего уха, аудиологические данные, возраст и индивидуальные анатомо-физиологические особенности мягких тканей головы и костей черепа[7,12,14,20,25,33,41, 52].

Основная идея кохлеарной имплантации заключается в непосредственной электрической стимуляции нейронов спирального ганглия, что позволяет добиться слуховых потенциалов, несмотря на отсутствие волосковых клеток. При врожденных пороках развития внутреннего уха количество клеток, аксоны которых образуют слуховой нерв, как правило, меньше, чем при других формах сенсоневральной тугоухости [1,8,10,23, 26,28,34,47]. Нормальный спиральный ганглий человека содержит от 25 000 до 35 000 клеток. По данным зарубежных авторов[17,29,31,35,43], у пациентов с врожденными аномалиями уха число этих клеток в среднем составляет лишь 11 478.

Считается, что наиболее существенными патологиями, при которых осуществление кохлеарной имплантации возможно с осложнениями, являются:

- аномалии внутреннего и среднего уха,
- оссификация улитки,
- воспалительные заболевания среднего уха,
- реимплантация.

По литературным данным [4,7,16,25,32,33,37,42,48,51], пороки развития уха составляют 50% всех врожденных пороков, встречающихся в ЛОР практике. Патология слуха, обусловленная врожденными пороками среднего уха, выявляется у 1–6% всего населения и составляет до 22% от всех аномалий развития ЛОР органов. Многие авторы [1,3,7,16,22,33, 43,51] отмечают, что у 20% детей с сенсоневральной тугоухостью или глухотой определяются аномалии строения височных костей по результатам компьютерной томографии (КТ). Такие аномалии могут сопровождаться нарушениями слуховой функции в различной степени, разными уровнями прогрессирования заболевания с наличием или отсутствием аномалий развития других органов и систем.

Как известно [2,6,10,20,24,38,45,50], аномалии улитки являются результатом торможения эмбриогенеза, аномального ее развития во время отдельных этапов внутриутробного периода или генетических дефектов. Считается также, что может происходить инактивация одного или нескольких генов, которые являются ответственными за нормальное развитие внутреннего уха [2,5,13,25,31,36,44]. Эти аномалии в большинстве случаев требуют адекватных хирургических методик и, так как многие из этих пациентов имеют двустороннюю тугоухость или глухоту, они являются кандидатами на КИ. Важно подчеркнуть, что каждый пятый случай врожденной сенсоневральной тугоухости является следствием аномалии развития костного лабиринта внутреннего уха. Данная группа мальформаций, выявляемая преимущественно с помощью КТ и магнитно-резонансной томографии (МРТ), представляет трудности как в диагностике, так и в выборе адекватного метода лечения для достижения лучших результатов слухоречевой реабилитации.

До недавнего времени многие аномалии развития внутреннего уха являлись категорическим противопоказанием к проведению КИ [1,7,11, 28,36,41,51]. В частности это было обусловлено недостаточной визуализацией структур барабанной полости при некоторых аномалиях расположения сигмовидного синуса и лицевого нерва при задней тимпанотомии [2,7,13,19,25,39,46]. В связи с усовершенствованием методов визуализации костных и перепончатых структур внутреннего уха такие вмешательства стали осуществлять, но лишь в отдельных случаях. Были разработаны альтернативные подходы к структурам внутреннего уха для проведения КИ [3,8,14,21,36,44,48]. Однако до сих пор не существует единой обще-

принятой системы выбора хирургической тактики доставки активного электрода к спиральному каналу улитки в зависимости от варианта аномалии развития внутреннего уха и особенностей строения среднего уха, по данным КТ и МРТ, что делает этот вопрос актуальным. Учитывая разнообразность анатомических особенностей строения височных костей при врожденной атрезии наружного слухового прохода и высокой вероятности получения неудовлетворительных результатов и осложнений при хирургическом лечении, вопрос о показаниях и противопоказаниях, прогнозировании результатов операции и разработках новых способов хирургической тактики остается актуальным [1,4,14,23,35,42,49].

В течение последних нескольких лет в мировой практике отохирургии накоплено значительное количество клинических случаев, требующих модификации хирургической тактики в зависимости от особенностей анатомического строения улитки и преддверия. Это привело к необходимости создания унифицированной классификации пороков развития внутреннего уха и разработке более детального хирургического подхода при каждом типе данной нозологии [2,9,13,20,26,31,37,38,45,49,51].

Наиболее признанными классификациями кохлеовестибулярных аномалий в мировой оториноларингологии и отонейрохирургии считаются классификации, предложенные R.K. Jackler [31] и L.Sennaroglu [49].

Таблица 1

Классификация аномалий развития внутреннего уха, по R.K.Jackler[31]

Категория А	Аплазия или мальформации улитки
	1. Аплазия лабиринта (аномалия Michel) 2. Аплазия улитки, нормальное или деформированное преддверие и система полукружных каналов 3. Гипоплазия улитки, нормальное или деформированное преддверие и система полукружных каналов 4. Неполная улитка, нормальное или деформированное преддверие и система полукружных каналов (аномалия Mondini) 5. Общая полость: улитка и преддверие представлены единым пространством без внутренней архитектуры, нормальная или деформированная система полукружных каналов. При всех аномалиях возможно наличие расширенного водопровода преддверия.
Категория В	Нормальная улитка
	1. Дисплазия преддверия и латерального полукружного канала, нормальные передний и задний полукружные каналы. 2. Расширенный водопровод преддверия, нормальное или расширенное преддверие, нормальная система полукружных каналов.

По классификации L. Sennaroglu [49], все типы аномалий внутреннего уха разделяются на три типа в зависимости от прогнозируемой эффективности КИ:

I группа аномалий, когда КИ не показана:

1. Полная аплазия лабиринта (аномалия Mishel).
Отсутствуют улитка, преддверие, полукружные каналы (ПКК), протоки улитки и преддверия.
2. Рудиментарный слуховой пузырек.
Неполное миллиметровое изображение слуховой капсулы (круглой или яйцевидной формы) без внутреннего слухового прохода (ВСП).
3. Аплазия улитки с нормальным преддверием.
Преддверие и ПКК нормальные, лабиринтный сегмент лицевого нерва (ЛН) дислоцирован кпереди.
4. Аплазия улитки с расширенным преддверием.
Преддверие ПКК расположено нормально, лабиринтный сегмент ЛН дислоцирован кпереди.
5. Аномалии кохлеарной апертуры.
Гипоплазия костного канала кохлеарного нерва.

II группа КИ с посредственным или удовлетворительным результатом:

6. Общая полость. Имеется яйцевидная или круглая полость, представляющая улитку и преддверие.
7. Гипоплазия улитки I типа (улитка в виде бутона). Небольшой бутон округлой или яйцевидной формы, возникающий из ВСП.
8. Гипоплазия улитки II типа (кистозная гипоплазия улитки). Улитка уменьшена в размерах с дефектными модиолусом и межлестничными перегородками, но с нормальными внешними размерами.
9. Неполное разделение улитки I типа. Улитка без модиолуса и межлестничных перегородок, ассоциирована с расширенным, увеличенным преддверием.
10. Неполное разделение улитки II типа (аномалия Мондини). Кистозная апикальная часть улитки с расширенным вестибулярным протоком.
11. Гипоплазия улитки III типа. Улитка имеет менее 2 завитков. Модиолус укорочен.
12. Неполное разделение улитки III типа. Улитка имеет межлестничные перегородки, но модиолус полностью отсутствует.

13. Гипоплазия улитки IV типа. Улитка с нормальным базальным завитком, но второй и апикальный значительно гипоплазированы.

Большинство отохирургов придерживаются того мнения, что КИ после радикальной операции на ухе подразумевает 2 пути решения:

–полная облитерация с применением абдоминального жира и прочих материалов,

–необлитеративные техники: покрытие полости хрящом, височной фасцией, надкостничным лоскутом, лоскутом височной мышцы на ножке или комбинацией материалов, упомянутых выше.

В свете выполнения КИ большой интерес в данной классификации (табл.1) представляет категория А: аплазия и мальформации улитки.

В первых двух случаях аплазий проведение кохлеарной имплантации не возможно. Единственным способом помочь пациенту с такой патологией может быть стволомозговая имплантация.

При компьютерной томографии в гипоплазии улитки различают три ее типа. Улитка, как правило, сохраняет внутреннюю архитектуру, но при этом уменьшена в своем размере: I тип – почкообразная; II тип – мешкообразная и III тип – улитка с 1,5 завитками. Третий тип гипоплазии очень часто путают с аномалией Мондини.

В неполном разделении улитки различают также три типа: I тип – отсутствует модиолус и межлестничные перегородки; II тип – определяется наличием только базальной части модиолуса (аномалия Мондини); III тип – отсутствует модиолус, присутствует межлестничная перегородка (описан в случае Х-сцепленной глухоты).

В общей полости, как правило, улитка и преддверие представлены единой полостью, имеющей овальную или круглую форму.

Кохлеарные мальформации (табл.2) были разделены автором по степени выраженности на шесть категорий в зависимости от времени нарушения нормального хода эмбрионального развития. Эта классификация аномалий развития улитки включает неполное разделение I и II типов.

Предложенные рядом авторов [2,7,12,14,18,20,22,28,33,38,43,52] модифицированные хирургические методики позволяют добиться введения максимального количества электродов в спиральный канал аномальной или оссифицированной улитки. Формирование костных туннелей для активного электрода в трепанационной полости и его покрытие аутохрящом позволяют избежать протрузии и дислокации активного электрода у пациентов, ранее перенесших радикальную операцию. Симультанное выполнение дренирования эндолимфатического мешка и кохлеарной имплантации также представляется адекватным способом лечения пациентов с болезнью Меньера, у которых развилась двусторонняя сенсоневральная тугоухость IV степени.

Таблица 2

*Классификация аномалий улитки по времени нарушения
внутриутробного развития, по L.Sennaroglu [49]*

Кохлеарные мальформации	Описание
Аномалия Michel (3-я неделя)	Полное отсутствие кохлеовестибулярных структур, часто – апластичный внутренний слуховой проход, чаще всего – нормальный водопровод преддверия
Аплазия улитки (конец 3-й недели)	Улитка отсутствует, нормальное, расширенное или гипопластическое преддверие и система полукружных каналов, часто – расширенный внутренний слуховой проход, чаще всего – нормальный водопровод преддверия
Общая полость (4-я неделя)	Улитка и преддверие – единое пространство без внутренней архитектуры, нормальная или деформированная система полукружных каналов либо ее отсутствие; внутренний слуховой проход чаще расширен, чем сужен; чаще всего – нормальный водопровод преддверия
Неполное разделение, II тип (5-я неделя)	Улитка представлена единой полостью без внутренней архитектуры; расширенное преддверие; чаще всего – расширенный внутренний слуховой проход; отсутствующая, расширенная или нормальная система полукружных каналов; нормальный водопровод преддверия
Гипоплазия улитки (6-я неделя)	Четкое разделение кохлеарных и вестибулярных структур, улитка в виде пузырька небольших размеров; отсутствие или гипоплазия преддверия и системы полукружных каналов; суженный или нормальный внутренний слуховой проход; нормальный водопровод преддверия
Неполное разделение, II тип (аномалия Мондини) (7-я неделя)	Улитка в 1,5 завитка, кистозно расширенные средний и апикальный завитки; размеры улитки близки к норме; незначительно расширенное преддверие; нормальная система полукружных каналов, расширенный водопровод преддверия

Вместе с этим, следует отметить, что кохлеарная оссификация усложняет хирургический этап из-за трудности введения достаточного количества электродов в облитерированный просвет улитки и возможных осложнений, которые оказывают значимое влияние на результат слухоречевой реабилитации [2,7,19,26,32,35,42,46,49]. Неудовлетворительные результаты слухоречевой реабилитации у пациентов с оссификацией улитки связаны как с патологическим процессом в самой улитке, так и с травмой важных структур внутреннего уха, возникающей при создании

пути введения активного электрода в спиральный канал улитки и приводящей к снижению количества клеток спирального ганглия.

В практике отохирургов довольно часто встречаются случаи, когда проведение КИ затруднено из-за выполненной ранее радикальной операции на среднем ухе по поводу хронического гнойного среднего отита. Многие осложнения в большинстве случаев связаны с недостаточной фиксацией активного электрода в трепанационной полости, что приводит к его экстружии и дислокации[2,6,19,25,33,42,52].

Большой интерес представляют вопросы травмы структур внутреннего уха, сопровождающей введение активного электрода при проведении кохлеарной имплантации. Описанные в литературе недостатки введения активного электрода через кохлеостому (акутравма, перилимфорея, возможное попадание костной стружки в просвет улитки) диктуют необходимость разработки щадящих способов наложения кохлеостомы и обосновывают возможность трансмембранного введения электрода в улитку [4,9,15,17,24,36,41,46,49].

Отсутствие систематизации доступов к спиральному каналу улитки при различных патологиях внутреннего и среднего уха, детального описания трудностей введения активного электрода в спиральный канал и его фиксации в послеоперационной полости делают актуальным создание оптимального алгоритма хирургического этапа кохлеарной имплантации при кохлеовестибулярной патологии и после перенесенной saniрующей операции на среднем ухе.

Как отмечают многие авторы[1,5,13,14,18,22,23,29,36,46], у 80% пациентов, перенесших бактериальный гнойный менингит, потеря слуха сопровождается оссификацией структур внутреннего уха. В этих случаях таким пациентам КИ необходимо выполнить в кратчайшие сроки, поскольку отсрочка операции может привести к полной облитерации улитки, трудности или невозможности введения активного электрода в спиральный канал улитки и, соответственно, неудовлетворительным результатам слухоречевой реабилитации.

Важно отметить, что изучение топографоанатомических взаимоотношений структур внутреннего и среднего уха позволяет оптимизировать пути введения активного электрода с минимальным риском травматизации структур внутреннего уха у пациентов с патологией среднего и внутреннего уха, а также позволяет установить максимальное количество электродов в спиральный канал улитки, что дает возможность пациентам с оссифицированной или аномальной улиткой получать хорошие результаты слухоречевой реабилитации. При этом обеспечение хорошей визуализации окна улитки с трансмембранным введением активного электрода в спиральный канал улитки у пациентов с аномалиями развития внутреннего уха способствует минимизации травмы спирального органа улит-

ки, контролю ликвореи и получению хороших результатов слухоречевой реабилитации [7,14,28,35,38,41,48].

Таким образом, кохлеарная имплантация при наличии кохлеовестибулярных аномалий сопряжена с рядом трудностей. К ним относятся особенности выполнения кохлеостомии и размещения электрода внутри улитки, риск повреждения лицевого нерва из-за его аномального расположения, интраоперационная ликворея, что может привести к развитию бактериального менингита в послеоперационном периоде, а также опасность проникновения электрода во внутренний слуховой проход.

Поступила 16.01.23

Ներքին ականջի արատներով հիվանդների կոխլեար իմպլանտացիա

Մ.Ա.Շուքուրյան, Հ.Մ.Դիար, Ա.Կ.Շուքուրյան

Կոխլեար իմպլանտացիան (ԿԻ) կամ խխունջային ներպատվաստումը (ԽՆ) սենսոնրալ խլությանը հիվանդների լսողության վերականգնման ամենաարդյունավետ մեթոդներից մեկն է: Հոդվածում, վերլուծելով առկա գրականության բազմաթիվ տվյալները, հեղինակները ներկայացնում են ներքին ականջի արատներով հիվանդներին կատարած կոխլեար իմպլանտացիայի արդյունքները, ցուցմունքները, բարդությունները և դասակարգումը:

Ենթադրվում է, որ կոխլեար իմպլանտացիան բարդացնող առավել նշանակալից պաթոլոգիաներն են.

- ներքին և միջին ականջի անոմալիաներ,
- կոխլեայի-խխունջի ոսկրացում,
- միջին ականջի բորբոքային հիվանդություններ,
- ռեիմպլանտացիա:

Հարկ է նշել, որ տարբեր հեղինակների կարծիքով սենսոնրալ լսողության կորուստ կամ խլություն ունեցող երեխաների 20%-ի մոտ հայտնաբերվում են քունքոսկորների կառուցվածքի անոմալիաներ՝ ըստ համակարգչային տոմոգրաֆիայի (ՀՄ) արդյունքների: Ենթադրվում է նաև, որ կարող է տեղի ունենալ մեկ կամ մի քանի գեների ապասկտիվացում, որոնք պատասխանատու են ներքին ականջի բնականոն զարգացման համար: Այս անոմալիաները շատ դեպքերում պահանջում են համապատասխան վիրաբուժական տեխնիկա, և քանի որ այդ հիվանդներից շատերն ունեն երկկողմանի լսողության կորուստ կամ խլություն, դրանք ԿԻ-ի թեկնածուներ են: Կարևոր է ընդգծել, որ բնածին սենսոնրալ լսողության կորստի յուրաքանչյուր հինգերորդ դեպքը ներքին ականջի ոսկրային լաբիրինթոսի թերի զարգացման անոմալիայի արդյունք է: Վերջին մի քանի տարիների ընթացքում զգալի թվով կլինիկական դեպքեր են կուտակվել օտովիրաբուժության համաշխարհային պրակտիկայում, որոնք պահանջում են վիրաբուժական մարտավարության

փոփոխություն՝ կախված ներքին ականջի անատոմիական կառուցվածքից: Սա հանգեցրեց ներքին ականջի արատների միասնական դասակարգման ստեղծման և այս նոզոլոգիայի յուրաքանչյուր տեսակի համար ավելի մանրամասն վիրաբուժական մոտեցում մշակելու անհրաժեշտության:

Կոխլեովեստիբուլյար անոմալիաների առկայության դեպքում ԿԻ-ն կապված է մի շարք դժվարությունների հետ: Դրանք ներառում են կոխլեոստոմիայի և էլեկտրոդի տեղադրման առանձնահատկությունները, դեմքի նյարդի վնասման վտանգը դրա ոչ նորմալ տեղակայման պատճառով, ներվիրահատական լիկվորեան, որը կարող է հանգեցնել բակտերիալ մենինգիտի զարգացման հետվիրահատական շրջանում, ինչպես նաև էլեկտրոդի ներթափանցման ռիսկը ներքին լսողական անցուղի:

Cochlear Implantation (CI) in Patients with Inner Ear Malformations

M. A. Shukuryan, H. M. Diab, A. K. Shukuryan

Analyzing data from many articles, the authors present the results of cochlear implantation in patients with inner ear malformations and indications, complex classifications for these nosologies.

It is known that for cochlear implantation more significant complicating pathologies are:

- anomalies of the inner and middle ear,
- ossification of the cochlea of the inner ear,
- inflammatory diseases of the middle ear,
- reimplantation.

It should be noted that, according to various authors, 20% of children with sensorineural hearing loss or deafness have abnormalities of the structure of the temporal bones according to the computer tomography (CT) results.

It is also proved that inactivation of one or more genes responsible for normal development of the inner ear may occur. These abnormalities require appropriate surgical techniques in most cases, and since many of these patients have bilateral hearing loss or deafness, they are candidates for CI.

It is important to emphasize that one in five cases of congenital sensorineural hearing loss is the result of an abnormality in the development of the bony labyrinth of the inner ear. Over the past few years, a significant number of clinical cases have accumulated in the global practice of otosurgery, which require a change in surgical strategy depending on the anatomical structure of the inner ear. This led to the need to create a unified classification of inner ear malformations and develop a more detailed surgical approach for each type of this nosology.

In the presence of cochleovestibular anomalies, CI is associated with a number of difficulties. These include the specifics of cochleostomy and electrode placement, the risk of damage to the facial nerve due to its abnormal placement, intraoperative liquorrhea that can lead to the development of bacterial meningitis in the postoperative period, and the risk of electrode penetration into the internal auditory canal.

Литература

1. Дайхес Н.А., Диаб Х.М., Паццинина О.А. и др. Сложные случаи кохлеарной имплантации. Альманах клинической медицины, 2016, Октябрь, 44 (7), с. 821–827.
2. Диаб Х.М.А. О классификации аномалий развития уха. Рос. оториноларингология, 2012, No 2 (57), с.154-161.
3. Диаб Х.М., Дайхес Н.А., Кондратчиков Д.С., Паццинина О.А., Оспанова М.А. Кохлеарная имплантация из ретрофациального доступа при врожденной атрезии наружного слухового прохода. Врач, 2015, (10), с.71–4.
4. Диаб Х., Дайхес Н., Кондратчиков Д. и др. Отоликворея при аномалиях развития внутреннего уха. Врач, 2016, No 2, с.30-33.
5. Диаб Х. М., Дайхес Н. А., Сираева А. Р. и др. Одномоментная билатеральная кохлеарная имплантация у шестимесячного ребенка с менингитом в анамнезе. Вопросы современной педиатрии, 2015, 14 (4), с. 519–521.
6. Диаб Х.М.А., Дайхес Н.А., Юсифов К.Д., Кондратчиков Д.С., Паццинина О.А. Случаи осложнений кохлеарной имплантации. Рос. оториноларингология, 2017, No 6 (91), с. 21-27. Doi: 616.281-089.843-06.
7. Диаб Х.М., Ильин С.Н., Лиленко А.С. Оптимизация выбора хирургической тактики проведения кохлеарной имплантации у пациентов с аномалиями развития внутреннего уха по данным КТ височных костей и МРТ внутреннего уха. Рос. оториноларингология, 2012, (6), с.43–50.
8. Диаб Х.М., Кузовков В.Е., Карапетян Р.В. Способ фиксации активного электрода как хирургический этап кохлеарной имплантации. Рос. оториноларингология, 2012, (4), с.45–9.
9. Диаб Х.М.А., Кузовков В.Е., Паццинина О.А. Хирургический этап кохлеарной имплантации при аномалиях развития внутреннего уха. Рос. оториноларингология, 2011, No 3 (52), с. 35-40.
10. Дайхес Н.А., Диаб Х.М., Корвяков В.С., и др. Классификация аномалий внутреннего уха. REJR 2018; 8(3):8-19. DOI:10.21569/2222-7415-2018-8-3-8-19.
11. Диаб Х.М., Лиленко С.В., Лиленко А.С. Отдаленные результаты дренирования эндолимфатического мешка у пациентов с болезнью Меньера. Оториноларингология. Восточная Европа. 2014, (1), с.81–9.
12. Зеликович Е.И., Торопчина Л.В., Куриленков Г. В. Синдром расширенного водопровода преддверия: этиология, клиника, диагностика, реабилитация пациентов. Вестник оториноларингологии, 2015, 80(6), с.46-50.
13. Паццинина О.А., Кузовков В.Е., Диаб Х.М., Ильин С.Н. Особенности хирургического этапа кохлеарной имплантации у лиц, перенесших менингит. Рос. оториноларингология, 2010, (1), с.100–6.
14. Паццинина О.А., Диаб Х.М., Кузовков В.Е. Доступ к внутреннему уху при оксификации улитки у лиц, перенесших менингит. Рос. оториноларингология. 2011,(1), с.129–34.
15. Янов Ю.К., Кузовков В.Е. Минимизация травмы внутреннего уха при проведении кохлеарной имплантации. Рос. оториноларингология, 2009,(S2), с.41–8.
16. Янов Ю.К., Яковенко И.В., Behr R., и др. Первый опыт проведения слуховой стволомозговой имплантации в России. Медицинский академический журнал, 2015, т. 15, 4, с. 46- 53.
17. Adunka OF., Teagle HF., Zdanski CJ., Buchman CA. Influence of an intraoperative perilymph gusher on cochlear implant performance in children with labyrinthine malformations. Otol. Neurotol., 2012 Dec., 33(9):1489-96. doi: 10.1097/MAO.0b013e31826a50a0.PMID: 22996156
18. Alahmadi A., Abdelsamad Y., Salamah M. et al. Cochlear implantation in adults and pediatrics with enlarged vestibular aqueduct: a systematic review on the surgical findings and patients' performance. Eur. Arch. Otorhinolaryngol., 2022 Dec., 279(12):5497-5509. doi: 10.1007/s00405-022-07511-7. Epub, 2022 Jun 30, PMID: 35771280 Review.

19. *Almond M., Brown D.* The pathology and etiology of sensorineural hearing loss and implications for cochlear implantation. In: Niparko J, editor. Cochlear implants. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009, pp. 43–81.
20. *Bächinger D., Breitsprecher TM., Pscheidl A. et al.* Internal auditory canal volume in normal and malformed inner ears. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2022 Oct 9, doi: 10.1007/s00405-022-07676-1. Online ahead of print. PMID: 36210370
21. *Beltrame M. A., Frau G. N., Shanks M., Robinson P., Anderson I.* Double posterior labyrinthotomy technique: results in three Med-El patients with common cavity. *Otol Neurotol.*, 2005, 26(2): 177-82.
22. *Bencheitrit L., Jabbour N., Appachi S. et al.* Cochlear Implantation in Pediatric Patients with Enlarged Vestibular Aqueduct: A Systematic Review. *Laryngoscope*, 2022 Jul, 132(7):1459-1472. doi: 10.1002/lary.29742. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34233033 Review.
23. *Clarós P., Fokouo JV., Clarós A.* Cochlear implantation in patients with enlarged vestibular aqueduct. A case series with literature review. *Cochlear Implants Int.*, 2017 May, 18(3):125-129. doi: 10.1080/14670100.2016.1268754. Epub, 2017 Jan 25, PMID: 28120638 Review.
24. *Dalgic A., Görkem A., Ceylan M. E. et al.* Cerebrospinal Fluid Gusher in Cochlear Implantation and its Association with Inner-Ear Malformations. *J. Int. Adv. Otol.*, 2022 Nov, 18(6):478-481.
25. *Demir B., Cesur S., Sahin A., Binnetoglu A., Ciprut A., Batman C.* Outcomes of cochlear implantation in children with inner ear malformations. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2019, 276(9):2397–403. Epub 2019/05/22. doi: 10.1007/s00405-019-05475-9 . - DOI - PubMed.
26. *Dhanasingh AE., Weiss NM., Erhard V. et al.* A novel three-step process for the identification of inner ear malformation types. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.*, 2022 Nov. 24, 7(6):2020-2028. doi: 10.1002/lio2.936. eCollection 2022 Dec., PMID: 36544941.
27. *Isaiah A., Lee D., Lenes-Voit F. et al.* Clinical outcomes following cochlear implantation in children with inner ear anomalies. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 2017 Feb, 93:1-6. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.12.001. Epub 2016 Dec. 5, PMID: 28109477.
28. *Farhood Z., Nguyen S. A., Miller S. C. et al.* Cochlear Implantation in Inner Ear Malformations: Systematic Review of Speech Perception Outcomes and Intraoperative Findings. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2017 May, 156(5):783-793. doi: 10.1177/0194599817696502. Epub 2017 Apr 4, PMID: 28374626 Review.
29. *Hartrampf R., Weber B., Dahm M. C., Lenarz T.* Management of obliteration of the cochlea in cochlear implantation. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.*, 1995, 166:416–8.
30. *Graham J. M., Phelps P. D., Michaels L. J.* Congenital malformations of the ear and cochlear implantation in children: review and temporal bone report of common cavity. *Laryngol Otol Suppl.*, 2000, 25:1-14. Review.
31. *Jackler R. K.* Congenital malformations of the inner ear: a classification based on embryogenesis. R. K. Jackler, W. M. Luxford, W. F. House/ *Laryngoscope*, 1987, vol. 97, №1, pp. 1 – 14.
32. *Jackler R. K.* The large vestibular aqueduct syndrome. R.K. Jackler, A. De La Cruz/ *Laryngoscope*, 1989, vol. 99, № 10, pp. 1238 – 1243.
33. *Karamert R., Tutar H., Altinyay Ş., Düzlülü M. et al.* Cochlear Implantation in Inner Ear Malformations: Considerations Related to Surgical Complications and Communication Skills. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 2022;84(3):211-218. doi: 10.1159/000517562. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34500448.
34. *Kılıç S., Bouzaher MH., Cohen MS., Lieu JEC, Kenna M., Anne S.* Comprehensive medical evaluation of pediatric bilateral sensorineural hearing loss. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.*, 2021 Sep 9, 6(5):1196-1207. doi: 10.1002/lio2.657. eCollection 2021 Oct., PMID: 34667865.
35. *Kim L. S., Jeong S.W., Huh M. J., Park Y. D.* Cochlear implantation in children with inner ear malformations. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 2006 Mar., 115(3):205-14. doi: 10.1177/000348940611500309. PMID: 16572611.

36. *Manzoor NF., Wick CC., Wahba M., Gupta A., Piper R., Murray GS. et al.* Bilateral Sequential Cochlear Implantation in Patients With Enlarged Vestibular Aqueduct (EVA) Syndrome. *Otol. Neurotol.*, 2016, 37(2):e96–103.
37. *Marangos N.* Dysplasien des Innenohres und inneren Gehörganges. *N. Marangos/HNO*, 2002, vol. 50, №9, pp. 866 – 881.
38. *McElveen J. T., Cunningham C. D.* 3rd. Cochlear implantation in the congenitally malformed ear. *Operative techniques in otolaryngology head and neck surgery*. 2010, 21(4):243–7.
39. *Millar D., Hillman T., Shelton C.* Implantation of the ossified cochlea: management with the split electrode array. *Laryngoscope*, 2005, 115(12):2155–60. doi: 10.1097/01.MLG.0000181494.21654.5E.
40. *Mylanus EA., Rottevel LJ., Leeuw RL.* Congenital malformation of the inner ear and pediatric cochlear implantation. *Otol Neurotol.* 2004 May, 25(3):308-17. doi: 10.1097/00129492-200405000-00019.PMID: 15129111 Review.
41. *Papsin B.* Cochlear implantation in children with anomalous cochleovestibular anatomy. *Laryngoscope*, 2005, Suppl. No. 106, pp. 1-23.
42. *Postelmans J. T., Stokroos R. J., Linmans J. J., Kremer B.* Cochlear implantation in patients with chronic otitis media: 7 years' experience in Maastricht. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2009, 266(8):1159–65. doi: 10.1007/s00405-008-0842-2.
43. *Richard C., Fayad J. N., Doherty J., Linthicum F. H. Jr.* Round window versus cochleostomy technique in cochlear implantation: histologic findings. *Otol. Neurotol.*, 2012, 33(7):1181–7. doi: 10.1097/MAO.0b013e318263d56d.
44. *Samy R. N., Houston L., Scott M., Choo D. I., Meinzen-Derr J.* Cochlear implantation in patients with Meniere's disease. *Cochlear Implants Int.*, 2015, 16(4):208–12.
45. *Sennaroglu L.* A new classification for cochleovestibular malformations. *L. Sennaroglu, I. Saatci, Laryngoscope*, 2002, vol. 112, №12, pp. 2230 – 2241.
46. *Sennaroglu L., Sarac S., Ergin T.* Surgical results of cochlear implantation in malformed cochlea. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, 2006, 27(5): 615-23.
47. *Sennaroglu L.* Cochlear implantation in inner ear malformations a review article. *Cochlear Implants Int.*, 2010, 11(1): 4- 41. Doi:10.1002/cii.416.
48. *Sennaroglu L., Atay G., Bajin M.D.* A new cochlear implant electrode with a "cork"-type stopper for inner ear malformations. *Auris Nasus Larynx*, 2014, 41(4): 331-6. Doi: 10.1016/j.anl.2013.12.011.
49. *Sennaroglu L., Bajin M. D.* Classification and Current Management of Inner Ear Malformations. *Balkan Med. J.*, 2017, 34: 397-411.
50. *Shah S. et al.* Systematic review of cochlear implantation in patients with inner ear malformations. 2022 Oct 21, 17(10):e0275543.doi: 10.1371/journal.pone.
51. *Vlastarakos PV., Nazos K., Tavoulari EF., Nikolopoulos TP.* Cochlear implantation for single-sided deafness: the outcomes. An evidence-based approach. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2014, 271(8):2119–26. Epub 2013/10/08. doi: 10.1007/s00405-013-2746-z. - DOI - PubMed.
52. *Wong MC., Shipp DB., Nedzelski JM., Chen JM., Lin VY.* Cochlear implantation in patients with chronic suppurative otitis media. *Otol. Neurotol.*, 2014, 35(5):810–4.

ՀՏԴ 616.12-008

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.1-31

Ձախ փորոքի միջին աստիճանի արտամոզման ֆրակցիայով սրտային անբավարարություն. առանձին միավո՞ր, թե՞ անցումային ֆենոտիպ

Լ.Գ. Թունյան^{1,2}, Լ.Ռ. Թումասյան¹, Զ.Ն. Հակոբյան¹,
Հ.Ս. Ղարիբյան¹, Զ.Գ. Միսակյան¹, Ա.Լ. Զիլինգարյան^{1,2},
Պ.Հ. Զելվեյան¹

¹ Լևոն Հովհաննիսյանի անվան սրտաբանության
գիտահետազոտական ինստիտուտ
0014, Երևան, Պ. Սևակի փ., 5

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

Բանալի բառեր. սրտային անբավարարություն, ձախ փորոքի արտամոզման
ֆրակցիա, միջին աստիճանի արտամոզման ֆրակցիա,
կանխորոշիչներ

Սրտային անբավարարությունը (ՍԱ) ժամանակակից սրտաբանության կարևորագույն հիմնախնդիրներից է, որը բնութագրվում է բարձր հիվանդացությամբ և մահացությամբ, սակայն չնայած բժշկագիտության զարգացման արագ տեմպերին, գործիքային և դեղորայքային բուժման զգալի առաջընթացին՝ մահացությունը ՍԱ-ից դեռևս շարունակում է մնալ բարձր [5, 12, 19, 25, 30]:

ՍԱ-ն կլինիկական համախտանիշ է, որը դրսևորվում է վազոկոնստրիկտոր և վազոդիլատացնող նյարդահորմոնալ համակարգերի անհավասարակշռության պայմաններում, ուղեկցվում է օրգան-համակարգերի անբավարար պերֆուզիայով և բնութագրվում է բնորոշ ախտանիշներով (հևոց, սրունքոտնաթաթային հատվածների այտուց, ընդհանուր թուլություն և այլն), որոնք կարող են զուգակցվել տարբեր ախտանշաններով (լծային երակների արտափքում, խզոցներ թոքերում, ծայրամասային այտուցներ): Վերջիններիս պատճառ կարող են հանդիսանալ սրտի կառուցվածքային և/կամ ֆունկցիոնալ փոփոխությունները, որոնք հանգստի և հատկապես ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության ժամանակ հանգեցնում են կծկողականության խան-

գարման, արտամղման նվազեցման և/կամ ներսրտային ճնշման բարձրացման [5, 19, 31]: Սիրտ-անոթային համակարգի ախտահարումների և նրանց հիմնական պատճառների հայտնաբերումը կարևոր և վճռորոշ դեր է խաղում ՄԱ-ի ախտորոշման մեջ [14, 19]:

Քանզի ՄԱ-ն համախտանիշ է, որը պայմանավորված է ձախ փորոքի (ՁՓ) ֆունկցիոնալ և կառուցվածքային խանգարումներով, ուստի դասակարգումը, ըստ ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայի (ԱՖ), ունի կարևոր նշանակություն մասնավորապես ախտաբանական վիճակի գնահատման և բուժական տակտիկայի որոշման հարցում [16]: Շատ հաճախ 40-49% միջակայքում գտնվող ԱՖ-ն անվանվում է «գորշ տիրույթ»:

Վերջին տարիներին առկա են մի շարք հիմնավորումներ, որ միջին աստիճանի արտամղման ֆրակցիայով ՄԱ հիվանդները (ՄԱԱՖՄԱ) կարող են ներկայացվել որպես առանձին ենթախումբ՝ հստակ կլինիկական և ախտաֆիզիոլոգիական դրսևորումներով [27, 31]: Սակայն մի շարք դեպքերում ցածր արտամղման ֆրակցիայով ՄԱ (ՑԱՖՄԱ) որոշակի հիվանդների մոտ ՄԱԱՖՄԱ-ն համարվում է որպես բարելավում: Հետևաբար, հարցը, թե արդյոք դա ՄԱ հիվանդների յուրահատուկ ենթատեսակ է, թե՞ ՑԱՖՄԱ-ից ՄԱԱՖՄԱ «անցումային փուլ» կամ հակառակը, դեռևս քննարկման առարկա է [35-37]: ՄԱԱՖՄԱ-ից դեպի պահպանված արտամղման ֆրակցիայով ՄԱ (ՊԱՖՄԱ) անցումն արձանագրվել է հիվանդների 25-44%-ի մոտ, իսկ ՄԱԱՖՄԱ-ից ՑԱՖՄԱ՝ 16-33%-ի մոտ [12, 13, 15]:

Եվրոպական սրտաբանների միության սուր և քրոնիկ ՄԱ ուղեցույցում առանձնացվել է ՄԱ-ի նոր կատեգորիա՝ «ՄԱ միջին աստիճանի արտամղման ֆրակցիայով», որը ներառում է ՁՓ-ի 40-49% ԱՖ-ով հիվանդներին [19]: Այս ենթախումբը հիվանդների հետերոգեն խումբ է, սակայն ՊԱՖՄԱ և ՑԱՖՄԱ հիվանդների համեմատ այն ավելի քիչ է հետազոտված [7, 27]:

ՄԱԱՖՄԱ-ի տարածվածության վերաբերյալ լայնածավալ տվյալներ դեռևս առկա չեն, քանի որ իրականացված կլինիկական և համաճարակաբանական հետազոտությունների մեծ մասում ՄԱ հիվանդները հիմնականում բաժանվել են երկու խմբի՝ օգտագործելով ԱՖ-ի շեմային արժեքը որպես 50%: Հետևաբար, համաճարակաբանական իրական պատկերը ստանալու համար անհրաժեշտ է առավելապես ապավինել կլինիկական ռեգիստրների տվյալներին [2, 8, 10, 34]:

Դեռևս 2005-2013թթ. ժամանակահատվածում մոտ 100.000 սուր ՄԱ-ի պատճառով հոսպիտալացված հիվանդների կոհորտում իրականացված վերլուծությունը փաստել է, որ ՄԱԱՖՄԱ-ին բաժին է

հասել դեպքերի 13%-ը [10]: Շվեդական ՍԱ ռեգիստրի տվյալներով հոսպիտալացված հիվանդների 21%-ն է ունեցել ՄԱԱՖՍԱ [2]: Իսկ չինական ՍԱ ռեգիստրն արձանագրել է, որ ՄԱԱՖՍԱ-ի տարածվածությունը բնակչության շրջանում 26,6% է. հատկանշական է, որ քաղաքային և գյուղական շրջանների առանց նշանակալի տարբերության [8]:

ՍԱ-ի ախտորոշման և ռիսկի ստրատիֆիկացիայի հարցում էխոսրտագրությունը (Էխո-ՍԳ) հիրավի շարունակում է հանդիսանալ ձախ փորոքի ԱՖ-ի և ժամանակի ընթացքում նրա փոփոխականության շարունակական գնահատման ամենատարածված մեթոդը: Սակայն հարկ է արձանագրել, որ ամենատարածված մոտեցումը՝ 2D Էխո-ՍԳ-ն, ավելի նվազ ճշգրիտ է, քան այլ մեթոդները, մասնավորապես 3D Էխո-ԿԳ-ն և գլոբալ երկայնական դեֆորմացիայի (ԳԵԴ) գնահատումը՝ փորոքների ծավալը և ԱՖ-ն չափելու համար [24]: Միոկարդի ԳԵԴ-ը սրտամկանի մանրաթելերի դեֆորմացիայի ուղղակի չափումն է, որը նպաստում է ՁՓ ֆունկցիայի անգամ աննշան խանգարումների հայտնաբերմանը, նույնիսկ ՁՓ ԱՖ-ի նորմալ կամ նորմային մոտ արժեքների առկայության պարագայում: Ուշադրության է արժանի այն հանգամանքը, որ ՊԱՖՍԱ ունեցող հիվանդների այն ենթախմբում, որոնց մոտ հայտնաբերվել են ԳԵԴ-ի ոչ նորմալ արժեքներ, հետագա դիտարկման ժամանակ գրանցվել են կլինիկական վիճակի վատթարացում և ՁՓ ԱՖ-ի հավաստի նվազում [4, 24, 28]:

Սրտի մագնիսառեզոնանսային տոմոգրաֆիան (ՄՌՏ) ևս մեկ արժեքավոր հետազոտական մեթոդ է, որի բարձր տարածական լուծման և բազմաթիվ բազմաշերտ պատկերման շնորհիվ հնարավոր է լիարժեք գնահատել նաև ՁՓ-ի ֆունկցիան: Վերջին ուսումնասիրությունները հաստատել են սրտի ՄՌՏ-ի դերը ՁՓ ԱՖ-ի վատթարացման կանխատեսման մեջ՝ մասնավորապես վերլուծելով գաղղինիումի կուտակման աստիճանը [9]:

ՄԱԱՖՍԱ-ով հիվանդների արդյունավետ բուժման և վարման համար կարևոր է տարբերակել նրա կլինիկական պատկերը, ռիսկի գործոնները, ինչպես նաև կոմորբիդ վիճակների առկայությունը [6, 7, 19, 27, 31, 34]: ՄԱԱՖՍԱ-ի մասին կլինիկական տեղեկատվության մեծ մասը ստացվել է ՑԱՖՍԱ-ի և ՊԱՖՍԱ-ի հետ համեմատական հետազոտությունների արդյունքում: ՄԱԱՖՍԱ-ն ունի ընդհանուր կլինիկական նշաններ ՍԱ-ի կլինիկական այլ ֆենոտիպերի հետ, ինչպիսիք են, օրինակ, իշեմիկ էթիոլոգիան, ինչպես ՑԱՖՍԱ-ի դեպքում, կամ զարկերակային գերճնշումը (ՁԳ) և շաքարային դիաբետը (ՇԴ)՝ ՊԱՖՍԱ-ի պարագայում [7, 13, 14, 31, 34]:

Մահացության և հիվանդացության նվազեցման գնահատմանը միտված արձանագրվել է, որ ՄԱԱՖՍԱ հիվանդները, որոնք ներառվել են CHARM հետազոտության մեջ, տարիքասեռային կառուցվածքով եղել են համադրելի ՑԱՖՍԱ հիվանդների հետ, սակայն GWTG-HF ռեգիստրի տվյալներով ՄԱԱՖՍԱ հիվանդները ՑԱՖՍԱ հիվանդների համեմատ եղել են ավելի տարեց (միջին տարիքը՝ 77 տարեկան), և գերակշռել են կանայք (58%), [6, 15]:

ՄԱԱՖՍԱ-ով հիվանդների մոտ 29-ի տարածվածությունը տատանվում է 60-ից մինչև 82%-ի սահմաններում և ավելի բարձր է, քան ՑԱՖՍԱ-ի դեպքում, բայց ավելի ցածր է, քան ՊԱՖՍԱ-ի դեպքում: ՇԴ-ի տարածվածությունը ՄԱԱՖՍԱ-ի դեպքում 28%-ից մինչև 48% է, որը համադրելի է ՊԱՖՍԱ-ի դեպքում ՇԴ-ի տարածվածության հետ, բայց ավելի բարձր է, քան ՑԱՖՍԱ-ով անձանց մոտ [10]:

Սրտի իշեմիկ հիվանդությունը (ՄԻՀ) հաճախ է հանդիպում ՄԱԱՖՍԱ-ի կոհորտում, որի առկայությունն ավելի բարձր է, քան ՊԱՖՍԱ-ի դեպքում, սակայն ՑԱՖՍԱ-ի պարագայում ՄԻՀ-ի տարածվածությունը գրեթե նույնն է: ՊԱՖՍԱ-ի համեմատ ՄԱԱՖՍԱ-ի ժամանակ ՄԻՀ-ի ավելի բարձր տարածվածությունը թույլ է տալիս ենթադրել, որ ՄԱԱՖՍԱ հիվանդների զգալի մասը՝ որպես իշեմիկ իրադարձությունից հետո վաղ փուլ, կլինիկական պատկերով նման է ՊԱՖՍԱ-ին, բայց տարբերվում է զգալի կորոնար ծանրաբեռնվածությամբ [5, 7, 27]:

Ոչ սրտային կոմորբիդ հիվանդությունների, մասնավորապես թոքերի քրոնիկ օբստրուկտիվ հիվանդության, սակավարյունության և երիկամային անբավարարության տարածվածությամբ, ՄԱԱՖՍԱ-ն միջանկյալ տեղ է զբաղեցնում ՊԱՖՍԱ-ի և ՑԱՖՍԱ-ի միջև [14]: Ըստ Շվեդիայի ՍԱ ռեգիստրի տվյալների՝ հարաճող քրոնիկ երիկամային հիվանդությունը և շողացող առիթմիան (ՇԱ) մեծացնում են սիրտանոթային պատահարների առաջացման ռիսկը զգալիորեն ավելի մեծ չափով, քան ՑԱՖՍԱ-ի կամ ՊԱՖՍԱ-ի դեպքում [12]:

ՍԱ հիվանդների մոտ ՁՓ ԱՖ-ի փոփոխությունը կարող է լինել անգամ առանց միջամտության կամ որպես բուժման հետևանքով առաջացած բարելավում [17, 18, 36, 37]: ՍԱ-ի բուժումը, հատկապես այն հիվանդների մոտ, ովքեր ունեն ԱՖ<45%, և որոնք ստանում են համապատասխան բուժում ուղեկցող հիվանդությունների կապակցությամբ, ևս շատ կարևոր է հիվանդության բարենպաստ ելքի համար [11, 17]: Այդ իսկ պատճառով պարտադիր է, որ ՄԱԱՖՍԱ յուրաքանչյուր հիվանդի կլինիկական պատկերը մանրակրկիտ ուսումնասիրվի, որպեսզի հնարավոր լինի կանխատեսել հիվանդության հետագա զարգացումը, քանզի ակնհայտ է, որ ՁՓ ԱՖ-ի բարելավման հաճախա-

կանությունը և աստիճանը կախված են հիմնականում ՄԱ-ի առաջացման պատճառից և տևողությունից [11, 19, 31, 36]: Օրինակ, Տակոցուրո կարդիոմիոպաթիայով հիվանդների մոտ հաճախ նկատվում է արագ բարելավում դեպի նորմալ ԱՖ արժեքներ, նույնիսկ դեղորայքային թերապիայի բացակայության դեպքում, և նրանք ունեն երկարաժամկետ բարվոք կանխատեսում [20]: Սուր միոկարդիտով հիվանդների մոտ, որոնք կրիտիկական փուլն անցել են, հաճախ նկատվում է ՁՓ ԱՖ-ի վերականգնում: Պերիպարտալ կարդիոմիոպաթիան ևս գենետիկորեն պայմանավորված դիլատացիոն կարդիոմիոպաթիաների խմբից հանվել է, քանի որ այս տեսակն էլ ունի բավականին արագ վերականգնման հատկություն՝ մինչև ԱՖ-ի նորմալ արժեքներ [33, 34]:

ՁՓ ԱՖ-ի բարելավման տեմպերը կախված են նաև հիվանդության առաջացման ժամանակից (օրինակ, տախիկարդիայի և հիպերթիրեոզի հետևանքով առաջացած մինչև 6 ամիս տևողությամբ կարդիոմիոպաթիան ավելի արագ է վերականգնվում), [20]: ՄԱ-ի տևողությունը հիմնական գործոն է, որը կանխատեսում է ՄԱ-ի անցումն ինչպես ՑԱՖՄԱ-ի, այնպես էլ ՊԱՖՄԱ-ի պարագայում և ակնհայտ է, որ ՄԱ-ով երկարատև տառապող հիվանդների մոտ ԱՖ-ի բարելավման ցուցանիշները բավականին ցածր են: ՁԳ, ՆՇ, ցածր ֆունկցիոնալ դասի ՄԱ NYHA (I-II) և երիտասարդ տարիքը (<65 տ.) կապված են ԱՖ-ի վերականգնման հետ [5]:

ՄԱՖՄԱ-ի բուժման տարբերակների վերաբերյալ հիմնական տարաձայնությունները վերաբերում են այն հարցերին, թե բուժական որ մոտեցումներն են լավագույնը, և ինչպես պետք է որոշվի ՄԱԱՖՄԱ հիվանդների հետագա վարումը [1, 3, 11, 17, 31, 35]: CHARM հետազոտության արդյունքներով սարտանների կիրառումը, մասնավորապես կանդեսարտանի, կարող է նվազեցնել սիրտ-անոթային պատահարների և ՄԱ արտահայտվածության աստիճանը ՄԱԱՖՄԱ հիվանդների մոտ [15]: Նմանատիպ արդյունքներ են ստացվել բետա-ադրենալաշարիչների կիրառմամբ կատարված հետազոտություններում, որոնց արդյունքում արձանագրվել է, որ սիրտ-անոթային մահացությունը պլացեբո խմբի համեմատ հավաստիորեն նվազել է սինուսային ռիթմ և 40-49% ՁՓ ԱՖ ունեցող հիվանդների մոտ [32]: Այդ խմբի մոտ նկատվել է նաև ՁՓ սիստոլիկ ֆունկցիայի վիճակագրորեն հավաստի բարելավում: Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ ՊԱՖՄԱ և ՄԱԱՖՄԱ հիվանդների մոտ սպիրոնոլակտոնի կիրառումը հանգեցրել է երկարաժամկետ բարելավման և հոսպիտալացումների նշանակալի նվազման, որն արձանագրվել է հատկապես 45-55% ԱՖ ունեցող հիվանդների խմբում [3]: Կլինիկական վիճակի բարելավման և սիրտ-անոթային պատահարների կանխարգելման հարցում վճռորոշ

է անգիոտենզին փոխարկող ֆերմենտի ինհիբիտորների կիրառումը, ինչպես նաև կարևոր քայլ է նոր թերապևտիկ միջոցների, մասնավորապես նեպրիլիզինի և SGLT2-ինհիբիտորների կիրառումը [1, 11, 17, 19, 21-23, 26, 29]:

Ամփոփելով կարող ենք արձանագրել, որ ՄԱԱՖՍԱ-ն, ըստ ժամանակակից միջազգային ուղեցույցների, դասակարգվում է որպես առանձին միավոր, սակայն վաղ հայտնաբերման ու արդյունավետ բուժման պարագայում կարող է հանդիսանալ որպես անցումային ֆենոտիպ: Քանզի ՍԱ-ի դասակարգումը հիմնված է ԱՖ-ի շեմերի վրա, և ուստի վաղ ախտորոշման և արդյունավետ բուժման համար արդարացված չէ սահմանափակվել միայն 2D Էխո-ՍԳ իրականացմամբ, քանի որ այդ մեթոդն ունի տեխնիկական ակնհայտ սահմանափակումներ, ուստի շատ կարևոր է մուլտիմոդալ վիզուալիզացիայի (3D Էխո-ՍԳ, գլոբալ երկայնական դեֆորմացիայի գնահատում, ՄՌՏ, ռադիոիզոտոպային հետազոտություններ) իրականացումը, իսկ ՄԱԱՖՍԱ հիվանդների ախտորոշման, վարման, բուժման, ինչպես նաև սիրտ-անոթային բարդությունների կանխարգելման արդյունավետ ռազմավարության մշակման համար ակնհայտ է, որ անհրաժեշտ է հետագա լայնամասշտաբ ուսումնասիրությունների իրականացումը:

Հոդվածը պատրաստվել է ՀՀ գիտության կոմիտեի ֆինանսական աջակցությամբ՝ 20TTWS-3B046 ծածկագրով գիտական թեմայի շրջանակներում

Ընդունված է 30.11.22

Сердечная недостаточность с умеренной сниженной фракцией выброса левого желудочка: отдельная единица или переходный фенотип?

Л.Г. Тунян, Л.Р. Тумасян, З.Н. Акобян, Е.С. Гарибян, Д.Г. Сисакян, А.Л. Чилингарян, П.А. Зелвеян

Сердечная недостаточность (СН) является важной проблемой современной кардиологии, для которой характерны высокие показатели заболеваемости и смертности, несмотря на темпы развития здравоохранения. Поскольку СН является синдромом, который обусловлен функциональными и структурными изменениями левого желудочка (ЛЖ), классификация СН, согласно фракции выброса ЛЖ, имеет важное значение, в частности при оценке патологического состояния и выборе лечебной тактики. Фракция выброса ЛЖ в пределах 40-49% зачастую называется «серой зоной», однако Европейская ассоциация кардиологов ведение больных с острой и хронической СН с умеренной сниженной фракцией выброса ЛЖ рассматривает как отдельную категорию.

Heart Failure with a Moderately Reduced Left Ventricular Ejection Fraction: Single Unit or Transient Phenotype?

L. G. Tunyan, L. R. Tumasyan, Z. N. Hakobyan, H. S. Gharibyan,
J. G. Sisakyan, A. L. Chilingaryan, P. H. Zelveian

Heart failure (HF) is an important problem of modern cardiology with high morbidity and mortality rates, despite the pace of development of healthcare. Since HF is a syndrome that is caused by functional and structural changes of the left ventricle (LV), the classification of HF, according to the LV ejection fraction, is important, in particular, when assessing the pathological condition and making therapeutic decision. LV ejection fraction in the range of 40-49% is often referred to as the “gray zone”, but the European Heart Association considers the management of patients with acute and chronic HF with moderately reduced LV ejection fraction as a separate category.

Գրականություն

1. Baker C., Perkins S., Schoenborn E. et al. Pharmacotherapy considerations in heart failure with mildly-reduced ejection fraction. *J. Pharm. Prac.*, 2021, 8971900211027315. doi: 10.1177/08971900211027315.
2. Björck L., Basic C., Lundberg C. et al. Trends in survival of Swedish men and women with heart failure from 1987 to 2014: a population-based case-control study. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(1):486-495. doi: 10.1002/ehf2.13720.
3. Butler J., Fonarow G., Zile M. et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail*, 2014, 2(2):97-112. doi: 10.1016/j.jchf.2013.10.006.
4. Chang W., Lin C., Hong C. et al. The predictive value of global longitudinal strain in patients with heart failure mid-range ejection fraction. *J Cardiol.*, 2021, 77(5):509-516. doi: 10.1016/j.jjcc.2020.10.018.
5. Dunlay S., Roger V., Killian J. et al. Advanced heart failure epidemiology and outcomes: A population-based study. *JACC Heart Fail*, 2021, 9(10):722-732. doi: 10.1016/j.jchf.2021.05.009.
6. Greene S., DeVore A., Sheng S. et al. Representativeness of a heart failure trial by race and sex: results from ASCEND-HF and GWTG-HF. *JACC Heart Fail*, 2019, 7(11):980-992. doi: 10.1016/j.jchf.2019.07.011.
7. Gutiérrez A., Saso D., Cabello E. et al. Clinical characteristics of heart failure patients with mid-range ejection fraction. *Acta Cardiol.*, 2022, 1-8. doi: 10.1080/00015385.2022.2059135.
8. Hai J., Chan P., Huang D. et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of hospitalized heart failure in a Chinese population. *The Hong Kong Heart Failure Registry. J. Card. Fail.*, 2016, 22(8):600-8. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.03.007.
9. Hashemi D., Motzkus L., Blum M., et al. Myocardial deformation assessed among heart failure entities by cardiovascular magnetic resonance imaging. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(2):890-897. doi: 10.1002/ehf2.13193.
10. Ho J., Lyass A., Lee D. et al. Predictors of new-onset heart failure: differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circ, Heart Fail*, 2013, 6(2):279-86. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.972828.

11. Koufou E., Arfaras-Melainis A., Rawal S., Kalogeropoulos A. Treatment of heart failure with mid-range ejection fraction: What is the evidence. *J. Clin. Med.*, 2021, 10(2):203. doi: 10.3390/jcm10020203.
12. Lam C., Gamble G., Ling L. et al. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *Eur. Heart J.*, 2018, 39(20):1770-1780. doi: 10.1093/eurheartj/ehy005.
13. Lauritsen J., Gustafsson F., Abdulla J. Characteristics and long-term prognosis of patients with heart failure and mid-range ejection fraction compared with reduced and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*, 2018, 5(4):685-694. doi: 10.1002/ehf2.12283.
14. Liang M., Bian B., Yang Q. Characteristics and long-term prognosis of patients with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: A systemic review and meta-analysis. *Clin. Cardiol.*, 2022, 45(1):5-17. doi: 10.1002/clc.23754.
15. Lund L., Claggett B., Liu J. et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur. J. Heart Fail* 2018, 20(8):1230-1239. doi: 10.1002/ejhf.1149.
16. Lupón J., Gavidia-Bovadilla G., Ferrer E. et al. Heart failure with preserved ejection fraction infrequently evolves toward a reduced phenotype in long-term survivors. *Circ. Heart Fail*, 2019, 12(3):e005652. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005652.
17. Ma T., Su Y., Song J., Xu D. Treatment of heart failure with mid-range ejection fraction: A summary of current evidence. *Front Cardiovasc Med.*, 2021, 8:653336. doi: 10.3389/fcvm.2021.653336.
18. Maeda D., Matsue Y., Minamino T. Is combination therapy the key for treatment of heart failure with mid-range or preserved ejection fraction? *Circ. J.*, 2022, 86(10):1559-1561. doi: 10.1253/circj.CJ-22-0143.
19. McDonagh T., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail*, 2022, 24(1):4-131. doi: 10.1002/ejhf.2333.
20. Mohamed A., Basaran T., Othman M. et al. The association between Takotsu-bo cardiomyopathy and thyrotoxicosis: A systematic review. *Endocrine*, 2022, 78(3):418-428. doi: 10.1007/s12020-022-03174-w.
21. Nie D., Xiong B., Qian J. et al. The effect of Sacubitril-Valsartan in heart failure patients with mid-range and preserved ejection fraction: A meta-analysis. *Heart Lung Circ.*, 2021, 30(5):683-691. doi: 10.1016/j.hlc. 2020. 10.012.
22. Norre T., Grimm D., Simonsen U. Sacubitril/valsartan, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and vericiguat for congestive heart failure therapy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.*, 2022, 130(4):425-438. doi: 10.1111/bcpt.13714.
23. Passantino A., Rizzo C., Scrutinio D., Palazzuoli A. Diabetes and SGLT2-iss inhibitors in patients with heart failure with preserved or mid-range left ventricular ejection fractions. *Heart Fail Rev.*, 2021, doi: 10.1007/s10741-021-10186-7.
24. Potter E., Marwick T. Assessment of left ventricular function by echocardiography: The case for routinely adding global longitudinal strain to ejection

- fraction. JACC Cardiovasc. Imaging, 2018, 11(2 Pt 1):260-274. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.11.017.
25. Raja D., Samarawickrema I., Das S. *et al.* Long-term mortality in heart failure with mid-range ejection fraction: systematic review and meta-analysis. ESC Heart Fail, 2022, doi: 10.1002/ehf2.14125.
26. Safonova J., Kozhevnikova M., Danilogorskaya Y. *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy effects in patients with heart failure with preserved and mid-range ejection fraction. Cardiol. Res., 2021, 12(6):363-368. doi: 10.14740/cr1322.
27. Savarese G., Stolfo D., Sinagra G., Lund L. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. Nat. Rev. Cardiol., 2022, 19(2):100-116. doi: 10.1038/s41569-021-00605-5.
28. Savarese G., Vedin O., D'Amario D. *et al.* Prevalence and prognostic implications of longitudinal ejection fraction change in heart failure. JACC Heart Fail, 2019, 7(4):306-317. doi: 10.1016/j.jchf.2018.11.019.
29. Seko Y., Kato T., Morimoto T. *et al.* Starting neurohormonal antagonists in patients with acute heart failure with mid-range and preserved ejection fraction. Circ. J., 2022, 86(10):1547-1558. doi: 10.1253/circj.CJ-21-0977.
30. Shah K., Xu H., Matsouaka R. *et al.* Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-Year outcomes. J. Am. Coll. Cardiol., 2017, 70(20):2476-2486. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.074.
31. Shang Z., Wang X., Gao W. Heart failure with mildly reduced ejection fraction: emerging frontiers in clinical characteristics, prognosis, and treatment. Rev. Cardiovasc. Med., 2022, 23(1):30. doi: 10.31083/j.rcm2301030.
32. Song P., Kim M., Seong S. *et al.* Heart failure with mid-range ejection fraction and the effect of β -blockers after acute myocardial infarction. Heart Vessels, 2021, 36(12):1848-1855. doi: 10.1007/s00380-021-0187.
33. Sperlongano S., D'Amato A., Tagliamonte E. *et al.* Acute myocarditis: prognostic role of speckle tracking echocardiography and comparison with cardiac magnetic resonance features. Heart Vessels, 2022, 37(1):121-131. doi: 10.1007/s00380-021-01893-0.
34. Srivastava P., Hsu J., Ziaeian B., Fonarow G. Heart failure with mid-range ejection fraction. Curr. Heart Fail Rep., 2020, 17(1):1-8. doi: 10.1007/s11897-019-00451-0.
35. Stolfo D., Fabris E., Lund L. *et al.* From mid-range to mildly reduced ejection fraction heart failure: A call to treat. Eur. J. Intern. Med., 2022, 103:29-35. doi: 10.1016/j.ejim.2022.05.030.
36. Straw S., Cole C., McGinlay M. *et al.* Guideline-directed medical therapy is similarly effective in heart failure with mildly reduced ejection fraction. Clin. Res. Cardiol., 2022, doi: 10.1007/s00392-022-02053-8.
37. Zhou Q., Li P., Zhao H. *et al.* Heart failure with mid-range ejection fraction: A distinctive subtype or a transitional stage? Front Cardiovasc. Med. 2021, 8:678121. doi: 10.3389/fcvm.2021.678121.

Современные представления о патогенезе системных заболеваний соединительной ткани

Т.Л. Байрамян, М.Л. Эфремиду, К.В. Гиносян

*ЕГМУ им. Мхитара Гераци, кафедра ревматологии
0025, Ереван, ул. Абовяна, 60*

Ключевые слова: системные заболевания соединительной ткани, эпигенетические механизмы, JAK-STAT сигнальная система, ревматология, полиорганное поражение

Системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) являются аутоиммунными заболеваниями (АИЗ), которые развиваются на основе генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, приводящих к образованию множества антител к собственным клеткам и их компонентам и возникновению иммунокомплексного воспаления, следствием которого является повреждение многих органов и систем.

АИЗ поражают от 5% до 10% населения развитых стран и составляют третью по значимости причину заболеваемости населения. АИЗ могут поражать людей всех расовых, этнических и социально-экономических групп, хотя влияние расового происхождения варьирует в зависимости от конкретного аутоиммунного заболевания [46].

С 1950-х годов прошлого века АИЗ были разделены на два класса: органоспецифические, при которых иммуноопосредованные поражения локализуются в одном органе или ткани (например, в поджелудочной железе по типу сахарного диабета 1) и неорганоспецифические (системные), при которых иммунные реакции направлены против многих органов и тканей, что приводит к их распространенному поражению (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и первичный синдром Шегрена) [46].

В начале 2015 года программа ENCODE показала тесную связь между эпигенетическими факторами, генетическими факторами и различными подмножествами иммунных клеток [30]. Farh et al. (2015) продемонстрировали, что гены восприимчивости, связанные с АИЗ, были сконцентрированы не на уровне генов, кодирующих белок, а скорее в не кодирующих частях (90%). Было установлено, что эти новые зоны являются основной мишенью эпигенетических модификаций, чувствитель-

ных к эндогенным факторам, и, в частности, специфичны к одному или нескольким подмножествам иммунных клеток. Как следствие этого, развитие АИЗ можно рассматривать в качестве многоэтапного процесса, в котором участвуют факторы окружающей среды и эндогенные факторы, приводящие к дисрегуляции эпигенетического механизма, который, в свою очередь, специфически влияет на иммунную систему и/или органы - мишени (рисунок).

В литературе имеется достаточное количество работ, подтверждающих критическую и патогенную роль факторов окружающей среды в развитии АИЗ. Некоторые исследования указывают на равную степень участия генетики и факторов окружающей среды. Наркотики, ультрафиолетовое излучение, курение сигарет, а также химические вещества могут вызывать важные эпигенетические изменения [19,48].

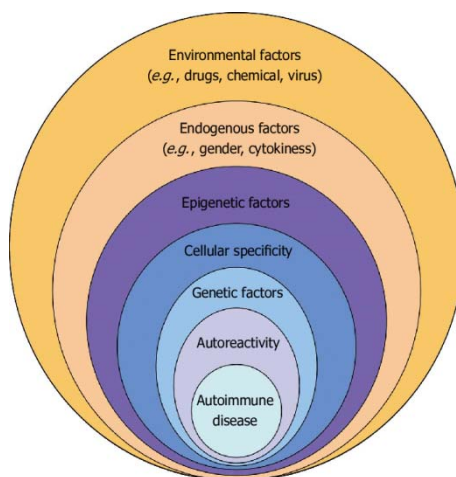


Рисунок. Множественные факторы развития аутоиммунных заболеваний у генетически предрасположенных лиц [46]

При изучении роли эндогенных факторов установлено, что воздействие на провоспалительные цитокины, такие как TNF-альфа и интерлейкин-6 (IL-6), а также на Т- и В-клетки иммунной системы оказалось очень эффективным при лечении АИЗ [42].

В литературе имеется немало работ, посвященных изучению эпигенетической дисрегуляции при АИЗ [29]. Так, при анализе эффектов двух препаратов: прокаинамида, используемого для лечения сердечных аритмий, и гидралазина, используемого для лечения гипертонии, было установлено, что оба препарата препятствуют метилированию ДНК [26]. Другой аргумент, который следует учитывать в отношении эпигенетической дисрегуляции, связан с аномальным обнаружением ретротранспозонов при АИЗ [49]. Дефекты метилирования ДНК, обычно наблюдаемые при

АИЗ, особенны тем, что вовлекаются разные типы клеток. Так, при псориазе деметилирование ДНК затрагивает эпителиальные клетки, при системной красной волчанке (СКВ) – Т-клетки, В-клетки и моноциты [47].

Важную роль играют также генетические факторы. Первое выявление ассоциаций между АИЗ и генетическими факторами было установлено с человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA). Большинство вариантов HLA, описанных на сегодняшний день, имеют относительные ассоциации со специфическими АИЗ. Более того, с развитием проекта полногеномного исследования ассоциаций при АИЗ были описаны до ста не-HLA генетических ассоциаций, которые не являются специфическими для заболевания в отличие от генов HLA [30, 43].

Данные ряда авторов свидетельствуют об определенной роли аутореактивности организма в развитии АИЗ [46]. Так, при изучении аутореактивности лимфоцитов было установлено, что у этих пациентов наблюдается отсутствие зрелых Т-клеток и накопление незрелых В-клеток с аутореактивным В-клеточным рецептором.

Важную роль в деятельности иммунной системы играет сигнальная система JAK-STAT, которая является ключевым компонентом регуляции иммунитета и гемопоэза [6]. Дисрегуляция пути JAK-STAT связана с различными иммунными нарушениями.

Человеческий геном содержит около 518 протеинкиназ, которые регулируют большинство клеточных путей, в частности те, которые принимают участие в трансдукции (передаче) сигнала. Тирозинкиназы являются подгруппой широкого класса протеинкиназ и делятся на два класса: рецепторные и нерецепторные. Янус-киназы представляют собой семейство нерецепторных тирозинкиназ, которые были открыты в начале 1990-х гг. и названы сначала сокращенно JAK (Just Another Kinase – просто еще одна киназа), а затем появился термин «янус-киназы» благодаря присутствию в одной молекуле двух киназных доменов, «смотрящих» в разные стороны, наподобие двух лиц римского бога Януса [7]. JAK – белки-энзимы, ассоциированные с цитоплазматическим участком трансмембранных рецепторов цитокинов, ряда других биологически активных веществ и имеют тирозинкиназный домен, ответственный за их ферментную активность. В семейство янус-киназ входит 4 субтипа: JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназа 2 (TYK2). Гены, кодирующие четыре JAK, локализованы на трех разных хромосомах: гены для первой открытой киназы из семейства JAK – тирозинкиназы – находятся на хромосоме 19p13.2 совсем рядом с участком для JAK3 (19h13.1), гены, кодирующие JAK1 и JAK2, – на 1p31.3 и 9p24 соответственно [5, 8].

Янус-киназы входят во внутриклеточную сигнальную систему JAK-STAT, которая включает также сигнальный белок-трансдуктор и активатор транскрипции STAT (Janus Kinases – Signal Transducer and Activator of Transcription). При соединении цитокинов с рецепторами I и II

JAK фосфорилируют сигнальные молекулы STAT (в т. ч. STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B и STAT6) с участием АТФ. Активированные таким образом белки STAT проникают в ядро клетки. Там они сами или с участием других белковых факторов активируют транскрипцию соответствующих генов, за индукцию которых отвечает данный цитокин (цитокины). Белки STAT отвечают за передачу сигнала более чем 60 цитокинов, гормонов и факторов роста, регулирующих ключевые клеточные процессы, такие как выживание, пролиферация, дифференцировка и апоптоз [8, 12].

Примечательно, что мутации и полиморфизмы генов JAK-STAT связаны с иммунопатогенезом аутоиммунных и иммунодефицитных заболеваний и злокачественных новообразований. Например, мутации JAK3 и TYK2 являются причиной иммунодефицитов, а полиморфизм JAK2 и STAT3 ассоциируется с развитием иммуновоспалительных заболеваний, включая воспалительные заболевания кишечника, псориаз, анкилозирующий спондилит и болезнь Бехчета. Мутации JAK2 выявляются более чем у половины пациентов с миелопролиферативными опухолями (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия и первичный миелофиброз) [32].

Следует особо подчеркнуть, что, хотя сигнализация нескольких «провоспалительных» цитокинов (ФНО α , ИЛ1 α/β , ИЛ17 и некоторых других), играющих фундаментальную роль в иммунопатогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний, не контролируется JAK-STAT, их регуляция и биологические эффекты могут быть напрямую (или опосредованно) связаны с JAK-STAT, как на молекулярном уровне (взаимодействие JAK-STAT с другими сигнальными молекулами), так и на клеточном уровне в рамках «цитокиновой сети» [8].

Анализ значимости основных групп хронических состояний (сердечно-сосудистые, аллергические, неврологические, гематологические заболевания, хронические заболевания легких, сахарный диабет, онкологические заболевания и др.) показывает, что именно ревматические заболевания вносят наибольший вклад в снижение работоспособности, ухудшение общего состояния здоровья пациента и количество обращений к врачам первичного звена [9]. Ревматические заболевания обоснованно рассматриваются медицинским сообществом как факторы риска развития тяжелых сопутствующих хронических состояний, следствием которых нередко становятся смертельные катастрофы (инфаркт миокарда, инсульт, тромбозы других крупных сосудов, острая и хроническая почечная недостаточность и др.) [3, 17]. Несмотря на то что ревматические заболевания включают более 80 болезней и синдромов, медико-социальная и экономическая нагрузка на общество в первую очередь связана с ревматоидным артритом (РА), спондилоартритами, СЗСТ, а также с подагрой и остеоартрозом [3, 51]. Так, например, в Российской Федерации

ежегодно впервые диагностируются до 700 тыс. новых случаев воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов и СЗСТ [2].

Поражения различных органов и систем при СЗСТ весьма многообразны. Частота и варианты поражения дыхательной системы существенно различаются при СЗСТ, оказывая значительное влияние на их клинические особенности и прогноз [21,40]. В ревматологической практике наиболее часто встречается суставной синдром, вместе с тем системность патологии, являющаяся «визитной карточкой» ревматологических болезней, предполагает нарушения и со стороны других органов. В частности, поражению легких зачастую не придается должного значения, а основное внимание врачей уделяется локальным и наиболее очевидным проявлениям заболевания. Вместе с тем именно системность поражения определяет прогноз заболевания и дальнейшую судьбу пациента [24]. Среди органов-мишеней при СЗСТ легкие занимают одно из ведущих мест по частоте поражения [25]. По данным многочисленных исследований, при СЗСТ органы дыхания вовлекаются в патологический процесс у 20–95 % больных в зависимости от нозологической формы [39, 44]. Столь значительное участие органов дыхания в спектре полиорганной патологии обусловлено присутствием в них слизистых, серозных оболочек, соединительнотканного каркаса и сосудов, для которых характерно вовлечение в системное воспаление при ревматических заболеваниях. Однако респираторная система может повреждаться и вторично, в результате побочного (токсического или иммуноопосредованного) действия медикаментозных препаратов, используемых для лечения этих патологий, что существенно усложняет дифференциальный диагноз заболеваний легких, СЗСТ-ассоциированных и легочных лекарственно-индуцированных поражений [21]. Патология органов дыхания при СЗСТ описана при РА, системной красной волчанке (СКВ), системной склеродермии (ССД), синдроме Шегрена, идиопатических воспалительных миопатиях, таких как полимиозит и дерматомиозит, смешанном и недифференцированном заболеваниях соединительной ткани, анкилозирующем спондилоартрите. Нередко осложнения, обусловленные интерстициальным поражением легких, на фоне СЗСТ становятся ведущими в определении прогноза [52]. Так, при ССД вовлечение легких в патологический процесс в виде легочного фиброза и/или легочного васкулита является определяющим предиктором неблагоприятного течения заболевания, а по клинической значимости превосходит поражения почек [10]. Варианты вовлечения легких при СЗСТ довольно многообразны и включают поражение плевры, интерстициальные пневмонии (самый частый вариант), бронхиальные изменения (бронхоэктазы и бронхиолиты), легочную артериальную гипертензию [13, 54] и альвеолярный геморрагический синдром за счет поражения сосудов легких, инфекционные заболевания легких, гиповентиляционный синдром (при поражении дыхательной мускулатуры) и некоторые другие. Среди

всех интерстициальных заболеваний легких на долю СЗСТ-ассоциированных приходится от 15 до 25 % случаев и около 2 % всех смертей от респираторных заболеваний [28,44]. Приблизительно $\frac{2}{3}$ всех пациентов с СЗСТ-ассоциированными интерстициальными заболеваниями легких составляют лица с РА и ССД. При любом СЗСТ возможно быстро прогрессирующее течение легочной патологии с развитием картины острого респираторного дистресс-синдрома, однако чаще встречается при дерматомиозите / полимиозите [52]. Нередко отмечаются плевриты, поражение бронхиального дерева в виде бронхита, бронхиолита, бронхоэктазий [41]. Описана патология дыхательной мускулатуры (чаще всего при полимиозите / дерматомиозите), усугубляющая дыхательную недостаточность, обусловленную первоначально интерстициальными нарушениями. В свою очередь, плевриты чаще встречаются при РА и СКВ [41].

Кроме поражения дыхательной системы у больных со склеродермией следует обратить внимание на телеангиэктазии на лице, губах, ладонных поверхностях кистей и доступных осмотру слизистых оболочках, а также другие возможные проявления васкулопатии – шрамы («сабельные удары») и язвенные поражения дистальных фаланг пальцев. Кроме того, у пациентов с подозрением на ССД нередко можно обнаружить «опухшие» пальцы – склеродактилию [15]. Характерные кожные симптомы являются неотъемлемой диагностической составляющей дерматомиозита. «Рука механика» (огрубевшая, потрескавшаяся кожа ладонных поверхностей обеих рук) является характерным индикатором антисинтетазного синдрома, рассматриваемого в рамках полимиозита / дерматомиозита, нередко амиопатического варианта [21]. Папулы Готтрона и эритема верхнего века с лиловатым оттенком («дерматомиозитные очки») являются высокоспецифичными маркерами дерматомиозита [15, 53].

Почки являются одним из органов, наиболее часто вовлекаемых в патологический процесс у пациентов с системными ревматологическими заболеваниями. В той или иной степени нарушение функции почек присутствует при многих СЗСТ: у 50% больных СКВ, у 5% – ССД, реже – при воспалительных аутоиммунных миопатиях, РА и синдроме Шегрена [14]. Почечные проявления могут варьировать от бессимптомных поражений до развития терминальной почечной недостаточности. Пациенты с первичной хронической болезнью почек (ХБП) могут иметь вторичные ревматологические симптомы. К примеру, диализобусловленный амилоидоз и вторичная подагра. Ассоциированный с диализом амилоидоз главным образом обусловлен накоплением β_2 -микроглобулина в костях, суставах и периартикулярных тканях и клинически проявляется как хронический полиартрит. Снижение экскреции мочевой кислоты у пациентов с ХБП обуславливает стойкую гиперурикемию, приводя к развитию хронической тофусной подагры с поражением суставов различных групп [33]. Хроническое воспаление является ведущим патофизиологическим меха-

низмом большинства ревматических заболеваний, обуславливая высокую коморбидность и развитие, в частности сердечно-сосудистых осложнений и ХБП. Постоянный прием противоревматических лекарств, включая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и болезнь-модифицирующие препараты (DMARDs), может вызвать почечную дисфункцию, развитие гломерулонефрита (ГН), тубулоинтерстициального нефрита (ТИН) [55].

Поражение почек при СКВ остается одним из наиболее распространенных, тяжелых и прогностически неблагоприятных висцеритов. У подавляющего числа пациентов развитие волчаночного нефрита (ВН) наблюдается в течение первых 5 лет от начала заболевания, а в 85% случаев — в течение первого года. У 5% пациентов с СКВ ВН является дебютным проявлением [38]. Именно вовлечение в патологический процесс почек предопределяет прогноз заболевания, а осложнения, связанные с люпус-нефритом, являются основной причиной летальности у данной категории больных [23]. ВН — это парадигма (модель) иммунокомплексного воспаления, механизм развития которого отражает патогенез СКВ в целом [34]. Поражение почек при СКВ представляется многоплановым: обычно выделяют ВН с 6 морфологическими вариантами, интерстициальный нефрит и сосудистые поражения. Сосудистые поражения могут быть обусловлены как основным процессом, так и сопутствующим антифосфолипидным синдромом (АФС). Для СКВ характерно не только многоплановое поражение почек, в течение болезни возможна трансформация одного варианта в другой. Это касается как морфологических классов самого ВН, так и комбинации нозологических форм, например, сочетания ВН с сосудистыми поражениями. В отличие от СКВ вовлечение почек при РА встречается не так часто. Согласно данным литературы, распространенность поражения почек у пациентов с РА варьирует от 5 до 50 % [37,45]. Тем не менее нефропатия у пациентов с РА является важным показателем плохого прогноза. Формирование нефропатии при РА имеет сложный многофакторный характер и проявляется различными клинико-морфологическими вариантами. Так, известны различные клинические формы поражения почек при РА: ГН, амилоидоз, реже — ревматоидный гранулематоз и ревматоидный васкулит почек. Достаточно часто встречаются ятрогенные нефропатии, обусловленные проводимым лечением: лекарственный ТИН, мембранозная нефропатия, мезангиопролиферативный гломерулонефрит. При ССД весьма характерны вазоспастические сосудистые реакции по типу синдрома Рейно, а также облитерирующая васкулопатия с ишемическими нарушениями, при которой развиваются специфические аутоиммунные расстройства, сопровождающиеся активацией фиброзообразования и избыточным отложением коллагена в тканях [27]. Висцеральные проявления при ССД включают и поражение почек, которое варьирует от незначительной протеинурии с

сохраненной или незначительно сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) до более выраженного снижения почечного кровотока с нарушением функции почек вследствие развития мезангиопролиферативного ГН и тяжелого острого повреждения почки (ОПП) и/или развития терминальной хронической почечной недостаточности [50]. Наиболее грозное и хорошо известное поражение почек при ССД – склеродермический почечный криз (СПК), обусловленный избыточной экспрессией провоспалительных цитокинов и быстрым снижением функции почек [35]. Частыми клиническими симптомами СПК являются: злокачественная гипертензия, головная боль, лихорадка, слабость, одышка, протеинурия (до нефротического уровня), гематурия, гипертоническая ретинопатия и энцефалопатия. СПК развивается примерно у 5% пациентов с ССД, часто сопровождается гемолитической анемией с шистоцитами, тромбоцитопенией, тромботической микроангиопатией, развитием неврологической симптоматики. Поражение почек при первичном синдроме Шегрена (ПСШ) встречается у 4,2– 67% пациентов [31]. Существенный разброс обусловлен различными диагностическими критериями, дизайном исследований и малочисленными когортами пациентов. Прогноз поражения почек при ПСШ относительно благоприятный, а прогрессирование ХБП встречается достаточно редко. Экстраглангулярные проявления ПСШ — это вовлечение легких, кровеносных сосудов, кожи, желудочно-кишечного тракта, центральной и периферической нервной системы, скелетной мускулатуры и почек. При ПСШ может также наблюдаться сухой кератоконъюнктивит и/или ксеростомии. Вторичный синдром Шегрена связан с другими ревматическими заболеваниями, такими как РА, СКВ, ССД и другие. Аутоиммунные миопатии, а именно дерматомиозит (ДМ) и полимиозит (ПМ), имеют общие клинические признаки, такие как проксимальная мышечная слабость, миозиты, наличие специфических аутоантител, повышенные уровни мышечных ферментов, электромиографические изменения и органные мышечные проявления. Несмотря на клиническое сходство, ДМ и ПМ различаются по данным биопсии кожно-мышечного лоскута и наличия или отсутствия вовлечения кожи. У пациентов с ДМ и ПМ чаще всего выявляют острый тубулярный некроз как последствие рабдомиолиза с высвобождением миоглобина. При остром течении ДМ тяжелая персистирующая миоглобинурия может привести к развитию почечной недостаточности вследствие острого пигмент-ассоциированного канальцевого некроза [22]. Необходимо отметить, что поражение почек чаще возникает при перекрестных синдромах, в основном с ССД.

Среди известных причин развития увеитов основополагающую роль занимают СЗСТ. Из всех воспалительных процессов сосудистого тракта глаз их частота составляет 15 и 50% среди передних увеитов. Увеиты часто сопровождают такие системные заболевания соединительной ткани,

как серонегативные спондилоартриты, ювенильный хронический артрит, болезнь Бехчета, болезнь Бехтерева, ревматоидный артрит, реактивный артрит, системные васкулиты, псориатический артрит [4].

Известно, что около 20% пациентов ревматологических центров не имеют конкретного ревматологического диагноза или у них наблюдаются черты двух и более ревматических заболеваний и они курируются с диагнозом «недифференцированное заболевание соединительной ткани» (НЗСТ), перекрестный синдром, или «смешанное заболевание соединительной ткани» (СМЗСТ) [1, 11, 56]. СМЗСТ – редкое заболевание, его частота составляет 1,9–3,8 на 100 тыс. населения. Заболевание развивается преимущественно у женщин в 28–48 лет, но может манифестировать в любом возрасте, в том числе в детском и юношеском. Неблагоприятный прогноз и высокая смертность при СМЗСТ связаны с поражением легких, в первую очередь с легочной артериальной гипертензией. Как показывают данные литературы, в настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по диагностике и лечению данной группы пациентов [18]. Европейская группа ERN-ReCONNECT по СМЗСТ считает необходимым создание конкретных рекомендаций для этого заболевания. Клиническими проявлениями заболевания могут быть: феномен Рейно (примерно у 75–90%), симптомы ССД, СКВ [20, 36]. Вовлечение суставов является ранним и частым симптомом СМЗСТ (приблизительно у 60–70% пациентов), у 40–90% больных отмечается вовлечение мышц [20]. Легочные нарушения являются одним из наиболее серьезных проявлений СМЗСТ и могут протекать с легочной артериальной гипертензией [59]. Клинической особенностью считают частое сочетание легочной артериальной гипертензии с перикардитом. Отмечаются также артериальные и венозные тромбозы, перикардит, пролапс митрального клапана, миокардит, нарушение проводимости сердца, диастолическая дисфункция левого желудочка [16]. Поражение желудочно-кишечного тракта наблюдается часто (66–74%) [36, 58], а поражение почек и нервной системы встречается редко [36, 57].

Открытия новых звеньев патогенеза способствовали разработке современных лекарственных средств с различными механизмами действия.

Поступила 23.09.22

Շարակցական հյուսվածքի համակարգային հիվանդությունների պարոզենեզի ժամանակակից պատկերացումները

Թ. Լ. Բայրամյան, Մ. Լ. Էֆրեմիդու, Զ. Վ. Գինոսյան

Շարակցական հյուսվածքի համակարգային հիվանդություններն առաջնություն հիվանդություններ են, որոնց զարգացման հիմքում ընկած է գենետիկորեն պայմանավորված իմունակարգավորիչ մեխանիզմների աշխատ-

տանքի խանգարումը, երբ առաջանում են բազմաթիվ հակամարմիններ սեփական բջիջների և դրանց բաղադրիչների հանդեպ, իմունակումպլեքսային բորբոքում, ինչն էլ հանգեցնում է մի շարք օրգան- համակարգերի ախտահարման: Աուտոիմուն համակարգային հիվանդությունների առաջացումը բազմագործոն պրոցես է, որտեղ մեծ դեր ունեն թե՛ արտաքին գործոնները (թմրանյութեր, ծխախոտ, քիմիկատներ, վիրուսներ և այլն) և թե՛ ներքին (էպիգենետիկ մեխանիզմների խաթարում, որն էլ ազդում է իմուն համակարգի աշխատանքի վրա և բերում թիրախ օրգանների վնասման) գործոնները: Իմուն համակարգի գործունեության մեջ շատ կարևոր դեր է խաղում JAK-STAT ներբջջային ազդանշանային համակարգը, որը կողավորող գեների մուտացիան կամ պոլիմորֆիզմը հանգեցնում է մի շարք աուտոիմուն, իմունադեֆիցիտային հիվանդությունների և չարորակ նորագոյացությունների առաջացման: Ռևմատոլոգիական հիվանդությունների ժամանակ ամենից հաճախ ախտահարվում է հենաշարժիչ համակարգը, բայց ռևմատոլոգիայի «այցեքարտը» հենց ախտահարումների համակարգային բնույթն է: Ախտահարվում են բոլոր օրգան համակարգերը, բայց առավելապես՝ շնչառական համակարգը, երիկամները, մաշկը, ընդ որում ախտահարումը շատ տարաբնույթ է և կախված է հիվանդությունից (ռևմատոիդ արթրիտ, համակարգային կարմիր գայլախտ, համակարգային սկլերոդերմիա և այլն): Ռևմատոլոգիական հիվանդների մոտ 20%-ը, այնուամենայնիվ, չի ունենում ռևմատոլոգիական կոնկրետ ախտորոշում, քանի որ միաժամանակ նույն հիվանդի մոտ դիտվում են մեկից ավելի ռևմատոլոգիական հիվանդություններին բնորոշ ախտանիշներ:

Modern Concepts of Pathogenesis of Systemic Diseases of Connective Tissue

T. L. Bayramyan, M. L. Efremidu, K. V. Ginosyan

Systemic disorders of connective tissue are autoimmune diseases, the development of which is based on the disruption of genetically determined immunoregulatory mechanisms, when many antibodies are produced against their own cells and their components, immune complex inflammation, which leads to a damage to a number of organ systems. The occurrence of autoimmune systemic diseases is a multifactorial process in which both external factors (drugs, tobacco, chemicals, viruses, etc.) and inner factors (violation of epigenetic mechanisms, which affects the functioning of the immune system and leads to a damage to target organs) play a major role. A very important role in the functioning of the immune system is played by the intracellular signaling system JAK-STAT, which the mutation or polymorphism of coding genes leads to the emergence of a number of autoimmune, immunodeficiency diseases and malignant neoplasms. The musculoskeletal system is mostly affected in rheumatological diseases, but the "calling card" of rheumatology is the systemic nature of the lesions. All organ systems are affected, but mainly the respiratory system, kidneys, and skin, besides the lesion is very diverse and depends on the disease (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, etc.). However, about 20% of rheumatological patients do not have a specific rheumatological

diagnosis, since the same patient simultaneously has symptoms typical of more than one rheumatological disease.

Литература

1. *Алекперов Р.Т.* Смешанное заболевание соединительной ткани, недифференцированное заболевание соединительной ткани и перекрестные синдромы. Альманах клинической медицины. 2019, т.47(5), с.435–44. doi: 10.18786/2072- 0505-2019-47-022.
2. *Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф.* Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах России. Научно-практическая ревматология, 2014, т.52, 1, с.5–7. doi: 10.14412/1995-4484-2014-5-7.
3. *Гордеев А.В., Галушко Е.А., Насонов Е.Л.* Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. Научно-практическая ревматология, 2014, т.52, 4, с.362–5. doi:10.14412/1995-4484-2014-362-365.
4. *Дубинина Т.В., Дёмина А.Б., Эрдес Ш.Ф.* HLA-B27-ассоциированные увеиты: эпидемиология, клиническая картина и осложнения. Научно-практическая ревматология, 2014, т.52, 3, с. 304–8.
5. *Каратеев Д.Е.* Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор Янус-киназ тофацитиниб. Современная ревматология, 2014, т.8, 1, с.39–44. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-39-44>.
6. *Ковалева Ю.С., Оробей М.В., Зяблицкая Н.К.* Селективный обратимый ингибитор JAK1 в терапии среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита. Медицинский совет, 2022, т.16, 3, с.103–110. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-103-110>.
7. *Меликян А.Л., Суборцева И.Н.* Биология миелопролиферативных новообразований. Клиническая онкогематология, 2016, т. 9, 3, с.314–325. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2016-9-3-314-325>.
8. *Насонов Е.Л., Лиля А.М.* Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. Научно-практическая ревматология, 2019, т.57, 1, с.8-16.
9. *Насонов Е.Л., Лиля А.М., Галушко Е.А., Амирджанова В.Н.* Стратегия развития ревматологии: от научных достижений к практическому здравоохранению. Научно-практическая ревматология, 2017, т.55,4, с. 339–43. doi: 10.14412/1995-4484-2017-339-343.
10. *Трофименко И.Н., Черняк Б.А.* Поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани. Пульмонология, 2019, т. 29, 5, с. 604–611. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-604-611.
11. *Шаяхметова Р.У., Ананьева Л.П.* Смешанное заболевание соединительной ткани. Современная ревматология, 2019, т.13,1, с.11–18.
12. *Широкова И.* Ингибиторы янус-киназ в терапии ревматоидного артрита – новые возможности и перспективы. Ремедиум, 2020, т.7,8, с.42–46. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2020-7-8-42-46>.
13. *Юдкина Н.Н., Николаева Е.В., Мартынюк Т.В., Волков А.В.* Клинический субтип системной склеродермии, ассоциированный с легочной артериальной гипертензией. Кардиологический вестник, 2017, т.4, с. 66-75.
14. *Anders HJ., Vielhauer V.* Renal co-morbidity in patients with rheumatic disease. Arthritis Res Ther., 2011 Jun 29, 13(3):222. doi: 10.1186/ar3256.

15. *Antoniou K.M., Margaritopoulos G., Economidou F. et al.* Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur. Respir. J.* 2009, 33 (4): 882–896. DOI: 10.1183/09031936.00152607.
16. *Arroyo-Avila M., Vila LM.* Cardiac tamponade in a patient with mixed connective tissue disease. *J. Clin. Rheumatol.*, 2015 Jan, 21(1):42-5. doi: 10.1097/RHU.0000000000000209.
17. *Badley E. M.* Rheumatic diseases: the unnoticed elephant in the room. *J. Rheumatol.*, 2008, 35(1):6–7.
18. *Benjamin C., Carlo Alberto S., Rosaria T. et al.* Mixed connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open.*, 2018 Oct 18, 4(Suppl 1):e000783. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000783. eCollection 2018.
19. *Brooks WH., Le Dantec C., Pers JO., Youinou P., Renaudineau Y.* Epigenetics and autoimmunity. *J. Autoimmun.*, 2010, 34: J207-J219 [PMID: 20053532 DOI: 10.1016/j.jaut.2009.12.006].
20. *Carpintero M. F., Martinez L., Fernandez I. et al.* Diagnosis and risk stratification in patients with anti-RNP autoimmunity. *Lupus.*, 2015 Sep., 24(10):1057-1066. doi: 10.1177/0961203315575586.
21. *Cottin V.* Idiopathic interstitial pneumonias with connective tissue diseases features: a review. *Respirology*, 2016, 21 (2): 245–258. DOI: 10.1111/resp.12588.
22. *Couvrat-Desvergnés G., Masseau A., Benveniste O. et al.* The spectrum of renal involvement in patients with inflammatory myopathies. *Medicine (Baltimore)*, 2014 Jan., 93(1):33-41. doi: 10.1097/MD.0000000000000015.
23. *Dall'Era M.* Treatment of lupus nephritis: current paradigms and emerging strategies. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2017 May, 29(3):241-247. doi: 10.1097/BOR.0000000000000381.
24. *Das S., Padhan P.* An Overview of the extraarticular involvement in rheumatoid arthritis and its management. *J. Pharmacol. Pharmacother*, 2017, 8 (3): 81–86. DOI: 10.4103/jpp. JPP_194_16.
25. *De Lauretis A., Veeraraghavan S., Renzoni E.* Review series: aspects of interstitial lung disease: connective tissue disease-associated interstitial lung disease: how does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? *Chron. Respir. Dis.*, 2011, 8 (1): 53–82. DOI: 10.1177/14799723 10393758.
26. *Deng C., Lu Q., Zhang Z., Rao T., Attwood J., Yung R., Richardson B.* Hydralazine may induce autoimmunity by inhibiting extracellular signal-regulated kinase pathway signaling. *Arthritis Rheum.*, 2003, 48: 746-756 [PMID: 12632429 DOI: 10.1002/art.10833].
27. *Desbois AC., Cacoub P.* Systemic sclerosis: an update in 2016. *Autoimmun. Rev.*, 2016 May, 15(5):417-26. doi: 10.1016/j. autrev.2016.01.007.
28. *Duchemann B., Annesi-Maesano I., Jacobe de Naurois C. et al.* Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur. Respir. J.*, 2017, 50 (2): pii: 1602419. DOI: 10.1183/13993003.02419-2016.
29. *Fali T., Le Dantec C., Thabet Y., Jousse S., Hanrotel C., Youinou P., Brooks WH., Perl A., Renaudineau Y.* DNA methylation modulates HRES1/p28 expression in B cells from patients with Lupus. *Autoimmunity*, 2014, 47: 265-271 [PMID: 24117194 DOI: 10.3109/ 08916934.2013.826207].
30. *Farh KK., Marson A., Zhu J., Kleinewietfeld M., Housley WJ., Beik S., Shores N., Whitton H., Ryan RJ., Shishkin AA., Hatan M., Carrasco-Alfonso MJ.,*

- Mayer D., Luckey CJ., Patsopoulos NA., De Jager PL., Kuchroo VK., Epstein CB., Daly MJ., Hafler DA., Bernstein BE. Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants. *Nature*, 2015, 518: 337-343.
31. François H., Mariette X. Renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2016 Feb, 12(2):82-93. doi: 10.1038/nrneph.2015.174.
 32. Gadina M., Johnson C., Schwartz D., Bonelli M., Hasni S., Kanno Y., Changelian P., Laurence A., O'Shea JJ. (2018) Translational and clinical advances in JAK-STAT biology: the present and future of jakinibs. *J Leukoc Biol* 104(3):499–514. <https://doi.org/10.1002/JLB.5RI0218-084R>.
 33. Gibson T. Hyperuricemia, gout and the kidney. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2012 Mar, 24(2):127-31. doi: 10.1097/BOR.0b013e32834f049f.
 34. Golovach IYu. Lupus nephritis: a modern treatment paradigm. *Kidneys*, 2018, 7(2):122-131. doi: 10.22141/2307-1257.7.2.2018.127399.
 35. Gordeev AV., Zakharova AYu., Mutovina ZYu., Ananieva LP. Acute scleroderma nephropathy: Myths and reality. *Prakticheskaya medicina*, 2015, 3-2(88):94-99. (In Russian).
 36. Gunnarsson R., Hetlevik SO., Lilleby V. et al. Mixed connective tissue disease. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2016 Feb, 30(1):95-111. doi: 10.1016/j.berh.2016.03.002.
 37. Hickson LJ., Crowson CS., Gabriel SE., McCarthy JT., Matteson EL. Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis. *Am. J. Kidney Dis.*, 2014 Feb, 63(2):206-13. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.08.010.
 38. Hoover PJ., Costenbader KH. Insights into the epidemiology and management of lupus nephritis from the US rheumatologist's perspective. *Kidney Int.*, 2016 Sep, 90(3):487-92. doi: 10.1016/j.kint.2016.03.042.
 39. Jee A.S., Adelstein S., Bleasel J. et al. Role of autoantibodies in the diagnosis of connective-tissue disease ILD (CTDILD) and interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF). *J. Clin. Med.*, 2017, 6 (5): pii: E51. DOI: 10.3390/jcm6050051.
 40. Jokerst C., Purdy H., Bhalla S. An overview of collagen vascular disease-associated interstitial lung disease. *Semin. Roentgenol.*, 2015, 50 (1): 31–39. DOI: 10.1053/j.ro.2014.04.006.
 41. Karam M.B., Peivareh H., Mosadegh L. Thoracic imaging findings of collagen vascular diseases: a CT study. *Tanaffos.*, 2014, 13 (1): 43–47.
 42. Klein K., Gay S. Epigenetics in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2015, 27: 76-82 [PMID: 25415526 DOI: 10.1097/BOR.0000000000000128].
 43. Konsta OD., Le Dantec C., Brooks WH., Renaudineau Y. Genetics and epigenetics of autoimmune diseases. eLS. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester ed, 2015.
 44. Koo S.M., Uh S.T. Treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: the pulmonologist's point of view. *Korean J. Intern. Med.*, 2017, 32 (4): 600–610. DOI: 10.3904/kjim.2016.212.
 45. Kovalenko VM., Rekalov DG. Features of rheumatoid arthritis diagnosis in the disease onset. *Experimental and clinical medicine*, 2012, (93):84-91. (in Ukrainian).
 46. Le Dantec C., Brooks WH., Renaudineau Y. Epigenomic revolution in autoimmune diseases. *World J. Immunol.*, 2015, 5(2): 62-67 [DOI: 10.5411/wji.v5.i2.62].
 47. Le Dantec C., Chevaillier A., Renaudineau Y. Epigénétique et autoimmunité. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2013, 457: 67-73 [DOI: 10.1016/S1773-035X(13)72268-8].

48. *Le Dantec C., Gazeau P., Mukherjee S., Brooks WH., Renaudineau Y.* How the environment influences epigenetics, DNA methylation, and autoimmune diseases. In: *Epigenetics and Dermatology*. 1st ed. Academic Press, 2015, 467-485 [DOI: 10.1016/B978-0-12-8009574.00021-7].
49. *Le Dantec C., Vallet S., Brooks WH., Renaudineau Y.* Human endogenous retrovirus group E and its involvement in diseases. *Viruses*, 2015, 7: 1238-1257 [PMID: 25785516 DOI: 10.3390/v7031238].
50. *Lynch BM., Stern EP., Ong V., Harber M., Burns A., Denton CP.* UK Scleroderma Study Group (UKSSG) guidelines on the diagnosis and management of scleroderma renal crisis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2016 Sep-Oct, 34 Suppl 100(5):106-109.
51. *Loza E., Jover J.A., Rodriguez L., Carmona L.* EPISER Study Group. Multimorbidity: prevalence, effect on quality of life and daily functioning, and variation of this effect when one condition is a rheumatic disease. *Semin Arthritis Rheum.*, 2009, 38(4):312-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.01.004.
52. *Mathai S.C., Danoff S.K.* Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *Br. Med. J.*, 2016, 352: h6819. DOI: 10.1136/bmj.h6819.
53. *Miller M.L., Vleugels R.A.* Clinical manifestations of dermatomyositis and polymyositis in adults. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-dermatomyositis-and-polymyositis-in-adults> [Accessed: May 30, 2018].
54. *Morrisroe K., Huq M., Stevens W. et al.*, and the Australian Scleroderma Interest Group (ASIG). Risk factors for development of pulmonary arterial hypertension in Australian systemic sclerosis patients: results from a large multicenter cohort study. *BMC Pulmon. Med.*, 2016, 16:134. doi: 10.1186/s12890-016-0296-z.
55. *Möller B., Pruijm M., Adler S., Scherer A., Villiger PM., Finckh A.* Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2015 Apr, 74(4):718-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204078.
56. *Mosca M., Tani C., Bombardieri S. et al.* Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): Simplified systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.*, 2011 Mar, 10(5): 256-8. doi: 10.1016/j.autrev.2010.09.013.
57. *Nascimento IS., Bonfa E., Carvalho JF. et al.* Clues for previously undiagnosed connective tissue disease in patients with trigeminal neuralgia. *J. Clin. Rheumatol.*, 2010 Aug, 16(5):205-8. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181e928e6.
58. *Nica AE., Alexa LM., Ionescu AO. et al.* Esophageal disorders in mixed connective tissue diseases. *J. Med. Life.*, 2016 Apr-Jun, 9(2): 141-3.
59. *Niklas K., Niklas A., Mularek-Kubzdela T., Puszczewicz M.* Prevalence of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Medicine (Baltimore)*, 2018 Jul, 97(28):e11437. doi: 10.1097/MD.00000000000011437.

ՀՏԴ 616.345-006.6-089

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.1-54

Հաստ աղու տեղային-տարածված քաղցկեղի վիրաբուժական բուժումը

Ա. Յու. Ալեքսանյան

*ԵՊԲՀ վիրաբուժության թիվ 1 ամբիոն
Միքայելյան վիրաբուժության ինստիտուտ
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

*Բանալի բառեր. հաստ աղի, քաղցկեղ, ուռուցքի տեղային տարածում, վիրա-
հատություն, քիմիաթերապիա, ներած*

Ըստ հաճախականության՝ հաստ և ուղիղ աղու քաղցկեղն ուռուցքային հիվանդությունների մեջ զբաղեցնում է երրորդ տեղը՝ զիջելով կանանց մոտ կրծքագեղձի, իսկ տղամարդկանց մոտ թոքի նորագոյացություններին: Այս ուռուցքների գերակշիռ մասը կազմում է հաստ աղու քաղցկեղը (ՀԱՔ): Վերջիններիս 10-13,2%-ն ախտորոշվում են ուռուցքների տեղային տարածված փուլում, երբ կա անցում որովայնամիզ (T4a), կամ ներած հարևան ստրուկտուրաներ կամ օրգաններ (T4b), [7]: Վերջինիս բուժումը պահանջում է մուլտիդիսցիպլինար մոտեցում և հաճախ բազմաօրգանային en bloc մասնահատումներ [12]: Սակայն նույնիսկ նման մոտեցումը չի նվազեցնում հաճախ հանդիպող հետվիրահատական բարդությունները, հիվանդության կրկնությունները և հեռակա մետաստազների զարգացումը: Սա է պատճառը, որ մասնագիտական գրականության մեջ շարունակվում են ակտիվ քննարկումները հաստ աղու տեղային-տարածված քաղցկեղի (ՀԱՏՔ) արդյունավետ բուժման հարցերի շուրջ:

Մասնավորապես հակասական են ՀԱՏՔ-ի բուժման հետ կապված ասիական, եվրոպական և ամերիկյան ուղեցույցները: Ասիականներն առաջարկում են լայնորեն կիրառել D3 լիմֆադենեկտոմիաներ (ԼԱԷ) նույնիսկ հիվանդության T2 փուլում, ինչպես նաև ներվիրահատական քիմիաթերապիայի օգտագործմամբ ագրեսիվ ցիտոտեղուկտիվ վիրահատություններ որովայնամզով հիվանդության տարածման դեպքերում [31]: Արևմտյան ուղեցույցներում գտնում են, որ D3 ԼԱԷ-ներ դեռ պետք է ուսումնասիրվեն, առանց նրանց լայն կիրառման, իսկ ցիտոտեղուկտիվ վիրահատության և ներվիրահատական քիմիաթերա-

պիայի արդյունավետությունն ընդհանրապես դրվում է հարցականի տակ: Ցուցված է համարվում քիմիաթերապիա կիրառել բոլոր III փուլերով և ընտրողական II փուլով հիվանդների մոտ: Ամերիկյան հեղինակները, որպեսզի բարձրացնեն բուժման արդյունավետությունը, կիրառում են նեոադյուվանտ քիմիաթերապիա և ռադիոթերապիա:

ՀՍՏՔ համարվում են ուռուցքները T3 փուլում ավելի քան 5մմ էքստրամուրալ ներաճով և T4 փուլում [8]: Հիվանդության փուլի ճշգրիտ որոշման համար մեծ նշանակություն ունեն համակարգչային, մագնիսառեզոնանսային և պոզիտրոն էմիսիոն շերտագրությունները [8]: Մասնավորապես համակարգչային շերտագրության հետ կապված գերախտորոշման կամ թերախտորոշման սխալները կազմում են համապատասխանաբար՝ 7% և 24%, սակայն էքստրամուրալ ինվազիայի հայտնաբերումը հասնում է 73%-ի: Այն հնարավորություն է տալիս ընտրողաբար մոտենալու նեոադյուվանտ քիմիաթերապիայի կիրառմանը:

Մինչ օրս վիրաբուժությունը մնում է ՀՍՏՔ-ի առավել արդյունավետ և արմատական բուժման եղանակ՝ հնարավորություն տալով կուրատիվ (բուժական) R0 մասնահատումներից հետո ստանալու հուսալի օնկոլոգիական արդյունքներ: Հայտնում են, որ արմատական վիրահատություններից հետո բուժման արդյունքներն անհետաձգելի և պլանային, ինչպես նաև ստանդարտ և բազմաօրգան մասնահատումներից հետո գրեթե չեն տարբերվում [7]: Միջամտության բավարար արմատականության պարագայում գրեթե միանման արդյունքներ են ստացվում նաև ռեզիդուար հանգույցների մետաստազներով և առանց դրանց հիվանդների մոտ: Այդ իսկ պատճառով որոշ հեղինակներ R0 արմատական մասնահատումն ընդունում են որպես հիմնական կանխատեսող գործոն նման հիվանդների մոտ [23]:

Որոշ աշխատանքներում բուժման արդյունավետության բարձրացման համար կարևորում են բուժական մոտեցումների ստանդարտացումը [7]: Այս ենթատեքստում մատնանշվում են նաև վիրահատական տեխնիկայի բարելավման կարևորությունը և ՀՍՏՔ-ի բուժման կազմակերպումը մասնագիտացված կենտրոններում [21]: Նման կենտրոններում արմատական R0 մասնահատումների ցուցանիշը հասնում է 94,4%-ի, և գուգահեռաբար իջնում է հետվիրահատական բարդությունների և մահացության տոկոսը: Որպես կանոն ուռուցքների արմատական հեռացում առպատային որովայնամզով և լայնածավալ LԱԷ նման կլինիկաներում իրականացվում են առանց զգալի ներվիրահատական բարդությունների [27]:

Ըստ գրականության մեջ առկա տվյալների՝ բազմաօրգանային մասնահատումները ՀՍՏՔ-ով ընտրողական հիվանդների մոտ բերում են երկարատև ապրելիության: Նման միջամտություններն իրականացվում են ուռուցքի դեպի հարևան օրգաններ ներառի դեպքերում [6]: Նշվում է, որ առավել հաճախ հաստ աղու հետ մասնահատվում են բարակ աղու գալարները (19,8%), երիկամը (16,4%), միզաձորանը (12,9%), ձվարանը (11,2%):

Ինչպես և այլ ուռուցքների պարագայում, ՀՍՏՔ-ով հիվանդների մոտ որպես ապրելիության կանխատեսման կարևոր գործոն նշվում է ռեզիդնար ավշային համակարգի վիճակը: Ուռուցքի՝ ավշային անոթներ ներառ և ավշային հանգույցների ախտահարում հանդիպում են նման հիվանդների 57%-ի մոտ՝ սերտորեն կապ ունենալով հիվանդության T փուլի և ուռուցքային բջիջների տարբերակման աստիճանի հետ [4]: Ըստ բազմագործոն վերլուծության տվյալների՝ հիվանդության T4 և N2 փուլերը բացասաբար են ազդում հիվանդացությունից ազատ ապրելիության ցուցանիշի վրա: Այդ իսկ պատճառով ընդլայնված LԱԷ-ն համարվում է կարևոր գործոն ոչ միայն իրականացվող մասնահատման արմատականության ապահովման, այլ նաև հիվանդության ճշգրիտ փուլավորման համար: Սակայն վերջին հարցի հետ կապված պատո-հյուսվածքաբանական հետազոտության համար անհրաժեշտ ավշային հանգույցների քանակի վերաբերյալ գրականության մեջ կան որոշակի տարակարծություններ: Մասնավորապես հիվանդության փուլի ճշգրիտ որոշման համար պահանջվում է հետազոտել 12-ից ոչ պակաս ավշային հանգույցներ: ՀՍՏՔ-ի դեպքում 12 ավշային հանգույցների հետազոտությունը բարելավում է հիվանդությունից ազատ և ուռուցք-սպեցիֆիկ ապրելիության ցուցանիշները [13]: Բազմագործոն վերլուծության արդյունքները ցույց են տալիս, որ ուռուցքի պաթոլոգիական T փուլը, նրանց տեղակայումը աղիքում և մասնահատման ծավալն անկախ ազդող գործոններ են 12 և ավելի ավշային հանգույցների հեռացման ապահովման համար [25]:

Ըստ որոշ հեղինակների, եթե հիվանդության T1 փուլի ժամանակ նույնիսկ մեկ ավշային հանգույցի ուսումնասիրությամբ հնարավոր է 90% ճշգրտությամբ դատել ռեզիդնար ավշային համակարգի վիճակի մասին, ապա T2-ի դեպքում նման արդյունք գրանցել հնարավոր է՝ ուսումնասիրելով 4 հանգույց, T3-ի դեպքում՝ 13, իսկ T4-ի դեպքում՝ արդեն 21 [1]: Գտնում են, որ միայն 15 ու ավելի ավշային հանգույցների ուսումնասիրությունն է հնարավորություն տալիս ճշգրիտ փուլավորելու ուռուցքային գործընթացը [9]: Միաժամանակ նշվում է, որ եթե աջակողմյան ուռուցքների հեռացման դեպքում ուսումնասիրվող հանգույցների միջին քանակը հասնում է 20-ի, ապա ձախակողմյանների

պարագայում միայն 13-ի [4]: Նշվում է, որ վիրահատության ժամանակ ավշային հանգույցների ոչ բավարար քանակի հեռացումը բացասաբար է ազդում ՀՍՏՔ-ի բուժման արդյունքների վրա: Այդ իսկ պատճառով քիմիաթերապիայի կիրառումը գտնում են նպատակահարմար, նույնիսկ չախտահարված ավշային հանգույցների ժամանակ, եթե ուսումնասիրվել են 10-ից ոչ ավելի ավշային հանգույցներ: Առավել հաճախ անբավարար քանակի ավշային հանգույցների հեռացման պատճառ են 20 սմ-ը չգերազանցող մասնահատված աղու երկարությունը և կիրառված նախավիրահատական նեոադյուվանտ քիմիաթերապիան [13]: Մյուս կողմից, հեռացված ավշային հանգույցների քանակը կախված չէ հիվանդների տարիքից, սեռից, ուռուցքի ներաճից ավշատար և արյունատար անոթների:

Հիվանդների օնկոլոգիական արդյունքները ցույց են տալիս, որ աջ կեսի T2, T3, T4 փուլերի ուռուցքների դեպքում ավշային հանգույցներում մետաստազներ հանդիպում են համապատասխանաբար՝ 11,1%, 38,6% և 58%, իսկ հիվանդության կրկնություններ՝ 27,3%, 37,5% և 57,1% դեպքերում [25]: Նշվում է, որ հիվանդության III փուլում հեռացված մետաստատիկ ավշային հանգույցների քանակը և ավշային հանգույցների հարաբերակցության ցուցանիշը (ԱՀՀՑ, ախտահարված հանգույցների հարաբերությունը բոլոր հեռացրածներին) հիվանդության կրկնությունը կանխատեսող անկախ գործոններ են: Այդ իսկ պատճառով աջ կեսի ուռուցքների դեպքում ընդլայնված LԱԷ-ն բարենպաստ ազդեցություն է թողնում բուժման արդյունքների վրա, իսկ T3 և T4 փուլերի ուռուցքների պարագայում այն պարտադիր է հիմնական անոթների առավել բարձր լիզավորմամբ: D3 LԱԷ-ի կլինիկական նշանակությունը մնում է առայժմ վիճելի [22]: Ըստ որոշ հեղինակների՝ D3 LԱԷ-ից հետո արդյունքների հավաստի լավացում հանդիպում է միայն հիվանդության T3 և T4 փուլերում: Այդ իսկ պատճառով նման LԱԷ-ներ խորհուրդ է տրվում իրականացնել, եթե հիվանդների մոտ CEA-ի ցուցանիշը $>40\text{ng/ml}$, ալբումինի մակարդակը $<34\text{g/l}$, ուռուցքի կլինիկական փուլերը համապատասխանում են T3/T4-ին և N1/N2-ին, բջիջներն ունեն ցածր աստիճանի տարբերակում, և կան դիֆուզ մետաստազներ: Բերված գործոնները կարևոր նախանշաններ են ցածր քաղցկեղ-սպեցիֆիկ ապրելիությամբ հիվանդների մոտ [7]: Վերջիններիս մոտ խորհուրդ է տրվում հնարավորինս բուժական նպատակով իրականացնել մետաստազների հեռացում:

Ոչ արմատական, ոչ բուժական R1 մասնահատումները կազմում են ՀՍՏՔ-ի կապակցությամբ վիրահատված հիվանդների 13,3%-ը, և այս ցուցանիշը հատկապես բարձր է անհետաձգելի մասնահատումների ժամանակ՝ 23,6% [21]: Նման միջամտությունները հաճախադեպ

են նաև T4 փուլի ուռուցքների, բջջային ցածր տարբերակման, ուռուցքների պերֆորացիաների, արյունատար և ավշատար անոթների ներառի և հեռակա մետաստազների առկայության դեպքերում [17]: Ուռուցքի տարածվածության կարևոր ցուցիչ է համարվում մասնահատման եզրերի վիճակը, որը կանխատեսող գործոն է նաև հիվանդների ընդհանուր և հիվանդությունից անկախ ապրելիության համար:

Ներկայումս լապարասկոպիկ եղանակի կիրառումը հիվանդության վաղ փուլերում չի վիճարկվում, բայց ՀՍՏՔ-ի պարագայում վերաբերմունքը նրա նկատմամբ միանշանակ չէ՝ ելնելով վիրահատության անվտանգության և օնկոլոգիական արմատականության տեսակետներից: Նման նվազ ինվազիվ միջամտություններն իջեցնում են ներվիրահատական արյան կորուստը, բարդությունների քանակը, հոսպիտալացման ժամկետը, ցավազրկողների կիրառումը, չնայած որ միջինը շուրջ 52 բույե ավելացնում են միջամտության տևողությունը համեմատած բաց մասնահատումների հետ: Նման միջամտությունների աջակիցները նշում են ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշի տարբերության բացակայությունը բաց և լապարասկոպիկ մասնահատումներից հետո (60,7% և 61,9%) և հիվանդների արագ վերականգնման փաստը: T4 փուլով ընտրողական հիվանդների մոտ դրանք ևս արդյունավետ են: Այսպիսով [24], համեմատելով բաց և լապարասկոպիկ մասնահատումները, ստատիստիկ հավաստի տարբերություն չեն գտել ՀՍՏՔ-ով հիվանդների բուժման կարճա- և երկարաժամկետ արդյունքների միջև: Սակայն գրականության մեջ նշվում է, որ en bloc բազմաօրգան մասնահատումների ժամանակ զգալի բարձրանում են կոնվերսիաների քանակը (5,4-ից մինչև 28,2%), որոնց պետք է պատրաստ լինեն նման եղանակով վիրահատող վիրաբույժները [4,21]:

ՀՍՏՔ-ի ժամանակ լապարասկոպիկ մասնահատումների կիրառման ընդդիմախոսները կասկածում են նրանց նպատակահարմարությանը՝ հղում անելով տեխնիկական դժվարություններին, կոնվերսիաների թվին, ցածր վիրաբուժական արդյունքներին և նրանց ոչ ադեկվատ ուռուցքաբանական քլիրինգին (մաքրմանը), [5]: Դա հատկապես վերաբերում է T4b փուլի ուռուցքներին [18]: Չնայած ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշների տարբերության բացակայությանը՝ ըստ առանձին գործոնների կատարած ստրատիֆիկացիան ցույց է տալիս մարմնի բարձր զանգվածի ինդեքսով, N2 կլինիկական փուլով, T4 փուլով և ուռուցքի ≥ 6 սմ չափերի դեպքում հիվանդների խիստ սելեկցիայի անհրաժեշտությունը [34]:

Բուժական R0 մասնահատումներից հետո 5-ամյա ուռուցքապեցիֆիկ ապրելիությունը կազմում է 87%, իսկ հիվանդության II, III,

IV փուլերում համապատասխանաբար՝ 94%, 81% և 40% [4]: Վատ կանխորոշող գործոններ են R1 մասնահատումը և ավշային հանգույցների ախտահարումը: Հեղինակներն ընդգծում են առավել հաճախ մեծ ծավալի LԱԷ-ի իրականացումը բաց վիրահատությունների ընթացքում: Վերջիններս գերակշռում են առավել ծանր ուղեկցող լուրջ հիվանդություններով, նախորդող խոռոչային վիրահատություններով, մետաստատիկ հիվանդությամբ, վիրահատվող շտապ ցուցումներով, բազմաօրգան մասնահատումով հիվանդների մոտ [18]: Ըստ իրականացված մետա-անալիզի՝ բաց վիրահատությունների ժամանակ բարձր տոկոս են կազմում բազմաօրգան մասնահատումները [19]: Ըստ հեղինակների, եթե հիվանդության T4a փուլի դեպքում լապարասկոպիկ եղանակը կարող է օգտակար լինել, ապա T4b փուլով հիվանդների ընտրությունը նման միջամտության համար պետք է լինի ծայրահեղ մանրագնին: Ընդհանրապես ՀՍՏՔ-ի դեպքում լապարասկոպիկ մասնահատումների իրականացման հարցը պահանջում է հետազոտ ուսումնասիրություն:

ՀՍՏՔ-ի վիրահատական բուժումից հետո բարդություններ հանդիպում են 25,6% հիվանդների մոտ, իսկ վաղ մահացությունը կազմում է 3,3% [6]: Ծանր բարդությունների ժամանակ (4,3%) մահացության ցուցանիշը բարձրանում է մինչև 6% [7]: Նման հիվանդների մոտ առաջանում է առավել բարձր հետվիրահատական բարդությունների ցուցանիշ (34,6%), սակայն առանց վաղ մահացության մակարդակի բարձրացման, ստանդարտ մասնահատումներ տարած հիվանդների հետ համեմատած (7,7% ընդդեմ 8,9%-ի), [14]:

Բուժական մասնահատումներից հետո հիվանդության տեղային-ռեզիդուար կրկնությունները հանդիպում են 7-33% դեպքերում: Նրանց 30-40%-ը զարգանում են վիրահատությունից հետո առաջին 5 տարում, որոնց նպաստող գործոններ են համարվում հիվանդության II (T3 -T4 N0) և III (TXN+) փուլերը և աղյուվանտ քիմիաթերապիայի բացակայությունը: Եթե հիվանդության II փուլում դրանք հանդիպում են 18,2% դեպքերում, ապա III փուլում՝ 54,5% [30]: Հիվանդության կրկնությունը հաճախ արտահայտվում է օրգանային ախտահարմամբ (յարդ, թոքեր կամ որովայնամիզ), առավել հազվադեպ՝ տեղային [33]: Վերջիններս հանդիպում են հիվանդների 8%-ի մոտ [16]: Քիչ են ՀՍՏՔ-ի տեղային կրկնություններն ուսումնասիրող աշխատանքները [10]: Միաժամանակ ընդգծվում է նրանց զարգացման բարձր ռիսկը վիրահատությունից հետո առաջին 0,5-1 տարվա ընթացքում, ձախակողմյան տեղակայման, հիվանդության T3-T4 փուլերում, դրական ավշային հանգույցների և աղյուվանտ քիմիաթերապիայի բացակայության պարագայում: Այս գործոնների համադրմամբ հեղինակները կազմել են

4 խմբից կազմված հիվանդության կրկնության վտանգի սանդղակ: Եթե ցածր ռիսկի խմբում 5 տարվա ընթացքում հիվանդության կրկնությունները կազմում են 2,5%, ապա բարձր ռիսկի խմբում այն հասնում է 25,1%-ի:

Տարբերակում են վիրահատությունից հետո վաղ (մեկ տարվա ընթացքում) 62%-ի մոտ, միջին տևողության (1-2 տարի)՝ 24%-ի մոտ և ուշ (2 տարուց և ավելի)՝ 14%-ի մոտ կրկնություններ[3]: Հիվանդության կրկնվելու վտանգի գործոններ են համարվում հիվանդների իզական սեռը, ուռուցքների աջ կեսի տեղակայումը, T4 փուլը, ռեզիդուար ավշային հանգույցների ախտահարումը և ուռուցքի պերիներալ ներածր: Այս առումով բացասական ազդեցություն ունեն նաև ուռուցքային բջիջների դիսեմինացիան (աղու թափածակում), սահմանափակ (ոչ ադեկվատ) LԱԷ-ն, կյանքի անվտանգության առաջնահերթությունը (ծերունական տարիք կամ հիվանդի ցածր ֆունկցիոնալ հնարավորություններ): Որպես վտանգի գործոն նշվում է որովայնի դրական ցիտոլոգիան [20]: Բազմագործոն ստատիստիկ վերլուծության տվյալներով ուռուցքի ուղիղ ադիքում տեղակայումը, պատի խոր ներածր T4 և N բարձր փուլ, արյունատար անոթ ներածր և լյարդի մետաստիկ ախտահարումը կանխատեսում են հիվանդության վաղաժամ կրկնություն: Ուշ կրկնությունների համար նշանակալի գործոններ են համարվում ուռուցքի չափերը՝ ≤ 50 մմ, և որովայնամզում առկա դիսեմինացիան, ուռուցքային բջիջների ցածր աստիճանի տարբերակումը և ադյուվանտ քիմիաթերապիայի բացակայությունը: Հեմիկոլեկտոմիային հաջորդող քիմիաթերապիան, ադյուվանտ ռադիոթերապիայով կամ առանց նրա, թույլ է տալիս հասնել հիվանդության կրկնությունից ազատ 5 տարվա, հիվանդությունից ազատ և ընդհանուր ապրելիության 72,7%, 57,2%, 62,6% համապատասխան ցուցանիշների [16]: Հիվանդների քաղցկեղ-սպեցիֆիկ միջին ապրելիությունը կազմում է 29,5 ամիս, իսկ կրկնությունից ազատ ապրելիությունը՝ 8,9 ամիս: Գտնում են, որ կրկնությունների թվի իջեցման և բուժման բարելավման հնարավոր է հասնել առավելագույն լայնածավալ մասնահատման և ադյուվանտ քիմիաթերապիայի կիրառման ճանապարհով:

ՀՍՏՔ-ով հիվանդների մոտ ադյուվանտ քիմիաթերապիայի կիրառումն այսօր չի ընդունվում միանշանակ [26], քանի որ T3-T4 փուլերի հիվանդների մոտ չի ավելացնում ապրելիության ցուցանիշը: Սակայն այն համարվում է ստանդարտ բուժում հիվանդության III փուլում, R0 մասնահատումներից հետո և հատկապես, եթե առկա են պերիներալ ինվազիա և ախտահարումից ազատ ավշահանգույցներով T3-T4 հիվանդության փուլ: Որոշ դեպքերում դիտվում է արդյունքների բարելավում II փուլով հիվանդների մոտ, որոնք «բարձր ռիսկի խմբից

են» (շտապ մասնահատում, ուռուցքի ինտրասպերացիոն պերֆորացիա, T4 փուլի հիվանդություն, 12-ից քիչ հետազոտված ավշային հանգույցներ): Աղյուվանտ քիմիաթերապիայի ցուցում է նաև որովայնի խոռոչի լվացման ջրերի դրական ցիտոլոգիան [20]: Ըստ [2] կարծիքի՝ աղյուվանտ քիմիաթերապիան, ինչպես նաև պացիենտների տարիքը և ուռուցքային բջիջների տարբերակման աստիճանը հիվանդության կրկնության անկախ վտանգի գործոններ են:

Վերջին տարիներին հաղորդվում է ՀՄՏՔ-ի ժամանակ նախափրահատական նեոաղյուվանտ քիմիաթերապիայի արդյունավետության մասին: Ի տարբերություն աղյուվանտ քիմիաթերապիայի՝ այն T4b հիվանդների մոտ 23%-ով իջեցնում է մահացության ռիսկը առաջին 3 տարիների ընթացքում [8]: Միաժամանակ T3 և T4b հիվանդների համեմատական վերլուծության արդյունքներում տարբերություն չի հայտնաբերվել [24]: KRAS, BRAF և PIK3CA գենային մուտացիաների դեպքում պանիտումումաբի կիրառումը 45% հիվանդների մոտ ստացվել է բուժման պատասխան, իսկ 55%-ի մոտ՝ պրոցեսի կայունացում [29]: Նույնիսկ ոչ մասնահատելի, մետաստազներով ՀՄՏՔ-ով հիվանդների մոտ քիմիաթերապիան բարելավում է նրանց կյանքի տևողության կանխատեսումը [33]:

Հիվանդների ապրելիությունը պայմանավորված է աղու պատի մեջ ուռուցքի ներաճի աստիճանով (T), ռեզիոնալ ավշային հանգույցների վիճակով, ստացած քիմիաթերապիայով և մետաստազեկտոմիայի հնարավորությամբ: Այն ավելի բարձր է, երբ ԱՀՀՑ-ն ≤ 0.36 -ի, և հիվանդները ստացել են քիմիաթերապիա [1]: Նշվում է նաև լայնածավալ ԼԱԷ-ի դրական ազդեցությունն այս ցուցանիշի վրա: Երբ վիրահատությունից հետո հետազոտվում են 5 հանգույցներ, վիրահատական դաշտում մնացորդային պոզիտիվ հանգույցների հավանականությունը կազմում է 29,7%, 8-ի դեպքում՝ 20%, իսկ 12-ի դեպքում՝ 13,6%: Մի շարք աշխատանքներում, սակայն, նշվում է, որ աղիքի շուրջը մինչև 5սմ հեռավորությամբ իրականացված ԼԱԷ-ն բավարար է փուլավորման համար (միջինը՝ 15,9 հանգույց): Մյուս կողմից խոշոր անոթների երկայնքով իրականացված ԼԱԷ-ն, եթե նույնիսկ չի բարելավում գործընթացի փուլավորումը, ապա դրական է ազդում հիվանդների ապրելիության վրա: Ապրելիության ցուցանիշներն առավել բարձր են նեգատիվ ավշային հանգույցների բարձր քանակի դեպքում [20]: Հիվանդների ապրելիության նվազում նշվում են ուռուցքի տրամագծի՝ 38 մմ-ից փոքր լինելը և $ZLZ \geq 0,06$ դեպքերում, ինչպես նաև տղամարդկանց մոտ և աջ կեսի ուռուցքների ժամանակ:

ՀՔ հիվանդների անկախ կանխատեսող գործոններն են ռիսկի կլինիկական բնութագրերը, բուժական մասնահատումը, ուռուցքի

ներաճն ավշատար և արյունատար անոթներ, բջիջների ցածր աստիճանի տարբերակումը և որովայնի խոռոչում մնացած մեկուսացած հանգույցները [33]:

Եթե հիվանդության I փուլում 5 տարվա ապրելիությունը կազմում է 90%, ապա III փուլում այն հասնում է 65-70%-ի ու հատկապես ցածր է հիվանդության T4 և N2 փուլերում, ինչպես նաև շտապ մասնահատումներից հետո՝ կազմելով համապատասխանաբար 18%, 24% և 10% [32]: Հեղինակները կարծում են, որ հանգույց-դրական ՀԱՏՏՔ-ի դեպքում ավշային ներաճը չի ազդում բուժման արդյունքների վրա: Հիվանդության տարածված փուլերում (T3-T4,N+,M+) ապրելիության ցածր ցուցանիշ նշում են հատկապես ուռուցքների ձախակողմյան տեղակայման դեպքում [28]: Իսկ հանգույց բացասական ՀԱՏՏՔ-ով հիվանդների մոտ կանխորոշող գործոնները դեռ բավարար ուսումնասիրված չեն [33]: Համենայն դեպս նման դեպքերում նեգատիվ գործոններ են համարվում ուռուցքի թափաժակումը, մասնահատման եզրերի ոչ բավարար հեռավորությունը և հիվանդի մեծ տարիքը: Չնայած շտապ միջամտությունների ու հիվանդությունից ազատ ապրելիության ցածր ցուցանիշի կապի բացակայությանը՝ նման հիվանդների 20%-ը վիրահատվում են շտապ ցուցումներով: Շտապ վիրահատության ցուցումներով առավել հաճախ ընդունվում են աղու փայծաղային անկյան և վայրէջ հատվածներում ուռուցքներով հիվանդները [15], որոնց բնորոշ են ուռուցքային գործընթացի լայն տարածվածությունը, հիվանդության T4 և N2 փուլերը, ինչպես նաև ավշատար և արյունատար անոթների ուռուցքային ներաճը, ինչը մեծացնում է տեղային կրկնության վտանգը՝ նվազեցնելով հիվանդությունից ազատ ապրելիության ցուցանիշը: Հավանաբար սրանով է պայմանավորված ապրելիության կանխատեսման տարբերությունն աջակողմյան և ձախակողմյան ուռուցքների ժամանակ [28]:

Հիվանդների ապրելիությունն ուղղակիորեն կապ ունի հիվանդների մոտ հեռակա մետաստազների զարգացման հետ: Ըստ [11] ՀԱՏՏՔ-ի՝ մետաքրոն և սինքրոն մետաստազների հավանականությունը մեծ է <60 տարիքի կանանց մոտ, հիվանդության T3-4 և N1-2 փուլերի, աջ կեսի ուռուցքների, նրանց պերիտոնեալ ներաճի, մուցինոզ ձևի և անհետաձգելի վիրահատությունների դեպքում: Բերված գործոնների առկայությունը պետք է զգուշացնի բժիշկներին, քանզի հետագա մետաստազեկտոմիան հնարավոր է հիվանդների միայն 10%-ի մոտ [7]: Ըստ բազմագործոն վերլուծության՝ ուռուցքի տեղակայումը, նրա բջիջների տարբերակման աստիճանը, ինվազիայի աստիճանը աղու պատի մեջ և տարածումը դեպի ավշային հանգույցներ որովայնի մետաստազների զարգացման անկախ կանխորոշիչներ են [20]:

Այսպիսով, գրականության տվյալները ՀԱՏՏՔ-ի բուժման արդյունքների, հետվիրահատական բարդությունների վրա ազդող գործոնների, հիվանդության կրկնությանը նպաստող բնութագրերի և հիվանդության կանխորոշման վերաբերյալ ուսումնասիրված են ոչ լիարժեք, իսկ ստացված արդյունքները հաճախ հակասական են: Մասնավորապես միանշանակ չեն ԼԱԷ-ի ծավալի և նրանց ուռուցքաբանական արդյունավետության վերաբերյալ կարծիքները: Հակասական են տվյալները հետվիրահատական բարդությունները պայմանավորող և հիվանդության կրկնությանը նպաստող բնութագրերի մասին: Այդ իսկ պատճառով նման հարցերի ուսումնասիրությունը մնում է ակտուալ ՀԱՏՏՔ-ով հիվանդների վիրահատական բուժման արդյունքների բարելավման համար:

Ընդունված է 30.01.23

Хирургическое лечение местнораспространенного рака толстой кишки

А.Ю.Алексаян

На сегодняшний день хирургическое вмешательство остается наиболее эффективным и радикальным методом лечения местнораспространенного колоректального рака (КРР), позволяющим получить достоверные онкологические результаты после лечебных резекций R0. Сообщается, что результаты лечения после радикальных операций практически не отличаются от экстренных и плановых, а также после стандартных и мультиорганных резекций. В случае достаточной радикальности вмешательства получают практически одинаковые результаты у больных с метастазами в регионарные лимфоузлы и без них. По этой причине радикальная резекция R0 некоторыми авторами принимается в качестве основного прогностического фактора у таких пациентов.

В ряде работ важна стандартизация хирургического подхода для повышения эффективности лечения. В этом контексте также указывается важность совершенствования хирургической техники и организации лечения местнораспространенного КРР в специализированных центрах. В таких центрах частота радикальных резекций R0 достигает 94,4%, и параллельно снижается процент послеоперационных осложнений и летальности. Как правило, радикальное удаление новообразований брюшной стенки и обширные лимфаденэктомии (ЛДЭ) в таких клиниках проводятся без значительных интраоперационных осложнений.

Таким образом, данные литературы о результатах лечения местнораспространенного КРР, факторах, влияющих на послеоперационные осложнения, особенностях, способствующих рецидиву заболевания и прогнозе заболевания, изучены недостаточно, а полученные результаты часто противоречивы. В частности, неоднозначны мнения относительно объема ЛДЭ и их онкологической эффективности. Имеются противоречивые данные о факторах, способствующих послеоперационным осложнениям и рецидивам заболевания. По этой причине изучение таких вопросов остается актуальным для улучшения результатов хирургического лечения больных с местнораспространенным КРР.

Surgical Treatment of Locally Advanced Colon Cancer

A. J. Aleksanyan

To date, surgical intervention remains the most effective and radical method of treating locally advanced colorectal cancer (CRC), which allows obtaining reliable oncological results after radical R0 resections. It has been reported that the results of treatment after radical surgery are practically not different between urgent and planned surgery, as well as between standard and multi-organ resections. In the case of sufficient radical intervention, almost similar results are obtained in patients with and without metastases in regional lymph nodes. For this reason, radical R0 resection is accepted by some authors as the main prognostic factor in such patients.

A number of studies have highlighted the importance of standardizing the surgical approach to improve treatment efficacy. In this context, the importance of improving surgical technique and organizing the treatment of locally advanced CRC in specialized centers is also indicated. In such centers, the frequency of radical R0 resections reaches 94.4% and, in parallel, the percentage of postoperative complications and mortality decreases. As a rule, radical removal of neoplasms of the abdominal wall and extensive lymphadenectomy (LDE) in these clinics is performed without significant intraoperative complications.

In conclusion, literature data on the results of treatment of locally advanced CRC, factors influencing postoperative complications, features contributing to disease recurrence and prognosis of the disease have not been studied enough, and the results obtained are often contradictory. In particular, there is no consensus regarding the volume of LDE and its oncological effectiveness. There are conflicting data on factors contributing to postoperative complications and recurrence of the disease. For this reason, the study of such issues remains relevant to improve the results of surgical treatment of patients with locally advanced CRC.

Գրականություն

1. Ahmed S., Leis A., Chandra-Kanthan S., Fields A., Zaidi A., Abbas T., Le D., Reeder B., Pahwa P. Regional Lymph Nodes Status and Ratio of Metastatic to Examined Lymph Nodes Correlate with Survival in Stage IV Colorectal Cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, 2016 Jul, 23(7):2287-94.
2. An MS., Yoo JH., Kim KH., Bae KB., Choi CS., Hwang JW., Kim JH., Kim BM., Kang M., Oh MK., Hong KH. T4 stage and preoperative anemia as prognostic factors for the patients with colon cancer treated with adjuvant FOLFOX chemotherapy. *World J. Surg. Oncol.*, 2015 Feb 19, 13:64.
3. Asano H., Kojima K., Ogino N., Fukano H., Ohara Y., Shinozuka N. Postoperative recurrence and risk factors of colorectal cancer perforation. *Int. J. Colorectal Dis.*, 2017 Mar, 32(3):419-424.
4. Betge J., Harbaum L., Pollheimer MJ., Lindner RA., Kornprat P., Ebert MP., Langner C. Lymph node retrieval in colorectal cancer: determining factors and prognostic significance. *Int. J. Colorectal Dis.*, 2017 Jul, 32(7):991-998. Bellio G., Lo Cicero A., Barbieri V., Tarchi P., Casagrande B., DE Manzini N. Is T4 colon cancer still an absolute contraindication to laparoscopic surgery? *Minerva Chir.*, 2017 Dec, 72(6):483-490.
5. Bretagnol F., Dedieu A., Zappa M., Guedj N., Ferron M., Panis Y. T4 colorectal cancer: is laparoscopic resection contraindicated? *Colorectal Dis.*, 2011 Feb, 13(2):138-43.
6. Campos FG., Calijuri-Hamra MC., Imperiale AR., Kiss DR., Nahas SC., Cecconello I. Locally advanced colorectal cancer: results of surgical treatment and prognostic factors. *Arq. Gastroenterol.*, 2011 Oct-Dec, 48(4):270-5. Current issues on the understanding of locally advanced colorectal cancer. [Arq Gastroenterol. 2011] Free full text.
7. Chew MH., Teo JY., Kabir T., Koh PK., Eu KW., Tang CL. Stage IV colorectal cancers: an analysis of factors predicting outcome and survival in 728 cases. *J. Gastrointest. Surg.*, 2012 Mar, 16(3):603-12.

8. Dehal AN., Graff-Baker AN., Vuong B., Nelson D., Chang SC., Lee DY., Goldfarb M., Bilchik AJ. Correlation Between Clinical and Pathologic Staging in Colon Cancer: Implications for Neoadjuvant Treatment.
9. Downing SR., Cadogan KA., Ortega G., Jaji Z., Bolorunduro OB., Oyetunji TA., Chang DC., Ford DH., Frederick WA. The number of lymph nodes examined debate in colon cancer: how much is enough? *J. Surg. Res.*, 2010 Oct, 163(2):264-9.
10. Elferink MA., Visser O., Wiggers T., Otter R., Tollenaar RA., Langendijk JA., Siesling S. Prognostic factors for locoregional recurrences in colon cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, 2012 Jul, 19(7):2203-11.
11. Enblad M., Graf W., Birgisson H. Risk factors for appendiceal and colorectal peritoneal metastases. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2018 Jul, 44(7):997-1005.
12. Gezen C., Kement M., Altuntas YE., Okkabaz N., Seker M., Vural S., Gumus M., Oncel M. Results after multivisceral resections of locally advanced colorectal cancers: an analysis on clinical and pathological T4tumors. *World J. Surg. Oncol.*, 2012 Feb 15, 10:39. Free PMC Article
13. Gönen M., Schrag D., Weiser MR. Nodal staging score: a tool to assess adequate staging of node-negative colon cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2009 Dec 20, 27(36):6166-71.
14. Hoffmann M., Phillips C., Oevermann E., Killaitis C., Roblick UJ., Hildebrand P., Buerk CG., Wolken H., Kujath P., Schloerick E., Bruch HP. Multivisceral and standard resections in colorectal cancer. *Langenbecks Arch. Surg.*, 2012 Jan, 397(1):75-84.
15. Hogan J., Samaha G., Burke J., Chang KH., Condon E., Waldron D., Coffey JC. Emergency presenting predictor of colon cancer is an independent predictor of adverse disease-free survival. *Int. Surg.*, 2015 Jan; 100(1):77-86.
16. Hosseini S., Bananzadeh AM., Mohammadianpanah M., Salek R., Taghizadeh-Kermani A. Prognostic significance of adjuvant radiation therapy in adenocarcinoma of the cecum. *Radiat. Oncol. J.* 2018 Mar, 36(1):45-53.
17. Khan MA., Hakeem AR., Scott N., Saunders RN. Significance of R1 resection margin in colon cancer resections in the modern era. *Colorectal Dis.*, 2015 Nov, 17(11):943-53.
18. Kim IY., Kim BR., Kim YW. The short-term and oncologic outcomes of laparoscopic versus open surgery for T4 colon cancer. *Surg Endosc.*, 2016 Apr, 30(4):1508-18.
19. Klavner CEL., Kappen TM., Borstlap WAA., Bemelman WA., Tanis PJ. Laparoscopic surgery for T4 colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.*, 2017 Dec, 31(12):4902-4912.
20. Kobayashi H., Enomoto M., Higuchi T., Uetake H., Iida S., Ishikawa T., Ishiguro M., Kato S., Sugihara K. Clinical significance of lymph node ratio and location of nodal involvement in patients with right colon cancer. *Dig. Surg.*, 2011, 28(3):190-7.
21. Kontovounisios C., Tan E., Pava N., Brown G., Tait D., Cunningham D., Rasheed S., Tekkis P. The selection process can improve the outcome in locally advanced and recurrent colorectal cancer: activity and results of a dedicated multidisciplinary colorectal cancer centre. *Colorectal Dis.*, 2017 Apr, 19(4):331-338.
22. Kotake K., Mizuguchi T., Moritani K., Wada O., Ozawa H., Oki I., Sugihara K. Impact of D3 lymph node dissection on survival for patients with T3 and T4 colon cancer. *Int. J. Colorectal Dis.*, 2014 Jul, 29(7):847-52. doi: 10.1007/s00384-014-1885-z. Epub 2014 May 6.
23. Larkin JO., O'Connell PR. Multivisceral resection for T4 or recurrent colorectal cancer. *Dig Dis.*, 2012, 30 Suppl 2:96-101.
24. Liu F., Yang L., Wu Y., Li C., Zhao J., Keranmu A., Zheng H., Huang D., Wang L., Tong T., Xu J., Zhu J., Cai S., Xu Y. CapOX as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced operable colon cancer patients: a prospective single-arm phase II trial. *Chin J Cancer Res.*, 2016 Dec, 28(6):589-597.
25. Lykke J., Jess P., Roikjaer O. Danish Colorectal Cancer Group. A high lymph node yield in colon cancer is associated with age, tumour stage, tumour sub-site and priority of surgery. Results from a prospective national cohort study. *Int. J. Colorectal Dis.*, 2016 Jul, 31(7):1299-305. Free PMC Article.
26. Mirkin KA., Hollenbeak CS., Mohamed A., Jia Y., El-Deiry WS., Messaris E. Impact of perineural invasion on survival in node negative colon cancer. *Cancer Biol Ther.*, 2017 Sep 2, 18(9):740-745.
27. Mori S., Baba K., Yanagi M., Kita Y., Yanagita S., Uchikado Y., Arigami T., Uenosono Y., Okumura H., Nakajo A., Maemuras K., Ishigami S., Natsugoe S. Laparoscopic complete mesocolic excision with radical lymph node dissection along the surgical trunk for right colon cancer. *Surg Endosc.*, 2015 Jan, 29(1):34-40. Epub 2014 Jul 2.
28. Nahas SC., Nahas CS., Bustamante-Lopez LA., Pinto RA., Marques CF., Campos FG., Ceconello I. Prognostic factors of surgically-treated patients with cancer of the right colon: a ten years' experience of a single university institution. [Article in English, Portuguese] *Arq. Bras. Cir. Dig.*, 2015, 28(1):3-7.
29. Nørgaard A., Dam C., Jakobsen A., Pløen J., Lindebjerg J., Rafaelsen SR. Selection of colon cancer patients for neoadjuvant chemotherapy by preoperative CT scan. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2014 Feb, 49(2):202-8.

30. *Park JH., Kim MJ., Park SC., Kim MJ., Hong CW., Sohn DK., Han KS., Oh JH.* Difference in Time to Locoregional Recurrence Between Patients With Right-Sided and Left-Sided Colon Cancers. *Dis. Colon. Rectum.*, 2015 Sep, 58(9):831-7.
31. *Pellino G., Warren O., Mills S., Rasheed S., Tekkis PP., Kontovounisios C.* Comparison of Western and Asian Guidelines Concerning the Management of Colon Cancer. *Dis. Colon. Rectum.*, 2018 Feb, 61(2):250-259.
32. *Perron L., Daigle JM., Vandal N., Guertin MH., Brisson J.* Characteristics affecting survival after locally advanced colorectal cancer in Quebec. *Curr. Oncol.*, 2015 Dec, 22(6):e485-92.
33. *Shao YC., Chang YY., Lin JK., Lin CC., Wang HS., Yang SH., Jiang JK., Lan YT., Lin TC., Li AF., Chen WS., Chang SC.* Neoadjuvant chemotherapy can improve outcome of colorectal cancer patients with unresectable metastasis. *Int. J. Colorectal. Dis.*, 2013 Oct, 28(10):1359-65.
34. *Shida D., Ochiai H., Tsukamoto S., Kanemitsu Y.* Long-term outcomes of laparoscopic versus open D3 dissection for stage II/III colon cancer: Results of propensity score analyses. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2018 Jul, 44(7):1025-1030.

ՀՏԴ 616.5-002-02:616.97

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.1-67

Բազալբջային քաղցկեղի դերմատոսկոպիական և ախտահյուսվածաբանական հատկանիշները և դրանց համահարաբերակցությունը

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

*Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

Բանալի բառեր. գունակային բազալբջային քաղցկեղ, ոչ գունակային բազալբջային քաղցկեղ, գունակային բազալբջային քաղցկեղի դերմատոսկոպիա, ոչ գունակային բազալբջային քաղցկեղի դերմատոսկոպիա

Բնութշումը

Բազալբջային քաղցկեղը (ԲԲՔ) դանդաղորեն աճող մաշկի էպիթելային չարորակ նորագոյացություն է, որն առաջին անգամ նկարագրել է Ա. Ջեյքոբը 1824-ին [7]: Շուրջ 1 դար անց՝ 1903-ին, Ե.Կրոմպեխերը եկել է այն եզրահանգման, որ ԲԲՔ-ն ծագում է վերնամաշկի հիմքային բջիջներից [8]:

Ներկայումս ընդունվում է, որ ԲԲՔ-ն սկզբնավորվում է մազային ֆոլիկուլների և վերնամաշկի միջֆոլիկուլային ցողունային պյուրիպոտենտ կերատինոցիտներից [5, 11]: Այն կլինիկորեն նախընթաց որևէ ախտաբանությամբ չի դրսևորվում և հանդես է գալիս տարբեր կլինիկական-ախտահյուսվածաբանական ենթատիպերով (մակերեսային, հանգուցային, ներսփռական, սկլերոդերմանման ենթատեսակներ, Պինկուսի ֆիբրոէպիթելիոմա, բազոսկվամոզ կարցինոմա), որոնցից ամենից հաճախ հանդիպում են հանգուցային, մակերեսային և ներսփռական ենթատիպերը [11]:

ԲԲՔ-ի պատճառագիտության և ախտաձագման մեխանիզմներում վճռորոշ դեր ունեն հավելյուրդային ԱՄՃ-ները, մաշկի ֆենոտիպը (ԱՄՃ-ի նկատմամբ զգայուն) և գենոտիպը (տոմատիկ մուտացիաները):

Հաճախ ԲԲՔ-ն տեղակայվում է գլխի և վզի (արևի ճառագայթների անմիջական ազդեցությանը ենթակա հատվածներ), ավելի հազ-

վաղեպ՝ իրանի և վերջույթների (արևի ճառագայթների անմիջական ազդեցությանը ոչ ենթակա հատվածներ) շրջանում [12]:

Համաճարակաբանությունը

ԲԲՔ-ն հասարակական առողջապահության աճող հիմնախնդիր է, որը պայմանավորված է ամբողջ աշխարհում հատկապես երիտասարդ տարիքում և հատկապես կանանց շրջանում հիվանդացության անսախաղեպ աճով (տարեկան շուրջ 5%-ով), սինքրոն ԲԲՔ-ի (2-րդ քաղցկեղային օջախի զարգացումը մեկ տարվա ընթացքում), մետաքրոն ԲԲՔ-ի (2-րդ քաղցկեղային օջախի զարգացումը մեկ տարի անց) և ԱՄՃ-կախյալ քաղցկեղի այլ տեսակների վերաճելու մեծ ռիսկով նա [5, 10]:

Վերջին տարիներին արձանագրվում է թե՛ ԲԲՔ-ով և թե՛ տափակ բջջային քաղցկեղով (ՏԲՔ) հիվանդացության աճ: Ընդ որում վերջինս նկատելիորեն գերազանցում է ԲԲՔ-ով հիվանդացության աճը (2000-2010 թթ. ԲԲՔ-ով հիվանդացությունն աճել է 145%-ով, իսկ ՏԲՔ-ով հիվանդացությունը՝ 263%-ով): Ընդհանուր առմամբ սա պայմանավորված է կյանքի տևողության ավելացումով, ԱՄՃ-ների երկարատև կոմուլյատիվ ազդեցությամբ նա: Չնայած այն հանգամանքին, որ հնարավոր չէ հստակ արձանագրել այս ախտաբանություններով հիվանդացությունը (ԲԲՔ-ն և ՏԲՔ-ն բազմաթիվ երկրներում կամ չեն հաշվառում ազգային կամ տարածաշրջանային կանցեր-ռեգիստրներում, կամ հաշվառում են ընդհանուր՝ «մաշկի ոչ մելանոմային քաղցկեղ» խմբում), այնուամենայնիվ ԲԲՔ-ով հիվանդացությունը շարունակում է մնալ ավելի բարձր [5]:

ԲԲՔ-ն և ՏԲՔ-ն հաճախ հանդիպում են բարձր տարիքային խմբում, սակայն ՏԲՔ-ն՝ ավելի պատկառելի տարիքում: ԲԲՔ-ի զարգացման հավանականությունը կյանքի ընթացքում շուրջ 30% է:

ԲԲՔ-ն մաշկի ամենատարածված քաղցկեղն է՝

- եվրոպեոիդ ռասայի անձանց շրջանում (I-II լուսատեսակի մաշկ, 19 անգամ ավելի հաճախ, քան սևամորթների շրջանում),
- տղամարդկանց, քան կանանց շրջանում (տղամարդ-կին փոխհարաբերությունը՝ 2:1),
- արևայրված մաշկով անձանց շրջանում [5]:

Ախտորոշումը

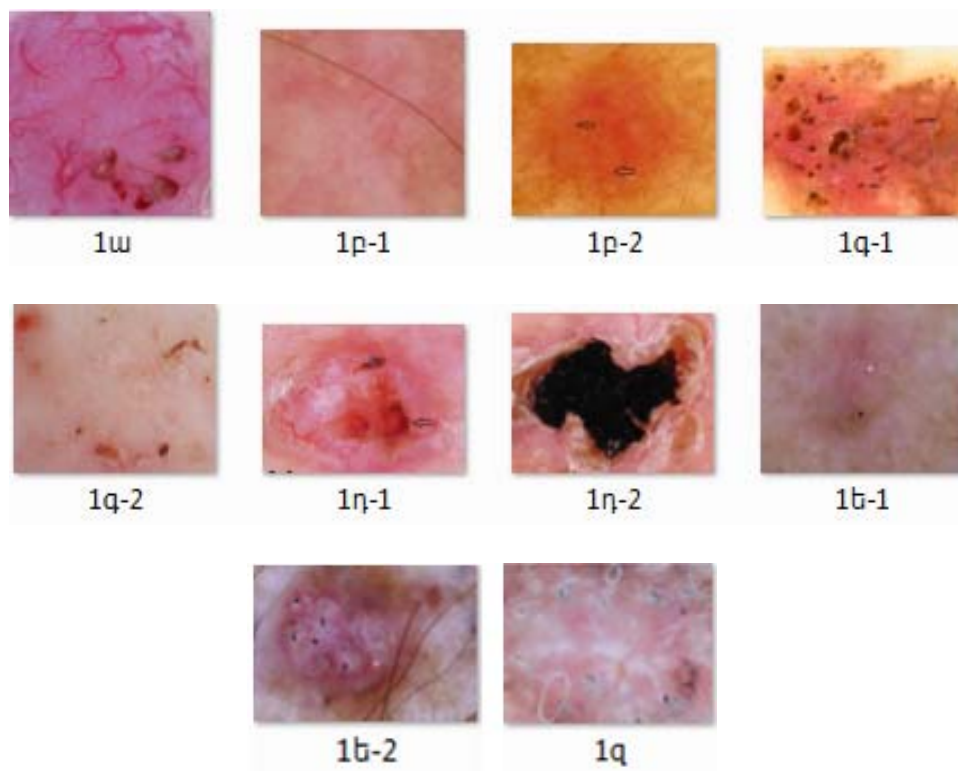
ԲԲՔ-ի ախտորոշման նպատակով ներկայումս կիրառում են այնպիսի ոչ ներխուժական մեթոդներ, ինչպիսիք են դերմատոսկոպիան, բարձր հաճախականության անդրձայնային հետազոտությունը, օպտի-

կական կոհերենտ շերտագրությունը և կոնֆոկալ մանրադիտումը, որոնցից դերմատոսկոպիան մաշկաբանական պրակտիկայում ամենաազդեցիկն է: Ուսումնասիրված են դերմատոսկոպիական բազմաթիվ հիմնական և լրացուցիչ հատկանիշներ, որոնց նշանակալիությունը տարեցտարի վերանայվում և հստակեցվում է:

Բազալբջային քաղցկեղի տարբեր կլինիկական ձևերի դերմատոսկոպիական վերլուծական նկարագրությունը

Ոչ գունակային բազալբջային քաղցկեղի դերմատոսկոպիական հատկանիշները [9, 15]:

1-ին նկարում (1ա-ից մինչև 1զ) ներկայացված են ոչ գունակային ԲԲՔ-ի դերմատոսկոպիական հիմնական հատկանիշները.



- անոթային կառույցները`
 - անկանոն անոթային պատտերներ`
 - ծառանման անոթները (1ա նկար, խոշոր տրամագծով, վառ կարմիր ցողունային, պրոմինենտ, ցրված, տարածուն, ճյուղավորվող անոթներ, որոնք վերածվում են մանր մազանոթների),

- մակերեսային նուրբ տելեանգիէկտազիաները (1բ-1, 1բ-2, 1բ-2 նկարներում նշված են սև սլաքներով, փոքր տրամագծով, գրեթե չճյուղավորված, կարճ և նուրբ գծային անոթներ),
- ծառանման միկրոանոթները,
 - ոչ անոթային-ոչ գունակային պատտերները՝
- բազմաթիվ փոքր էրոզիաները (1գ-1, 1գ-2 նկարներում նշված են սև սլաքներով, շագանակակարմրավունից մինչև դարչնագույն-դեղին կեղևներ),
- խոցավորումը (նկարներ 1դ-1, 1դ-2, 1դ-1 նկարում նշված են սև սլաքով, սև կամ կարմրասևավուն մեկ կամ մի քանի ընդարձակ կառուցվածքագուրկ տարածքներ),
- փայլուն, սպիտակակարմրավուն կառուցվածքագուրկ տարածքները (նկարներ 1ե-1, 1ե-2, 1ե-2 նկարում նշված են սպիտակ աստղով, կիսաթափանցիկից մինչև անթափանց, սպիտակից մինչև կարմիր գունակավորում),
- սպիտակ կարճ գուլերը (նկարներ 1զ և 1ե-2, 1ե-2 նկարում նշված են սև սլաքներով, ուղղանկյուն կարճ և հաստ հատման գծեր, որոնք երևում են միայն բնեռացված դերմատոսկոպիայի միջոցով):

Ներկայացված հատկանիշները (1ա-ից մինչև 1զ նկարներ) ԲԲՔ-զուգորդված հատկանիշներ են, որոնցից վերջին 3-ը (1դ-ից մինչև 1զ)՝ ԲԲՔ- և չարորակ մելանոմա-զուգորդված (հանդիպում են թե՛ ԲԲՔ-ի, թե՛ չարորակ մելանոմայի դեպքում և տարբերակման կարիք ունեն):

Գունակային բազալբջային քաղցկեղի դերմատոսկոպիական հատկանիշները [1, 6]:

2-րդ նկարում (2ա-ից մինչև 2ե) ներկայացված են գունակային ԲԲՔ-ի դերմատոսկոպիական հիմնական հատկանիշները.



2ա



2բ



2գ



- գունակային կառույցները՝
- կապտագորշավուն խոշոր ձվանման բուռնոցները (2ա նկար) հստակ եզրագծված, միաձուլվելու միտում ունեցող, սակայն չմիաձուլվող, գունակավորված, ձվաձև և կամ օվալաձև կառույցներ են, որոնք ավելի մեծ են չափերով ու ավելի խորն են տեղակայված (բուն մաշկի ցանցաձև շերտի վերին հատվածում), քան կապտագորշավուն կետեր-հատիկները, սերտորեն կապված չեն ուռուցքային գոյացության իրանի հետ, գույնը պայմանավորված է տեղակայումով և մելանինի քանակով,
- բազմաթիվ կապտագորշավուն կետեր-հատիկները (2բ նկար) հստակ եզրագծված, ազատ դասավորված (ի տարբերություն մելանոցիտային կառույցների՝ ագրեգացված չեն ու կարծես ցանուցրված են ախտահարման օջախում), կլորավուն-ձվաձև կառույցներ են, որոնք ավելի փոքր են ու ավելի մակերեսային են տեղակայված (բուն մաշկի պտկիկային շերտի ստորին հատված), քան բուռնոցները (գույնը պայմանավորված է տեղակայումով և մելանինի քանակով),
- թխկատերևանման կամ ծաղկաթերթանման կառույցները (2գ նկար, շագանակագույնից մինչև կապտամոխրագույն տրափեկույթար դիսկրետ ելուններ՝ կոճղեզային ընդլայնումներ, որոնք միավորվում են այլ ելունների հետ, յուրօրինակ ցանցի ձևավորում, որտեղ դիտվում են բազմաթիվ մելանոֆագեր, գունակային ցանցի բացակայության դեպքում ԲԲՔ-ին խիստ ախտահատուկ են),
- անվաճադանման կամ փշատերևանման կառույցները (2դ-1, 2դ-2 նկարներ, շագանակագույնից մինչև կապտամոխրագույն, կենտրոնում ավելի մուգ, ծայրամասում ավելի բաց նրբերանգների, կենտրոնական առանցքից շառավղվող ելուստներ, որոնք անաստոմոգում են միմյանց հետ՝ ձևավորելով փաթիլանման բազմանկյուններ, նմանվելով հրավառության ժամանակ կենտրոնից դեպի ծայրամաս ուղղությամբ պայթող

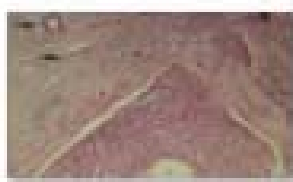
հրթիռների, թխկատերևանման կամ ծաղկաթերթանման կառույցների տեսակ են, գունակային ցանցի բացակայության դեպքում ԲԲԲ-ին խիստ ախտահատուկ են),

- հոծ ֆոկուսային կետերը կամ հոծ կառույցները (2ե-1, 2ե-2 նկարներ, 2ե-2 նկարում նշված են սև սլաքով, տարբեր գույների (կապույտ, գորշ, շագանակագույն, սև) անկանոն գլոբուլանման կառույցներ և ավելի մուգ կենտրոնական տարածքներ), անվաճադանման կառույցների օրինակ են, երբ անիվների ճաղերը վատ են վիզուալիզացվում, ընդգծված երևում են միայն հոծ կենտրոնները):

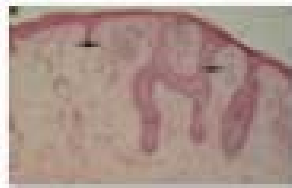
Բազալբջային քաղցկեղի

ախտահյուսվածաբանական և դերմատոսկոպիական հատկանիշների համահարաբերակցությունը [4, 13]

3-րդ նկարում (3ա-ից մինչև 3ե նկարներ) ներկայացված է ԲԲԲ-ի դերմատոսկոպիական և ախտահյուսվածաբանական ախտանիշների համահարաբերակցությունը, մասնավորապես.



3ա



3բ



3գ



3դ



3ե



3զ



3է



3ը



3թ

- ծառանման անոթների դերմատոսկոպիական ախտանիշը համահարաբերակցվում է բուն մաշկի ցանցաձև շերտի լայնացած անոթների ախտահյուսվածաբանական ախտանիշի հետ (3ա նկար, նշված են սև սլաքներով),

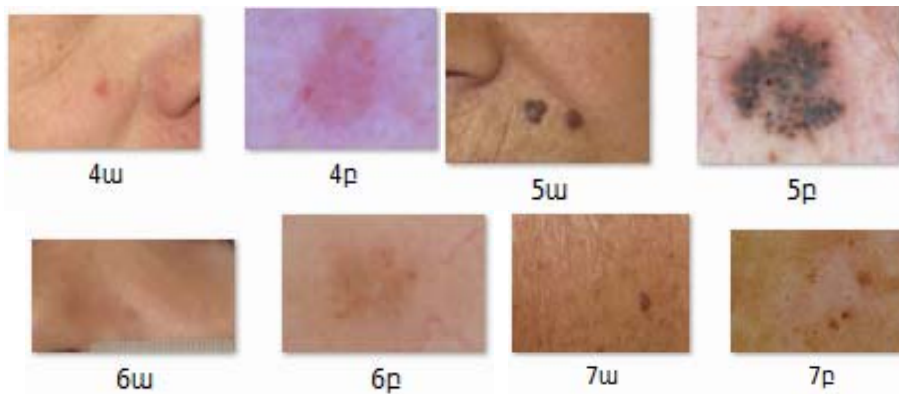
- մակերեսային և նուրբ տելեանգիէկտատիկ անոթների ախտանիշը համահարաբերակցվում է բուն մաշկի պոկիկային շերտի տելեանգիէկտատիկ անոթների ախտանիշի հետ (3բ նկար, նշված են սև սլաքներով),
- սևակարմրավուն կառուցվածքագուրկ տարածքի ախտանիշը համահարաբերակցվում է խոցը ծածկող հաստ արյունածին կեղևի ախտանիշի հետ (3գ նկար, նշված է սև աստղով),
- սպիտակակարմրավուն կառուցվածքագուրկ տարածքների ախտանիշը համահարաբերակցվում է կոլագենային հյուսվածքի նեոպլաստիկ բջիջների ձգանների ախտանիշի հետ (3դ նկար),
- կապտագորշավուն ձվանման բունոցների ախտանիշը համահարաբերակցվում է գունակի կուտակումներով լայն, հստակ սահմանագծված բունոցների ախտանիշի հետ (3ե նկար),
- բազմաթիվ կապտագորշավուն կետերի ախտանիշը համահարաբերակցվում է բուն մաշկում տեղակայված բազմաթիվ մելանոֆագերի ախտանիշի հետ (3զ նկար),
- բազմաթիվ կապտագորշավուն հատիկների ախտանիշը համահարաբերակցվում է բուն մաշկում տեղակայված կենտրոնական գունակավորումով, փոքր, կլորավուն ուռուցքային բունոցների ախտանիշի հետ (3ե նկար, նշված են սև սլաքներով),
- անվաճադանման կառույցների ախտանիշը համահարաբերակցվում է վերնամաշկից ծագող և վերնամաշկում գտնվող խիստ գունակավորված կենտրոնով ուռուցքային բջիջների մատնանման խմբի ախտանիշի հետ (3ը նկար),
- թխկատերևանման կառույցների ախտանիշը համահարաբերակցվում է գունակի կուտակումներ պարունակող և բլթակային արտափքումներով բնորոշվող բազմաօջախային ուռուցքային բունոցների ախտանիշի հետ (3թ նկար):

**Բազալբջջային քաղցկեղի
դերմատոսկոպիական տարատեսակությունը և
կապը մի շարք գործոնների հետ [2, 3, 14, 16]**

Ինչպես տեսնում ենք, ԲԲԶ-ն բնորոշվում է դերմատոսկոպիական տարատեսակությամբ, որը պայմանավորված է վերը շարադրված հատկանիշների բազմաթիվ համադրություններով:

Դերմատոսկոպիական ախտորոշման ճշգրտման նպատակով անհրաժեշտ է հաշվի առնել բազմաթիվ գործոնների մասին տեղեկատվությունը [2, 3, 14]: Դրանք են՝

- կլինիկական-ախտահյուսվածաբանական ենթատիպերը (մա-կերեսային, հանգուցային, ներսփռական, սկլերոդերմանման ենթատեսակներ, Պինկուսի ֆիբրոէպիթելիոմա, բազուկվա-մոզ կարցինոմա),
- սեռը (կանանց շրջանում ամենից հաճախ հանդիպում է մա-կերեսային, իսկ տղամարդկանց շրջանում՝ հանգուցային են-թատիպը),
- տարիքը,
- տեղակայումը (մալերեսային ենթատիպը հաճախ տեղակա-յում է իրանին ու ստորին վերջույթներին, հանգուցային են-թատիպը՝ գլխին ու վզին),
- մաշկի լուսատեսակը (I-II լուսատեսակի մաշկ ունեցող ան-ձանց շրջանում ԲԲՔ-ն գունակավորված է լինում ընդամենը 10% դեպքերում (4ա, 4բ նկարներ), իսկ III-IV լուսատեսակի մաշկի դեպքում՝ 50% դեպքերում (5ա, 5բ նկարներ),



- ուռուցքի զարգացման փուլը (զարգացման վաղ շրջանում ԲԲՔ-ն հաճախ կլինիկորեն գրեթե չի վիզուալիզացվում (6ա նկար) կամ դրսևորվում է չնչին փոփոխություններով՝ արևայ-րված մաշկի հիպոպիգմենտացված բծի տեսքով (7ա նկար), սակայն դերմատոսկոպիորեն 2 դեպքում էլ հայտնաբերվում են ԲԲՔ-ի ախտանշաններ՝ տելեանգիէկտազիաներ, կապտա-գորշավուն կետեր, թխկատերևանման նկարներ (6բ, 7բ նկար-ներ), [16]:

Ընդունված է 15.11.22

Дерматоскопические и патогистологические особенности базальноклеточного рака и их корреляция

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

Базальноклеточная карцинома (БКК) является наиболее распространенным раком кожи, заболеваемость которого увеличивается. Поверхностный и узловой подтипы являются наиболее частыми гистопатологическими подтипами БКК. В этой статье мы приводим последние данные о значении дерматоскопии в диагностике БКК. Дерматоскопическими критериями беспигментного БКК являются ветвящиеся сосуды, поверхностные тонкие телеангиэктазии, изъязвление, множественные мелкие эрозии, блестящие бело-красные бесструктурные участки и короткие белые полосы. Дерматоскопическими критериями пигментного БКК являются серо-голубые овальные гнезда, множественные серо-голубые точки/глобулы, точки в фокусе, кленоволистоподобные и спицеформные структуры и концентрические структуры. Крупные расширенные сосуды коррелируют с ветвящимися сосудами, мелкие телеангиэктатические сосуды сосочковой дермы – с поверхностными мелкими телеангиэктазиями, толстая гематогенная корка – с черно-красным бесструктурным участком, тяжи опухолевых клеток – с блестящими беловатыми участками, крупные опухолевые гнезда со скоплениями пигмента – с серо-овальными гнездами, множественные меланофаги дермы – с сине-серыми точками, мелкие, округлые опухолевые гнезда с центральной пигментацией – с множественными сине-серыми глобулами, опухолевые гнезда, которые характеризуются пальцеподобными выступами и центрально расположенными пигментациями – со спицеформными структурами и многоочаговые опухолевые гнезда, содержащие пигментные агрегаты, – с кленоволистоподобными структурами.

The Dermoscopic and Pathohistological Features of Basal Cell Carcinoma and Their Correlation

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

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common skin cancer with increasing incidence rates. There are different histopathological subtypes, of which superficial and nodular are the most frequent. In this article, we provide a summary of the latest knowledge on the value of dermatoscopy for the BCCs diagnosis. The dermatoscopic criteria of non-pigmented BCC are arborizing vessels, superficial fine telangiectasia, ulceration, multiple small erosions, shiny white-red structureless areas and short white streaks. The dermatoscopic criteria of pigmented BCC are blue-gray ovoid nests, multiple blue-gray dots/globules, in-focus dots, maple-leaf-like and spoke-shaped structures, and concentric structures. Large dilated vessels correlate with arborizing vessels, fine telangiectatic vessels of the papillary dermis - with superficial fine telangiectasias, a thick hematogenous crust over-lying ulceration – with a black-red structureless area, strands of neoplastic cells - with shiny whitish areas, large tumor nests with pigment aggregates - with gray ovoid nests, multiple melanophages in the papillary and reticular dermis - with blue-gray dots, small, roundish tumor nests with

central pigmentation - with multiple blue-gray globules, tumor nests characterized by finger-like projections, and centrally located pigmentation – with spoke-like structures and multifocal tumor nests containing pigment aggregates - with maple-leaf-like structures.

Գրականություն

1. *Argenziano G., Soyer H.P., Chimenti S. et al.* Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2003, 48(5):679–93.
2. *Bastiaens M. T., Hoefnagel J. J., Bruijn J. A. et al.* Differences in age, site distribution, and sex between nodular and superficial basal cell carcinoma indicate different types of tumors. *J. Invest. Dermatol.*, 1998, 110: 880–4.
3. *Betti R., Gualandri L., Cerri A. et al.* Clinical features and histologic pattern analysis of pigmented basal cell carcinomas in an Italian population. *J. Dermatol.*, 1998, 25:691–4.
4. *Demirtasoglu M., İlknur T., Lebe B. et al.* Evaluation of dermoscopic and histopathologic features and their correlations in pigmented basal cell carcinomas. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2006, 20: 916–20.
5. *Gangan R.* Basal cell carcinoma: Epidemiology. *Journal of skin and sexually transmitted diseases*, 2022, 7; 4(2): 157-163.
6. *Giacomet J., Zalaudek I.* Dermoscopy of superficial basal cell carcinoma. *Dermatol. Surg.*, 2005, 31: 1710–3.
7. *Jacob A.* Observations respecting an ulcer of peculiar character, which attacks the eyelids and other parts of the face. *Dublin Hospital Rep.*, 1824; 4:232–9.
8. *Krompecher E.* der Basalzellenkrebs. Jena: Fischer, 1903.
9. *Lallas A., Argenziano G., Zandri E. et al.* Update on non-melanoma skin cancer and the value of dermoscopy in its diagnosis and treatment monitoring. *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 2013, 13: 541–58.
10. *Lomas A., Leonardi-Bee J., Bath-Hextall F.* A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br. J. Dermatol.*, 2012, 166: 1069–80.
11. *Peterson S. C., Eberl M., Vagnozzi A. N. et al.* Basal cell carcinoma preferentially arises from stem cells within hair follicle and mechanosensory niches. *Cell Stem Cell*, 2015, 16: 400–12.
12. *Scrivener Y., Grosshans E., Cribier B.* Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br. J. Dermatol.*, 2002, 147: 41–7.
13. *Tabanlıoğlu Onan D., Sahin S. et al.* Correlation between the dermoscopic and histopathological features of pigmented basal cell carcinoma. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2010, 24: 1317–25.
14. *Tan W-P., Tan AW-H., Ee H-L., Kumarasinghe P. et al.* Melanization in basal cell carcinomas: microscopic characterization of clinically pigmented and non-pigmented tumours. *Australas J Dermatol.* 2008; 49: 202–6.
15. *Zalaudek I., Kreusch J., Giacomet J. et al.* How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. Nonmelanocytic skin tumors. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2010, 63: 377–86.
16. *Zalaudek I., Moscarella E., Longo C. et al.* The ‘signature’ pattern of multiple Basal cell carcinomas. *Arch. Dermatol.*, 2012, 148: 1106.

Экспериментальная и профилактическая медицина

УДК 577,112,5;612,8;615,919;616,858

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.1-77

Синаптические постстимульные проявления активности в антиноцицептивном большом ядре шва при активации околотоводопроводного серого вещества мозга на модели болезни Паркинсона в условиях протекции меланином в сочетании с синэстролом**Л.Ж. Тадевосян, А.С. Оганесян, З.А. Аветисян, А.Л. Минасян,
А.Ю. Степанян, Дж.С. Саркисян***Институт физиологии им. Л.А.Орбели НАН РА
0028, Ереван, ул. Бр.Орбели, 22**Ключевые слова: Nucleus raphe magnus, Periaqueductal gray matter, ротеноновая модель болезни Паркинсона, меланин, синэстрол*

Несмотря на интенсивные исследования путей, передающих боль, недостаточно внимания уделялось антиноцицептивному, участвующим в ее восприятии и модуляции, а следовательно – оценке механизмов боли [6, 14]. В настоящее время весьма актуально изучение соотношения возбуждающих и тормозных синаптических процессов в антиноцицептивных структурах для оценки их поражения в условиях нейродегенеративных болезней. Нет доступной терапевтической стратегии для подавления хронической боли, в особенности при болезни Паркинсона (БП), в которой ей принадлежит особое место среди самых частых немоторных сенсорных отклонений [14]. Большое ядро шва (*Nucleus raphe magnus* – RMG), вместе с околотоводопроводным серым веществом (*Periaqueductal gray matter* – PAG), входят в число структур, играющих важную роль в модуляции спинальной ноцицептивной передачи [12]. Изменения в ядре дорсального шва связаны с БДР и суицидальностью [15]. В свою очередь RMG, будучи важным участком эндогенной болевой тормозной системы, воспринимает проекции от PAG [8]. Ядра шва содержат в основном серотонинергические нейроны с аутокринным и паракринным действием, в которых снижение синтеза серотонина связано с клинической депрессией, а усиление серотонинергической передачи – с помощью селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) – давно является самым успешным в лечении депрессии [9]. Серотонинергические пути, исходящие из ядер шва, участвуют во множестве физиологических и пове-

денческих функций. Кортиколимбические проекции из ростральной группы в миндалину, гиппокамп, таламус и базальные ганглии модулируют эмоции, настроение, реакцию на стресс и познание [5]. Дополнительные функции включают регулирование аппетита, циклов сна, движения, сексуальной функции [5]. Точно так же воздействие RMG сильно изменяет восприятие боли. Аналогичным образом серотонинергический ввод в чувствительные к боли области таламуса и клетки дугообразного ядра гипоталамуса оказывает обезболивающее действие [16].

В последние годы особое внимание уделяется участию эстрогенов в регуляции нейрогенеза, воспаления и апоптоза в центральной нервной системе; в контроле формирования и функционирования церебральных сосудов [1]. К тому же, эстрогенные рецепторы широко распространены в дофаминергических нейронах среднего мозга [1]. Более того, нейротрансмиттерные факторы или факторы роста, действуя через свои собственные мембранные рецепторы, способны заменить влияние стероидных гормонов и активируют рецепторы стероидов за счет вторичных мессенджеров, даже в отсутствие стероидных гормонов [4].

В настоящем исследовании предпринято изучение соотношения возбуждательных и депрессорных ответов одиночных нейронов RMG при стимуляции PAG в качестве управляющих болевым процессом, что поможет оценке механизмов их поражения при НБ в норме и на модели БП, индуцированной односторонним введением ротенона, и успешности протекции бактериальным меланином в сочетании с синэстролом, в сравнении с нормой.

Материал и методы

Проведены электрофизиологические исследования на 12 крысах линии Альбино (250 ± 30 г): интактных ($n=3$), на ротеноновой модели БП, индуцированных унилатеральным введением ротенона и выдержанных до опыта 4 нед. ($n=4$) и в условиях протекции сочетанным введением бактериального меланина и синэстрола (14 инъекций через день в дозе 170 мг/кг и 1 мг/мл) ($n=5$). Введение ротенона осуществляли в условиях нембуталового наркоза (40 мг/кг, в/б) из расчета 12 мкг в 0,5 мкл димексида (со скоростью 1 мкл/мин) в “*medial forebrain bundle*” по координатам стереотаксического атласа [13] ($AP+0,2$; $L \pm 1,8$; $DV+8$ мм). Исследование проводилось в соответствии с принципами Базельской декларации и рекомендациями руководства ARRIVE [10]. В стереотаксическом аппарате производили трепанацию черепа от брегмы до лямбды и вскрывали твердую мозговую оболочку. Стеклообразные микроэлектроды с диаметром кончика 1-2 мкм, заполненные 2М NaCl, вводили в RMG, согласно стереотаксическим координатам ($AP-11,6$; $L \pm 2,0$; $DV+10,3$ мм) для экстраклеточной регистрации спайковой активности одиночных нейронов. Осуществляли

высокочастотную стимуляцию (ВЧС) PAG посредством прямоугольных толчков тока длительностью – 0,05 мс, амплитудой 0,12–0,18 мВ, силой тока 0,32 мА и частотой 100 Гц в течение 1сек, согласно стереотаксическим координатам (AP-4,92; L±2,0; DV+5,7 мм) (рис. 1). Операции осуществляли на наркотизированных животных (уретан 1,2 г/кг, в/б), зафиксированных в стереотаксическом аппарате.

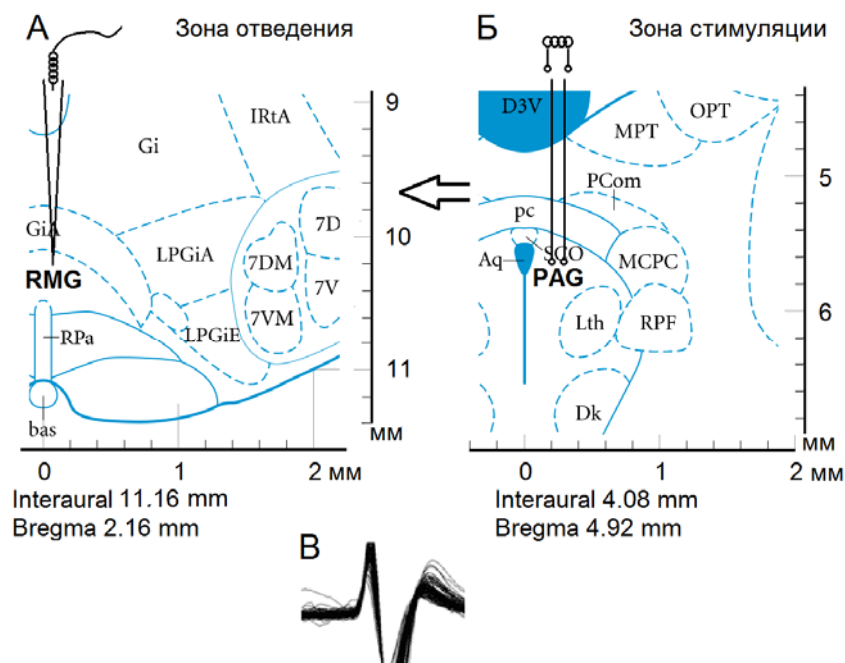


Рис. 1. Схема эксперимента по раздражению PAG и отведению из RMG. Стереотаксическое изображение пункта регистрации нейронной активности – А, зоны стимуляции – Б и характерного потенциала действия – В

Активность проявлялась в виде тетанической депрессии (ТД) и потенциации (ТП), сопровождаемых посттетанической депрессией (ПТД) и потенциацией (ПТП). Проводили анализ импульсной активности одиночных 399 нейронов RMG. Проявления активности оценивали online регистрацией и программным математическим анализом, позволяющим селекцию спайков посредством амплитудной дискриминации с построением «растеров» перистимульного спайкинга нейронов, гистограмм суммы и диаграмм усредненной частоты спайков. Строили суммированные и усредненные перистимульные гистограммы (PETN Average) и гистограммы частоты (Frequency Average). Использовался t-критерий Стьюдента, а также двухвыборочный критерий Вилкоксона-Манна-Уитни [2]. Учет критических значений в сравнении с таковыми нормального распределения при уровнях значимости 0,05; 0,01 и 0,001 показывает, что в большинстве

случаев спайкинга при ВЧС статистически значимое изменение достигало, как минимум, уровня 0,05.

Результаты и обсуждение

Производили экстраклеточную регистрацию спайковой активности одиночных нейронов RMG в норме (122 нейрона, $n=3$), на модели БП (149 нейронов, $n=4$) и с протекцией бактериальным меланином и синэстролом (128 нейронов, $n=5$). В нейронах RMG в ответ на ВЧС PAG ТД в обеих последовательностях в норме определялась порядка 1,66- и 2,0-кратного занижения престимульной активности соответственно (рис. 2 А, группы А, Б). ТП, сопровождаемая ПТП и депрессией, выявлялась в пределах 1,1- и 1,14-кратного превышения престимульной активности (рис. 2 Б, группы А, Б). В нейронах RMG при ВЧС PAG ТД на модели БП определялась в пределах 1,8- и 2,0-кратного занижения престимульной активности в обеих последовательностях соответственно (рис. 2 В, группы А, Б), а ТП показала 3,33- и 2,66-кратное повышение престимульной активности (рис. 2 Г, группы А, Б). Что же касается депрессорных постстимульных активностей нейронов RMG, то при наличии почти одинаковых значений, в сравнении с нормой, количество нейронов при ротеноновой модели многократно уменьшилось.

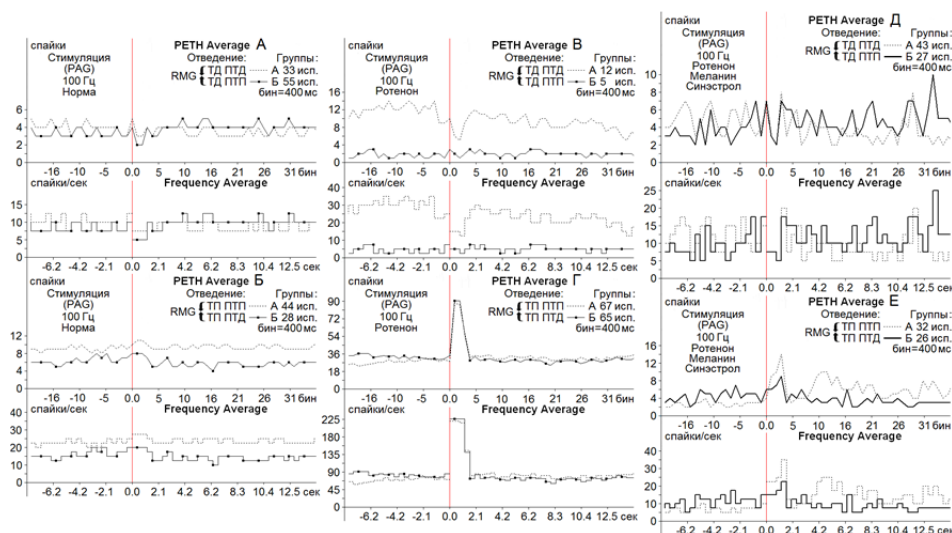


Рис. 2. Усредненные перистимульные (PETN Average) гистограммы и гистограммы частоты (Frequency Average) депрессорных, депрессорно-возбудительных (А, В, Г, группы А, Б) и возбудительных, возбудительно-депрессорных постстимульных проявлений активности нейронов PAG (Б, Г, Е, группы А, Б) при ВЧС (100 Гц, 1 сек) PAG в норме (А, Б), на модели БП (В, Г) и с протекцией меланином в сочетании с синэстролом (Д, Е). Для групп указано количество испытаний (исп.)

Очевидна эксайтотоксичность, содействующая повышению частоты пре- и постстимульной активности в обеих последовательностях. Таким образом, выявлено нейродегенеративное поражение RMG. Наконец, в нейронах RMG при ВЧС PAG, в условиях воздействия меланина в сочетании с синэстролом, ТД в обеих депрессорных последовательностях достигала соответственно 3,0- и 3,5-кратного занижения престимульной активности (рис. 2 Д, группы А, Б), а ТП в соответствующих возбуждательных постстимульных последовательностях исчислялась порядка 3,5- и 1,5- кратного превышения престимульной активности (рис. 4 Е, группы А, Б).

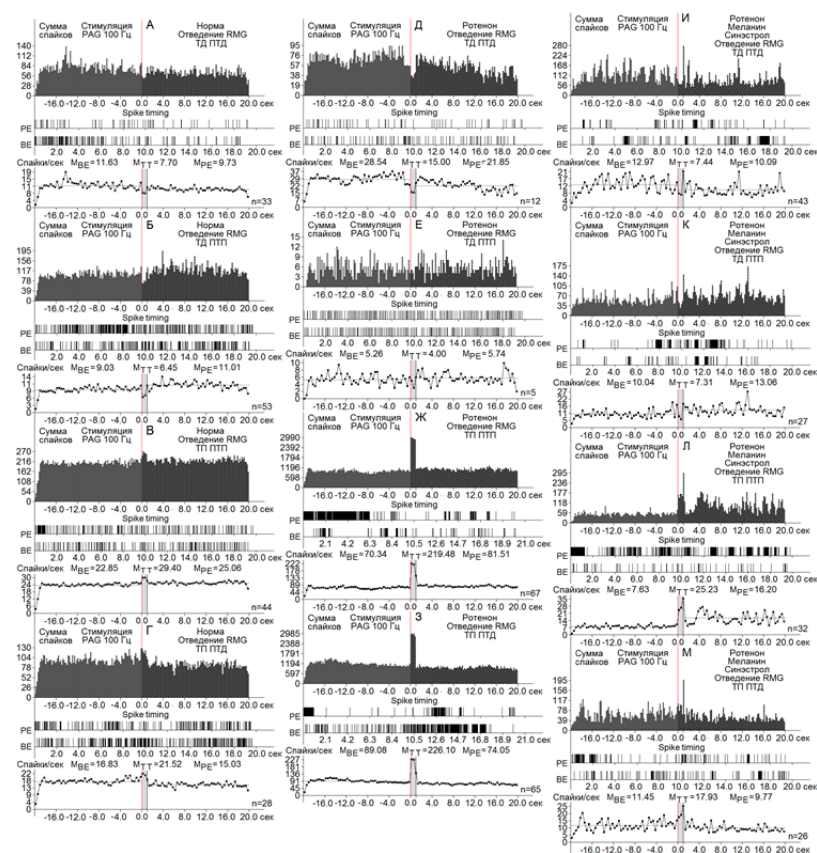


Рис. 3. А-Г – гистограммы суммы спайков пре- и постстимульных тетанических депрессорных проявлений активности ТД ПТД (А, Д, И), в сочетании с посттетаническими возбуждательными – ТД ПТП (Б, Е, К), возбуждательных – ТП ПТП (В, Ж, Л), сопровождаемых депрессорными (Г, З, М), нейронов RMG, вызванных на ВЧС PAG в норме (А-Г), на модели БП (Д-З) и с протекцией меланином в сочетании с синэстролом (И-М) в реальном времени 20 сек (до и после стимуляции). Растеры активности на А-М – детальный анализ произвольно избранных одиночных нейронов из данной группы. Диаграммы частоты спайков, представленных в гистограммах, с усредненными значениями (М) для временных отрезков до (BE – before event), на время тетанизации (ТТ – time tetanization) и после стимуляции (PE – post event). Справа от диаграмм – количество испытаний (n)

Оценивалась степень выраженности депрессорных и возбуждательных эффектов, на диаграммах усредненной частоты спайков в норме, на модели БП и в условиях протекции, с указанием средних цифровых значений в реальном времени 20 сек до и после стимуляции, включая время ВЧС. Полученные значения, представленные в виде дисковых диаграмм для представления степени выраженности в частотном отображении (в %) экспериментальных данных, на рис. 4 (на основе рис. 3).

Значения ТД в депрессорной и депрессорно-возбуждательной последовательности и уровни ТП в возбуждательной и возбуждательно-депрессорной последовательности нейронов RMG при ВЧС PAG в 1,51- и 1,40-кратного снижения (рис. 3 А, Б; 4 А, Б), 1,30- и 1,28-кратного превышения (рис. 3 В, Г; 4 В, Г), в сравнении с престоимым уровнем активности соответственно. Как видно, указанные значения отличались незначительно, что свидетельствует о фактическом балансе депрессорных и возбуждательных постстимульных проявлений активности исследуемых нейронов. На модели БП значения ТД в депрессорной и депрессорно-возбуждательной последовательности и уровни ТП в возбуждательной и возбуждательно-депрессорной последовательности нейронов RMG, в сравнении с престоимым уровнем активности на модели БП, отличались достаточно (2,0-против 3,12- и 1,31- против 2,54-кратного, для одно- и разнонаправленных депрессорных и возбуждательных эффектов соответственно) (рис. 3 Д-З; 4 А-Г), что свидетельствует о превалировании возбуждательных постстимульных проявлений активности над депрессорными (порядка 1,56- и 2,0-кратного), что является свидетельством выраженной эксайтотоксичности. Наконец, в нейронах RMG значения ТД в депрессорной и депрессорно-возбуждательной последовательности и уровни ТП в возбуждательной и возбуждательно-депрессорной последовательности, в сравнении с престоимым уровнем активности на модели БП в условиях протекции, исчислялись в пределах 1,74- и 1,37- кратного занижения и 3,30- и 1,56- кратного превышения престоимой активности (рис. 3 И-М; 4 А-Г). Иными словами, с учетом лишь кратности измерений сравнительных показателей указанных постстимульных эффектов в патологии, в сравнении с таковыми в условиях протекции, не обнаружено существенных различий, за исключением возбуждательных эффектов, даже имело место увеличение ТП в возбуждательной и уменьшение – в возбуждательно-депрессорной последовательности (3,12- против 3,30- и 1,56- против 3,12- и 2,54-кратного на модели БП и с протекцией соответственно; к тому же, в последнем случае с приближением к норме – 1,30- и 1,28-кратного превышения). Однако совершенно обратная картина была обнаружена при сравнении частоты пре- и постстимульной активности нейронов RMG на ВЧС PAG в указанных экспериментальных условиях. Престоимая частота активности, предшествующая депрессорным эффектам в норме и на модели БП достигала 11,63; 9,03 и 28,54; 5,26 соответственно, а предшествуемая

возбудительными последовательностями в норме и патологии – 22,85; 16,83 и 70,34; 89,08 соответственно (рис. 3 А-З; 4 Д-З). Престимульная частота активности в нейронах RMG, прешествуемая депрессорными и возбудительными последовательностями в условиях протекции, исчислялась в пределах 18,35; 10,13; 9,45 и 14,71 соответственно (рис. 3 И-М; 4 Д-З). Иными словами, в патологии, по сравнению с нормой, престимульная частота активности, прешествуемая депрессорными постстимульными эффектами, повысилась и понизилась – 2,45- и 1,71-кратно, а таковая, прешествуемая возбудительными, понизилась значительно.

Престимульная частота активности нейронов RMG при ВЧС РАГ на модели БП, прешествующая депрессорной и депрессорно-возбудительной последовательностям, достигала значений порядка 28,54 и 5,26, в отличие от таковой в возбудительной и возбудительно-депрессорной последовательностях – порядка 70,34 и 89,08 соответственно повысилась 3,08- и 5,30-кратно, что свидетельствует о выраженной эксайтотоксичности (рис. 3 Д-З; 4 Д-Е). В условиях протекции в нейронах RMG пресинаптическая частота, прешествуемая депрессорными постстимульными реакциями, приблизилась к норме, а прешествуемая возбудительными – также с тенденцией сближения с нормой, по сравнению с патологией, претерпела резкое снижение в пределах 7,63- и 11,45-кратного (9,22- и 7,78-кратно) (рис. 3; 4 Ж, З). Что же касается постстимульной частоты активности нейронов RMG, то в норме, будучи сопровождаемыми депрессорными и возбудительными постстимульными эффектами, она достигала 7,70; 6,45; 29,40 и 21,52, а на модели БП 15,0; 4,0; 219,48 и 226,10, иными словами – на модели БП она превысила таковую, снизилась на 2,24-, и 1,61-, сопровождаемая депрессорными, и намного превысила порядка 23,35- и 10,5-кратно, сопровождаемая возбудительными эффектами (рис. 3 А-З; 4 И-М). Таким образом, имело место мощное повышение частоты постстимульной активности, свидетельствующее опять-таки, как и в случае престимульной частоты, о громадной эксайтотоксичности (рис. 3 А-З; 4 И-М). Наконец, в условиях протекции, произошло фактическое приближение депрессорной постстимульной активности к норме и резкое снижение постстимульной частоты, сопровождаемой возбудительными эффектами, с приближением к норме, что свидетельствует об успешном протекторном эффекте (рис. 3; 4 И-М).

Таким образом, на модели БП выявлена мощная эксайтотоксичность, вследствие сверхактивации NMDA и AMPA глутаматных рецепторов [11], которая сопровождается рядом отрицательных последствий в виде нарушения кальциевой буферизации, генерации свободных радикалов, активации митохондриальной проницаемости [7], что указывает на

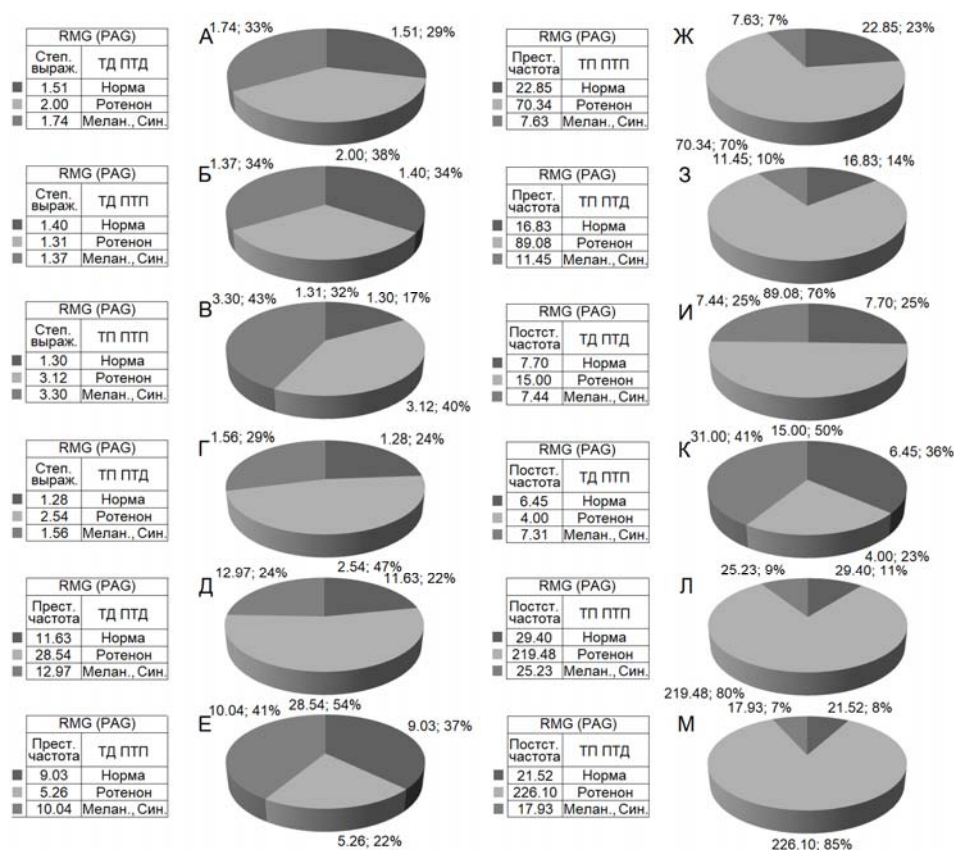


Рис. 4. А-К – процентное соотношение степени выраженности (по усредненной частоте) (А-Г) депрессорных (ТД ПТД), депрессорно-возбудительных (ТД ПТП), возбудительных (ТП ПТП) и возбуждительно-депрессорных (ТП ПТД) постстимульных эффектов в одиночных нейронах MRG при ВЧС PAG, а также частоты престаимульной (Д-З) и постстимульной активности, предшествуемых и сопровождаемых указанными проявлениями постстимульной активации, в норме, на ротеноновой модели БП и в условиях протекции меланином и синэстролом. Обозначения: степ. выраж. – степень выраженности, прест. – престаимульная, постст. – постстимульная

глубокое нейродегенеративное поражение важной антиноцицептивной структуры RMG при БП, содействующее возникновению стойкой хронической боли.

Очевидна необходимость углубления депрессорных эффектов протекторного назначения и снижения чрезмерных возбудительных [3].

Поступила 08.07.22

Պարկինսոնի հիվանդության մոդելում մելանինի պաշտպանության պայմաններում սինեստրոլի հետ համատեղ ուղեղի ռաֆեի մեծ կորիզում ակտիվության սինապտիկ դրսևորումներ ուղեղի պերիակվեդուկտալ մոխրագույն նյութի ակտիվացման ժամանակ

**Լ.Ժ. Թադևոսյան, Ա.Ս. Հովհաննիսյան, Զ.Ա. Ավետիսյան,
Ա.Լ. Մինասյան, Հ.Յու. Ստեփանյան, Զ.Ս. Սարգսյան**

Էլեկտրաֆիզիոլոգիական ուսումնասիրություններ են իրականացվել 10 Ալբինո առնետների վրա (250գ.): Բնտակտ (n=3), Պարկինսոնի հիվանդության (ՊՀ) ռոտենոնային մոդելների վրա, որոնք առաջացել են ռոտենոնի միակողմանի կառավարմամբ, պահպանվել են 4 շաբաթ մինչև փորձը (n=4) բակտերիալ մելանինի պաշտպանության պայմաններում Սինեստրոլի հետ համատեղ (n=5): Raphe magnus nucleus (RMG) 340 մեկական նեյրոնների արտաբջջային իմպուլսային ակտիվության գրանցում Periaqueductal gray matter (PAG) բարձր հաճախականության ստիմուլացիայի ժամանակ: Ռոտենոնի թունավորումից հետո ծանրության փոփոխություններ են տեղի ունեցել ինչպես դեպրեսորային, այնպես էլ գրգռիչ ազդեցությունների մեջ: Մելանինի և սինեստրոլի օգտագործումից հետո տեղի է ունեցել երկու ազդեցությունների ցուցանիշների վերականգնում: Ռոտենոնի օգտագործումից հետո դեպրեսորային ազդեցություններում գործողության պոտենցիալների հաճախականության ցուցանիշները խախտվել են դեպի բարձրացում և իջեցում: Մելանինի և սինեստրոլի օգտագործումը հանգեցրել է այդ ցուցանիշների վերականգնման նորմայի մակարդակներին: Գրգռիչ ազդեցություններում ռոտենոնի օգտագործումից հետո նկատվել է գործողության պոտենցիալների հաճախականության ուժեղ աճ: Մելանինի և սինեստրոլի օգտագործումից հետո նկատվել է ցուցանիշների վերականգնում մինչև նորմայի մակարդակ: Այլ կերպ ասած ՊՀ-ի ժամանակ հայտնաբերվել է էքսիթոթոքսիկություն, ինչը նպաստում է իմպուլսային գործունեության հաճախականության հզոր բարձրացմանը: Սա վկայում է ՊՀ-ի ժամանակ RMG-ի խոր նեյրոդեգեներատիվ վնասվածքի մասին: Մելանինի և Սինեստրոլի օգտագործման շնորհիվ տեղի են ունեցել նորմայի մոտարկում և էքսիթոթոքսիկության հզոր նվազում, ինչը վկայում է այդ դեղերի հաջող պաշտպանողական ազդեցության մասին:

Synaptic Post-Stimulus Manifestations of Activity in the Antinociceptive Raphe Magnus Nucleus When Activating the Periaqueductal Gray Matter on the Model of Parkinson's Disease under the Protection of Melanin in Combination with Synoestrol

L. J. Tadevosyan, A. S. Hovhannisyan, Z. A. Avetisyan, A. L. Minasyan, H. Y. Stepanyan, J. S. Sarkissian

Electrophysiological studies were conducted on 10 Albino rats (250g). Intact (n=3), on the rotenone model of Parkinson's disease (PD), induced by unilateral administration of rotenone, were maintained for 4 weeks before the experiment (n=4) under the conditions of bacterial melanin protection in combination with synoestrol (n=5). There was recorded extracellular impulse activity of 340 single neurons of Raphe magnus nucleus (RMG) during high frequency stimulation (HFS) of the Periaqueductal gray matter (PAG). After intoxication with rotenone, there were changes in the severity of both depressor and excitatory effects. After the use of melanin and synestrol, the indicators of both effects were restored. After the use of rotenone, the frequency of action potentials in depressor effects was violated in the direction of increasing and decreasing. The use of melanin and synestrol led to the restoration of these indicators to normal levels. A strong increase in the frequency of action potentials was observed after the use of rotenone with excitatory effects. After the use of melanin and synestrol, the indicators recovered to normal levels. In other words, in PD, excitotoxicity was revealed, contributing to a powerful increase in the frequency of pulse activity. This indicates a deep neurodegenerative lesion of RMG in PD. Due to the use of melanin and synestrol, there was an approximation to the norm and a powerful decrease in excitotoxicity, indicating a successful protective effect of these drugs.

Литература

1. *Карева Е. Н. и др.* Эстрогены и головной мозг. Вестник Российской академии медицинских наук. 2012, 67(2), с. 48-59.
2. *Орлов А.И.* Прикладная статистика М., 2004.
3. *Саркисян Дж.С., Погосян М.В., Даниелян М.А. и др.* Назначение депрессорных синаптических процессов в условиях специфической нейродегенеративной патологии и протекции. LAP LAMBERT Academic Publishing RU 2018.
4. *Babichev V. N.* Receptor mechanisms of action of sex hormones. Can the receptor work without a ligand? *Problems of Endocrinology*, 2006, 52(1):32-38. (In Russ.).
5. *Charnay Y., Léger L.* Brain serotonergic circuitries. *Dialogues Clin Neurosci.*, 2010, 12(4): 471-487.
6. *de Tommaso M., Arendt-Nielsen L., Defrin R. et al.* Pain in Neurodegenerative Disease: Current Knowledge and Future Perspectives. *Behavioural Neurology*, 2016, 2016(1): 1-14.
7. *Dong Xiao-xia, Wang Yan, Qin Zheng-hong.* Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2009, 30: 379-387.
8. *Hornung J. P.* The Human Nervous System (Third Edition), 2012.

9. *Ikuta T., Matsuo K., Harada K. et al.* Disconnectivity between Dorsal Raphe Nucleus and Posterior Cingulate Cortex in Later Life Depression. *Front Aging Neurosci.*, 2017, 9: 236.
10. *Kikenny C., Browne W., Cuthill I. C., Emerson M., Altman D.G.* Animal research: Reporting in vivo experiments: The ARRIVE guidelines 06 July, 2010.
11. *Matthew R. H., Heather L. S., Peter R. D.* Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *NCI*, 2004, 45(Issue 5): 583–595.
12. *Millan M. J.* Descending control of pain. *Prog Neurobiol.*, 2002, 66: 355-474.
13. *Paxinos G., Watson C.* The rat brain in stereotaxic coordinates. Elsevier, Academic Press, 5th ed., 2005, p. 367.
14. *Ramiro-González M., Fernández-de-las-Peñas C.* Pain in Parkinson disease: A review of the literature. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2013, 19(Issue 3): 285-294.
15. *Walker E. P., Tadi P.* Neuroanatomy, Nucleus Raphe. In: StatPearls Publishing, 2022.
16. *Wang QP, Nakai Y.* The dorsal raphe: an important nucleus in pain modulation. *Brain Res Bull.*, 1994, 34(6):575-85.

УДК 577,112,5;612,8;615,919;616,858

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.1-88

**Синаптические процессы в околотоводопроводном сером
веществе мозга при активации большого ядра шва
на модели болезни Паркинсона в условиях
протекции меланином**

Л.Ж. Тадевосян

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

*Ключевые слова: Periaqueductal gray matter, Raphe magnus nucleus, ротеноновая
модель болезни Паркинсона, меланин*

Околотоводопроводное серое вещество мозга (*Periaqueductal gray matter* – PAG) – ключевая структура в распространении и модуляции боли, симпатических реакций, в обучении и действиях защитного и аверсивного (вредного) поведения. В частности, PAG отвечает за нисходящую модуляцию восприятия боли, в том числе за ее подавление и облегчение [3,4, 6] основных компонентов хронической боли, которые могут привести к депрессии и тревоге [17]. PAG также участвует в защитном поведении, посредством оценки рисков и реакции на угрозы. Кроме того, PAG может оказывать воздействие не только на модуляцию боли, но и на последующие поведенческие реакции и реакцию памяти на болезненные стимулы [17]. Высшие структуры, вовлекаемые при двунаправленном контроле боли, включают поясную извилину, островковую кору, миндалину, перивентрикулярный и заднебоковой гипоталамус, PAG, вентромедиальный мозг и дорсолатеральную покрышку моста [2, 14, 15, 20]. В частности, PAG активирует ядра шва (*Raphe nucleus*) через глутамат, а последние активируют энкефалиновые нейроны, подавляющие сигналы боли, посредством С-афферентных волокон [7]. К тому же в антиноцицептивные эффекты PAG вовлечены рецепторы серотонина, включая 5-НТ [2]. PAG играет важную роль в болезненных состояниях, включая тревогу, панические расстройства и депрессию, хронические стрессовые состояния [5]. Более того, PAG вовлекается не только в антиноцицептивный эндогенный опиоидный, но и неопиоидный контроль боли [5]. Далее, одной из структур, рано поражаемых при болезни Паркинсона (БП), является большое ядро шва (*Nucleus raphe magnus* – RMG) [16]. RMG может поразить болевой процесс на множественных уровнях, от передачи с периферических структур к высшим центрам до их восприятия и ответной реакции,

вовлекаясь в аффективное и когнитивно-оценочное измерение боли, болевую память и автономные ответы [19]. В целом, RMG, PAG, а также голубое пятно (*Locus coeruleus*) – структуры, играющие важную роль в модуляции спинальной ноцицептивной передачи и участвующие в нисходящей регуляции антиноцицептивных путей торможением ноцицептивных стимулов от нейронов дорзального рога [9, 12]. Наконец, RMG, будучи важным участком эндогенной болевой тормозной системы в ростровентральном продолговатом мозге, воспринимает проекции от PAG [10]. В свою очередь, PAG воспринимает проекции от дорзального отдела ядра шва (*Dorsal raphe nucleus*) [22]. Нарушение в этой больотормозящей системе может вызвать повышение ощущения боли [21].

В настоящем исследовании проведено изучение соотношения возбудительных и депрессорных ответов одиночных нейронов PAG при стимуляции RMG, с целью оценки механизмов их поражения на ротеноновой модели БП и успешности протекции меланином, в сравнении с нормой.

Материал и методы

Проведены электрофизиологические исследования на 7 крысах линии Альбино (250 ± 30 г): интактных ($n=2$), на ротеноновой модели БП, индуцированной унилатеральным введением ротенона и выдержанных до опыта 4 нед. ($n=2$) и в условиях протекции меланином (14 инъекций через день в дозе 170 мг/кг) ($n=3$). Введение ротенона осуществляли в условиях нембуталового наркоза (40 мг/кг, в/б) из расчета 12 мкг в 0,5 мкл димексида (со скоростью 1 мкл/мин) в «*medial forebrain bundle*» по координатам стереотаксического атласа [18] ($AP+0,2$; $L \pm 1,8$; $DV+8$ мм). Исследование проводилось в соответствии с принципами Базельской декларации и рекомендациями руководства ARRIVE [11]. В стереотаксическом аппарате производили трепанацию черепа от брегмы до лямбды и вскрывали твердую мозговую оболочку. Стеклообразные микроэлектроды с диаметром кончика 1-2 мкм, заполненные 2М NaCl, вводили в PAG согласно стереотаксическим координатам ($AP-4,92$; $L \pm 2,0$; $DV+5,7$ мм) для экстраклеточной регистрации спайковой активности одиночных нейронов. Осуществляли высокочастотную стимуляцию (ВЧС) RMG посредством прямоугольных толчков тока длительностью – 0,05 мс, амплитудой 0,12–0,18 мВ, силой тока 0,32 мА и частотой 100 Гц в течение 1 сек, согласно стереотаксическим координатам ($AP-11,6$; $L \pm 2,0$; $DV+10,3$ мм) (рис. 1). Операции осуществляли на наркотизированных животных (уретан 1,2 г/кг, в/б), зафиксированных в стереотаксическом аппарате. Также животные обездвигивались 1% дитилином (25 мг/кг, в/б) и переводились на искусственное дыхание. Активность проявлялась в виде тетанической депрессии (ТД) и тетанической потенциации (ТП) с последующей посттета-

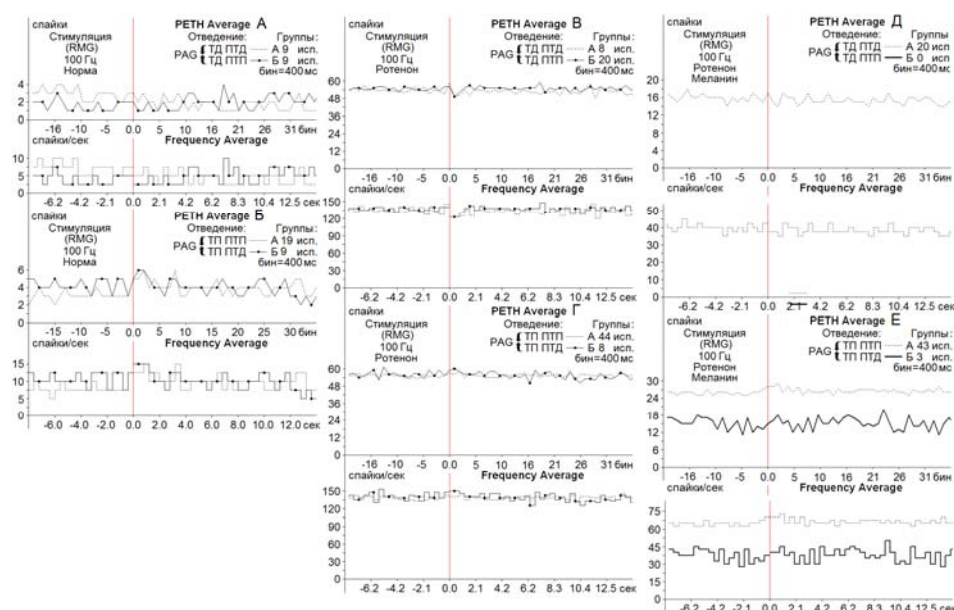


Рис. 1. Усредненные перистимульные (PETN Average) гистограммы и гистограммы частоты (Frequency Average) депрессорных, депрессорно-возбудительных (А, В, Д, группы А, Б) и возбудительных, возбудительно-депрессорных постстимульных проявлений активности нейронов PAG (Б, Г, Е, группы А, Б) при ВЧС (100 Гц, 1 сек) PAG в норме (А, Б), на модели БП (В, Г) и с протекцией меланином (Д, Е). Для групп указано количество испытаний (исп.)

нической потенциации (ПТП) и посттетанической депрессией (ПТД) различной латенции, выраженности и длительности. Проводили программный математический анализ одиночной спайковой активности 193 нейронов. Постстимульные проявления активности оценивали online регистрацией и программным математическим анализом, позволяющим селекцию спайков амплитудной дискриминацией с выводом «растеров» перистимульного спайкинга нейронов, построением гистограмм суммы и диаграмм усредненной частоты спайков (разработчик В.С. Каменецкий). Производили далее многоуровневую статистическую обработку в отдельности для пре- и постстимульного отрезков времени и периода ВЧС. Для избираемых сравниваемых групп спайкинга нейрональной активности, а также произвольно избранных испытаний в отдельном нейроне, строили суммированные и усредненные перистимульные (PETN Average) гистограммы и гистограммы частоты (Frequency Average) с вычислением средней частоты спайков. Анализ полученных данных производили по специально разработанному алгоритму, обеспечивающему достоверность перистимульных изменений межспайковых интервалов. Однородность двух независимых выборок контролировалась t-критерием Стьюдента. С целью повы-

шения статистической достоверности перистимульных изменений межспайковых интервалов использовали также двухвыборочный критерий Манна-Уитни Вилкоксона (Wilcoxon-Mann-Whitney test), в качестве непараметрического, оценивающего однородность независимых двух выборок. Так как число регистрируемых спайков было достаточно велико (до нескольких сотен спайков за 20 сек), использовалась разновидность указанного теста z-тест, определяющая его асимптотическую нормальность. Учет критических значений в сравнении с таковыми нормального распределения при уровнях значимости 0,05; 0,01 и 0,001 (для различных испытаний) показывает, что в большинстве случаев спайкинга нейрональной активности при ВЧС статистически значимое изменение достигало, как минимум, уровня 0,05.

Результаты и обсуждение

Производили экстраклеточную регистрацию спайковой активности одиночных нейронов PAG в норме (46 нейронов, $n=2$), на модели БП (80 нейронов, $n=2$) и с протекцией меланином (67 нейронов, $n=3$).

Посредством анализа на основе усредненного количества спайков (PETN), с пересчетом в межимпульсные интервалы и частоты в Гц (Frequency Average), были обнаружены следующие изменения нейрональной активности. В нейронах PAG в ответ на ВЧС RMG ТД в обеих последовательностях в норме определялась порядка 1,5- и 1,0-кратного снижения престимульной активности соответственно (рис. 1 А, группы А, Б). ТП, сопровождаемая ПТП и ПТД, выявлялась в пределах 1,2- и 1,2-кратного превышения престимульной активности (рис. 1 Б, группы А, Б). В нейронах PAG при ВЧС RMG ТД на модели БП определялась в пределах 1,20- и 1,13-кратного занижения престимульной активности в обеих последовательностях соответственно (рис. 1 В, группы А, Б), а ТП исчислялась порядка 1,15- и 1,21-кратного превышения престимульной активности в обеих последовательностях (рис. 1 Г, группы А, Б). В нейронах PAG на ВЧС RMG ТД в обеих последовательностях на модели БП в условиях воздействия меланина, достигала 1,13- и 0,00-кратного занижения престимульной активности, а тетаническая – 1,04- и 1,20-кратного превышения (рис. 1 Д, Е, группы А, Б). Иными словами, не выявлено особой разницы в относительной кратности постстимульных проявлений синаптической активности данным методом анализа экспериментальных результатов. Однако, учитывая искажение синаптической активности при высокой частоте импульсной активности следует повременить с окончательной оценкой результатов до измерений частоты пре- и постстимульной активности изученных нейронов, о чем речь будет идти позднее.

При оценке относительной степени выраженности вышеотмеченных депрессорных и возбуждательных эффектов, на примере диаграмм усредненной частоты спайков, выведенных на основе растеров пре- и постстимульных депрессорных и депрессорно-возбуждательных разнонаправленных проявлений спайковой активности нейронов в норме, на модели БП и в условиях протекции, с указанием средних цифровых значений в реальном времени 20 сек до и после стимуляции, включая время ВЧС, получены значения, представленные в виде дисковых диаграмм для наглядного представления степени выраженности, в том числе и в частотном отображении (в %) на рис. 4 (на основе рис. 2, 3), которые привели к следующему выводу. Значения ТД в депрессорной и депрессорно-возбуждательной последовательностях и уровни ТП в возбуждательной и возбуждительно-депрессорной последовательностях нейронов PAG на ВЧС RMG в норме достигали 1,33- и 1,66- кратного занижения и 1,87- и 1,36-кратного превышения (рис. 3 А-Г; 4 А-Г), в сравнении с престимульным уровнем активности соответственно. Как видно, указанные значения отличались незначительно, что свидетельствует о фактическом балансе депрессорных и возбуждательных постстимульных проявлений активности исследуемых нейронов. Значения ТД в обеих депрессорных последовательностях и уровни ТП в таковых возбуждательных нейронов PAG на ВЧС RMG на модели БП, в сравнении с престимульным уровнем активности, также не отличались достаточно (1,10- против 1,07- и 1,05- против 1,10-кратного) (рис. 2 Д-З; 4 А-Г), что свидетельствует об отсутствии превалирования возбуждательных постстимульных проявлений активности над депрессорными на этом уровне анализа. Наконец, в нейронах PAG на ВЧС RMG значения ТД в депрессорной и депрессорно-возбуждательной последовательности и уровни ТП в возбуждательной и возбуждительно-депрессорной последовательности, в сравнении с престимульным уровнем активности, на модели БП в условиях протекции меланином, исчислялись в пределах 1,10- и 0,00-кратного занижения и 1,11- и 1,12-кратного превышения престимульной активности (рис. 3 А-В; 4 А-Г).

Иными словами, в условиях протекции, как в депрессорной, так и в возбуждательной последовательности также не было выявлено существенных изменений, в сравнении с таковыми на модели БП без протекции.

Интересная картина была выявлена при анализе пре- и постстимульной частоты активности нейронов PAG на ВЧС RMG в указанных экспериментальных условиях. Престимульная частота активности, предшествующая депрессорным эффектам в норме и на модели БП, достигала кратных значений 10,65; 5,02 и 135,10; 133,54 соответственно, а предшествуемая возбуждательными последовательностями – 8,02; 12,18 и 134,24; 137,72 соответственно (рис. 2 А-З; 4 Д-З). Престимульная частота активности в нейронах PAG, предшествуемая депрессорными и возбуждательными последовательностями в условиях протекции меланином

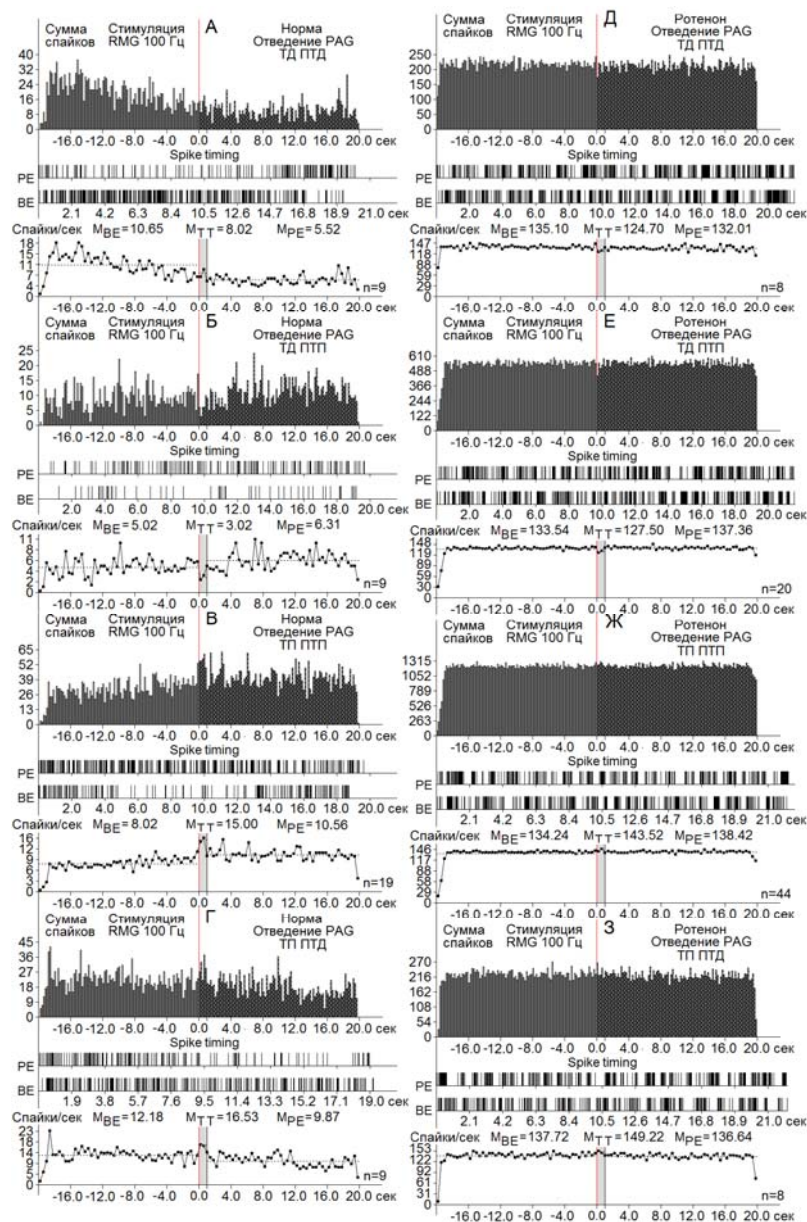


Рис. 2. А-Г – гистограммы суммы спайков пре- и постстимульных ТД проявлений активности ТД ПТД (А, Д), в сочетании с посттетаническими возбудительными – ТД ПТП (Б, Е), возбудительных – ТД ПТД (В, Ж), сопровождаемых депрессорными (Г, 3), в нейронах RMG, вызванных на ВЧС PAG в норме (А-Г), на модели БП (Д-3) и с протекцией в реальном времени 20 сек (до и после стимуляции). Растеры активности на А-Г – детальный анализ произвольно избранных одиночных нейронов из данной группы. Диаграммы частоты спайков, представленных в гистограммах, с усредненными значениями (М) для временных отрезков до (BE-before event), на время тетанизации (TT-time tetanization) и после стимуляции (PE-post event). Справа от диаграмм – количество испытаний (n)

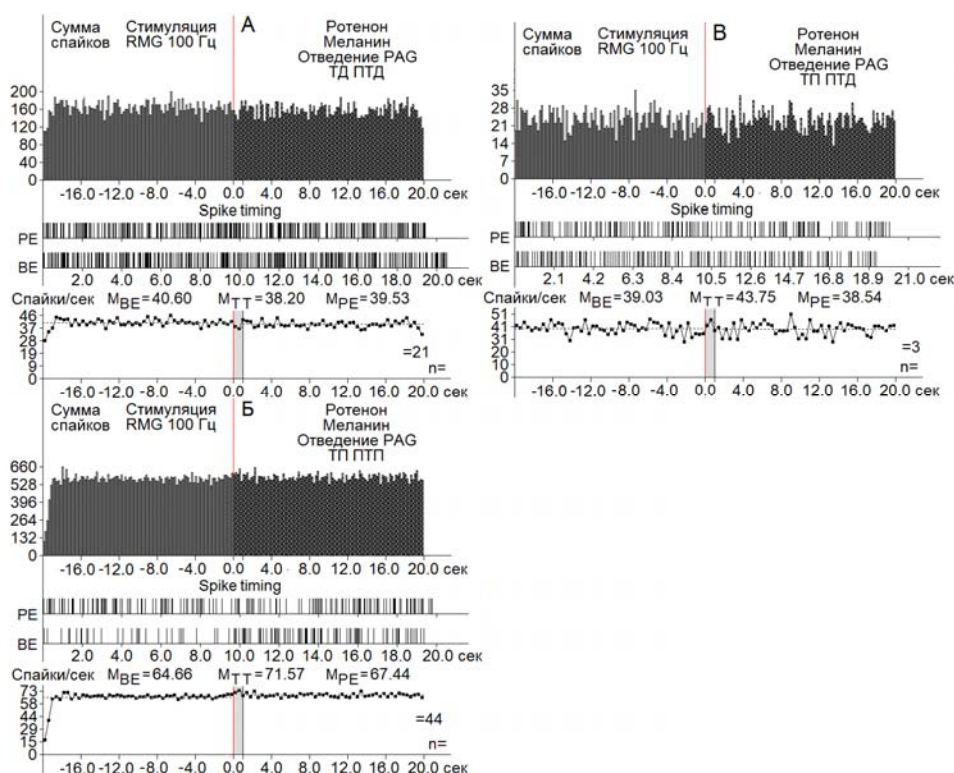


Рис. 3. А, Б – перистимульные гистограммы суммы спайков с диаграммой частоты спайков, с усредненными значениями, сконструированные на основе пре- и постстимульных тетанических депрессорных, в сочетании с депрессорными (А), возбуждательных, в сочетании с возбуждательными и депрессорными проявлениями (Б, В) спайковой активности одиночных нейронов PAG при ВЧС RMG на модели БП. Справа от диаграмм – количество испытаний (n)

исчислялась в пределах 40,60; 0,00 и 64,66; 39,03 соответственно, по сравнению с 10,65; 5,02 и 8,02; 12,18 в норме и 135,10; 133,54 и 134,24; 137,72 в патологии без протекции (рис. 2 А-З; 3 А-В; 4 Д-З). Иными словами, в патологии с протекцией престимульная частота активности, предшествуемая депрессорными постстимульными эффектами, понизилась (3,33-, 133,5-кратно соответственно), приблизившись к норме в депрессорной последовательности порядка 40,60 против 10,65 и 0,00 против 5,02. Престимульная частота, предшествуемая двумя возбуждательными эффектами, в условиях протекции, также претерпела значительное снижение (2,07- и 3,53-кратно соответственно), что, очевидно, свидетельствует в пользу протекции, более чем успешно справляемой с эксайто-токсичностью.

Что же касается постстимульной частоты активности нейронов PAG на ВЧС RMG, то в норме, будучи сопровождаемой депрессорными и возбуждательными постстимульными эффектами, она достигала 8,02; 3,02;

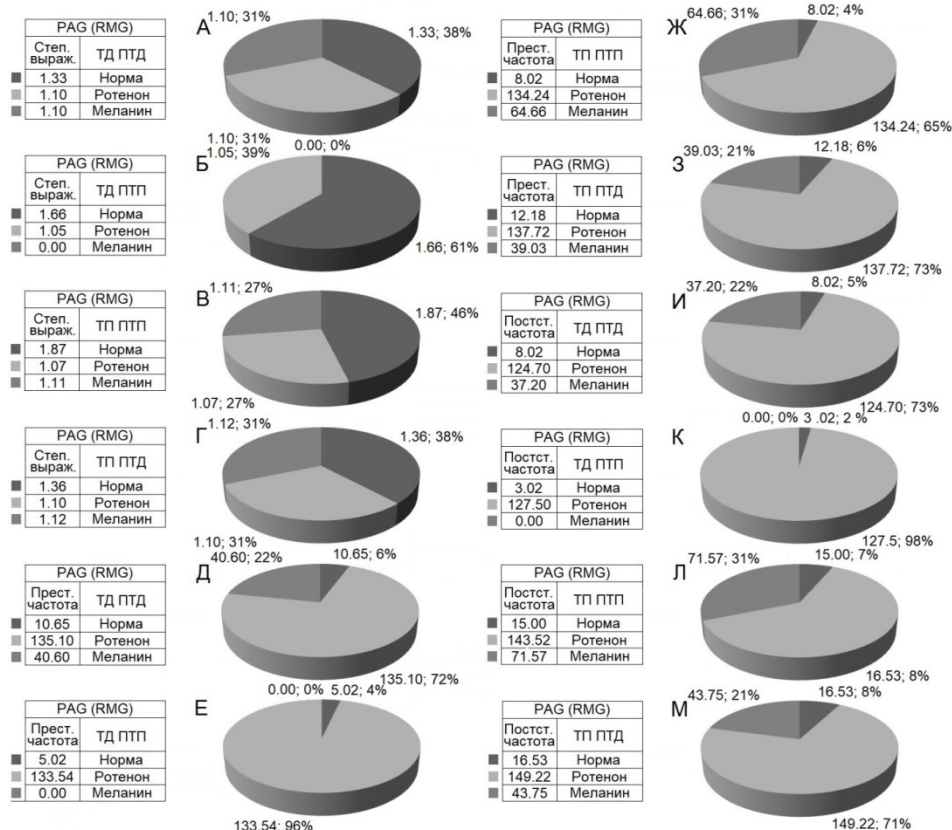


Рис. 4. А-М – процентное соотношение степени выраженности (по усредненной частоте А-Г), депрессорных (ТД ПТД), депрессорно-возбудительных (ТД ПТП), возбудительных (ТП ПТП) и возбудительно-депрессорных (ТП ПТД) постстимульных эффектов в одиночных нейронах RMG при ВЧС PAG, а также частоты престаимпульной (Д-З) и постстимульной (И-М) активности, предшествуемых и сопровождаемых указанными проявлениями постстимульной активации, в норме, на ротеноновой модели БП и в условиях протекции меланином. Обозначения: степ. выраж. – степень выраженности, прест. – престаимпульная, постст. – постстимульная

15,00 и 16,53, а на модели БП 124,70; 127,50; 143,52 и 149,22 (рис. 2 А-З; 4 И-М). Иными словами, постстимульная частота активности на модели БП, сопровождаемая депрессорными реакциями, превысила норму 15,55- и 42,22-кратно, и превысилась порядка 9,57- и 9,03-кратно, сопровождаемая возбудительными эффектами. Таким образом, имело место мощное повышение частоты постстимульной активности, свидетельствующее опять-таки, как и в случае престаимпульной частоты, о громадной эксайтотоксичности. Наконец, в условиях протекции, произошло резкое снижение депрессорной постстимульной частоты активности на модели БП (124,70 против 37,20 и 127,50 против 0,00), с приближением к норме (37,20 против

8,20 и 0,00 против 3,02, т.е. 4,53- и 3,02 -кратно), и резкое снижение таковой, сопровождаемой возбуждающими эффектами (71,57 против 143,52 и 43,75 против 149,22, т.е. 2,00- и 3,41-кратно), с приближением к норме (15,00 и 16,53), что свидетельствует об успешном протекторном эффекте меланина (рис. 2; 3; 4 И-М).

Таким образом, на модели БП выявлена мощная эксайтотоксичность, вследствие сверхактивации NMDA и AMPA глутаматных рецепторов [13], сопровождаемая рядом отрицательных последствий в виде нарушения кальциевой буферизации, генерации свободных радикалов, активации митохондриальной проницаемости [8], что указывает на глубокое нейродегенеративное поражение важной антиноцицептивной структуры RMG при БП, содействующее возникновению стойкой хронической боли. Очевидна необходимость углубления депрессорных эффектов и снижения чрезмерных возбуждающих [1].

Поступила 08.07.22

Մինապտիկ պրոցեսները ուղեղի պերիակվեդուկտալ մոխրագույն նյութում՝ կարի մեծ կորիզի ակտիվացման ժամանակ Պարկինսոնի հիվանդության մոդելում՝ մելանինի պաշտպանության ներքո

Լ.Ժ. Թադևոսյան

Անցկացվել են էլեկտրաֆիզիոլոգիական հետազոտություններ Periaqueductal gray matter-ի (PAG) 193 եզակի նեյրոնների ակտիվության գրանցմամբ, Raphe magnus neurons-ի (RMg) բարձր հաճախականությամբ ստիմուլյացիայի դեպքում 5 Ալբինո գծի առնետների (250±30գ) վրա: Որոնցից, ինտակտ (n=2) Պարկինսոնի հիվանդության ռոտենոնային մոդելում, ռոտենոնի ունիլատերոս ներարկմամբ և 4 շաբաթ մինչև փորձը պահպանված: Ինչպես նաև մելանինի պաշտպանության ներքո, 14 ներարկում օրումեջ (n=3): RMg-ի բարձր հաճախականությամբ ստիմուլյացիայի դեպքում PAG նեյրոններում Պարկինսոնի հիվանդության մոդելի վրա և մելանինի պաշտպանության ներքո, նորմալի համեմատությամբ գրգռիչի դեպրեսոր տիտանիկ էֆեկտների ցուցանիշների համեմատության դեպքում զգալի տարբերություն չի նկատվել: Նյարդադեգեներացիային հաջորդող էքսայթոքսիկության առկայության համար հիմք է հանդիսացել նախա- և հետստիմուլային հաճախականության ակտիվացման հետագա մանրամասն վերլուծությունը: Որոնց նախորդում և ուղեկցում են գրգռիչ և դեպրեսոր հետստիմուլային տիտանիկ էֆեկտները: RMg-ի բարձր հաճախականությամբ ստիմուլյացիայի դեպքում PAG նեյրոնների հաճախականության ակտիվացման նախաստիմուլային վերլուծությունը, որին նախորդել են դեպրեսոր և գրգռիչ հետստիտանիկ ռեակցիաները, Պարկինսոնի հիվանդության մոդելում և մելանինի պաշտպանության ներքո,

բերել է հետևյալ եզրակացության՝ 3,33-, 133,54- և 2,07-, 3,53-անգամյա նվազում, համեմատած Պարկինսոնի հիվանդության մոդելում առանց մելանինի պաշտպանության, որը մոտեցել է նորմային (40,60-ը 10,65-ի հակառակ և 0,00-ն 5,02-ի համեմատ): Մելանինի պաշտպանության ներքո PAG նեյրոնների հաճախականության հետստիմուլային ակտիվացումը համեմատած նույնի հետ, առանց մելանինով պաշտպանության և ուղեկցվող դեպրեսոր տիտանիկ էֆեկտներով՝ հայտնվել է 5,42- և 7,84-անգամ նվազած: Իսկ հաճախականության հետստիմուլային ակտիվացումը, որն ուղեկցվում է գրգռիչ հետստիմուլային հաջորդականությամբ, հասել է 3,16-անգամյա նվազման, նորմային հասնելու միտումով: Վերը նշվածը, ընդհանուր առմամբ, վկայում է էքսայթոթոքսիկությունը հակազդող ավելի քան հաջողված լինելուն: Իսկ էքսայթոթոքսիկությունը, ինչպես հայտնի է, հանգեցնում է նեյրոնների մահվան:

The Synaptic Processes in Periaqueductal Gray Matter under Raphe Magnus Nucleus Activation on the Model of Parkinson's Disease in Condition of Protection by Melanin

L. J. Tadevosyan

The electrophysiological investigation with recording 193 single neurons of Periaqueductal gray matter (PAG) at high frequency stimulation (HFS) of Raphe magnus (RMG) on 7 Albino rats (250 ± 30 g.): intact ($n=2$) on the rotenone model of Parkinson's disease (PD), induced by unilateral administration of rotenone and sustained for 4 weeks before the experience. As well as 14 injections ($n=3$), under melanin protection, has been conducted every other day. In neurons of PAG at HFS of RMG, on the model of PD and in condition of action of melanin, in comparison with the norm, only at the level of taking into account the multiplicity of changes of comparative indicators of poststimulus manifestations of excitatory and depressor tetanic effects no particular difference was found. The basis for the assertion of excitotoxicity accompanying neurodegeneration was follow-up detailed analysis of pre- and poststimulus frequency of activation, preceded and accompanied by excitatory and depressor poststimulus tetanic effects. Analysis of the prestimulus frequency of activation of PAG neurons at RMG HFS, preceded by depressor and excitatory post-tetanic reactions on PD models with melanin protection, led to the conclusion that 3.33-, 133.54- and 2.07-, 3.53-multiple of its reduction, in comparison with the PD model without protection, with approximation to the norm (40,60 against 10,65 and 0,00 against 5,02). Poststimulus frequency of activation of PAG neurons in condition of protection, compared to one without it, accompanied by depressor tetanic effects turned out to be 5.42- and 7.84-fold reduced, and post-stimulus activation frequency, accompanied by an excitatory post-stimulus sequence, a 3.16-fold decrease reached, with a tendency to approach the norm. Noted, in general, indicates more than successful opposition to excitotoxicity, inevitably leading to the death of neurons.

Литература

1. Саркисян Дж.С., Погосян М.В., Даниелян М.А. и др. Назначение депрессорных синаптических процессов в условиях специфической нейродегенеративной патологии и протекции. LAP LAMBERT Academic Publishing RU. 2018.
2. Back FP., Carobrez AP. Periaqueductal gray glutamatergic, cannabinoid and vanilloid receptor interplay in defensive behavior and aversive memory formation. *Neuropharmacology*, 2018, 135: 399-411.
3. Baptista-de-Souza D., Pelarin V., Canto-de-Souza L., Nunes-de-Souza RL., Canto-de-Souza A. monoaminergic pain modulation: bidirectional control and clinical relevance. *Neurology*, 2008, 71 (3): 217-21.
4. Benarroch E. E. Descending pain control. *Joint Bone Spine*, 2006, 73(1): 10-16.
5. Bourbia N., Pertovaara A. Involvement of the periaqueductal gray in the descending antinociceptive effect induced by the central nucleus of amygdala. *Physiol. Res.*, 2018, 67(4): 647-655.
6. Calvino B., Grilo RM. Central Interplay between 5-HT_{2C} and 5-HT_{1A} receptors in the dorsal periaqueductal gray in the modulation of fear-induced antinociception in mice. *Neuropharmacology*, 2018, 140: 100-106.
7. de Oliveira R., de Oliveira RC., Falconi-Sobrinho LL., da Silva Soares R., Coimbra NC. 5-Hydroxytryptamine_{2A/2C} receptors of nucleus raphe magnus and gigantocellularis/paragigantocellularis pars α reticular nuclei modulate the unconditioned fear-induced antinociception evoked by electrical stimulation of deep layers of the superior colliculus and dorsal periaqueductal grey matter. *Behav. Brain Res.*, 2017, 316: 294-304.
8. Dong Xiao-xia, Wang Yan, Qin Zheng-hong. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacologica Sinica.*, 2009, 30: 379-387.
9. Gebhart G. F. Descending modulation of pain. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2004, 27: 729-737.
10. Hornung J.-P., Jean-Pierre Hornung. *The Human Nervous System* (Third Edition), 2012.
11. Kilkenny C., Browne W., Cuthill I. C., Emerson M., Altman D. G. Animal research: Reporting in vivo experiments: The ARRIVE guidelines 06 July 2010.
12. Kuraishi Y., Fukui K., Shiomi H. et al. Microinjection of opioids into the nucleus reticularis gigantocellularis of the rat: analgesia and increase in the normetanephrine level in the spinal cord. *Biochem. Pharmacol.*, 1978, 27: 2756-2758.
13. Matthew R. H., Heather L. S., Peter R. D. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *NCI*, 2004, 45 (5): 583-595.
14. McGaraughty S., Farr DA., Heinricher MM. Lesions of the periaqueductal gray disrupt input to the rostral ventromedial medulla following microinjections of morphine into the medial or basolateral nuclei of the amygdala. *Brain Res.*, 2004, 1009(1-2): 223-7.
15. Menant O., Andersson F., Zelena D., Chaillou E. The benefits of magnetic resonance imaging methods to extend the knowledge of the anatomical organisation of the periaqueductal gray in mammals. *J. Chem. Neuroanat.*, 2016, 77: 110-120.

16. *Millan M. J.* Descending control of pain. *Prog. Neurobiol.*, 2002, 66: 355-474.
17. *Miriam M., Paramvir S.* *Neuroanatomy*, Periaqueductal Gray. Last Update, 2020.
18. *Paxinos G., Watson C.* The rat brain in stereotaxic coordinates. Elsevier, Academic Press, 5th ed., 2005, p. 367.
19. *Ramiro-González M., Fernández-de-las-Peñas C.* Pain in Parkinson's disease: A review of the literature. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2013. 19(Issue 3): 285-294.
20. *Roizen MF., Newfield P., Eger EI., Hosobuchi Y., Adams JE., Lamb S.* Reduced anesthetic requirement after electrical stimulation of periaqueductal gray matter. *Anesthesiology*, 1985. 62(2): 120-123.
21. *Scherder E., Wolters E., Polman C. et al.* Pain in Parkinson's disease and multiple sclerosis: its relation to the medial and lateral pain systems. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2005, 29: 1047-1105.
22. *Stezhka V. V., Lovick T. A.* Projections from dorsal raphe nucleus to the periaqueductal grey matter: studies in slices of rat midbrain maintained in vitro. *Neurosci Lett.*, 1997, 230(1): 57-60.

УДК 57.084.1

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.1-100

Влияние ганглиозидсодержащего препарата на развитие окислительного стресса в головном и спинном мозге крыс при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите**Г.С. Казарян, А.В. Зангинян, Л.М. Овсепян***Институт молекулярной биологии НАН РА
0014, Ереван, ул. Асратяна, 7**Ключевые слова:* ганглиозиды, кронассиал, окислительный стресс, экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит

Заболевания, одним из основных проявлений которых – разрушение миелина, являются наиболее актуальной проблемой клинической медицины. Наиболее распространенное заболевание из всей группы болезней миелина – рассеянный склероз (РС). Экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (ЭАЭ) у крыс является экспериментальной моделью рассеянного склероза человека [6,13]. По распространенности среди неврологических заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) РС занимает четвертое место после острых нарушений мозгового кровообращения, эпилепсии и паркинсонизма. Обычно заболевание начинается в молодом возрасте и практически неизбежно ведет к инвалидизации.

В основе патогенеза лежит воспалительный процесс, прогрессирующая демиелинизация и повреждение аксонов. Заболевание характеризуется развитием многочисленных склеротических очагов преимущественно в белом веществе головного и спинного мозга, а также значительными функциональными нарушениями. Основным диагностическим признаком РС является появление бляшек демиелинизации в головном и спинном мозге на различных стадиях развития заболевания.

Клиническими проявлениями РС являются нарушения в двигательной, координаторной, чувствительной сферах, расстройства зрения, а также изменения интеллекта.

Основным иммунологическим феноменом при этом заболевании является Т-клеточный иммунный ответ на основной белок миелина. Активированные Т-клетки, сенсibilизированные антигенами миелина, проникают в мозг и инициируют местный воспалительный процесс [9,10].

В последние годы появляется все больше данных, свидетельствующих о существенной патогенетической роли окислительного стресса в

повреждении клеток миелина, обусловленных иммунным воспалением [15].

Исходя из этого, особую значимость приобретает применение препаратов, уменьшающих развитие окислительного стресса.

Из литературных данных известно, что ганглиозиды (ГЗ) обладают способностью снижать интенсивность окислительного стресса в клетках [11]. Имеются данные о применении ГЗ при церебральной ишемии, инсульте [12]. ГЗ являются обязательным структурным компонентом всех эукариотических клеток, являясь маркерными липидами мембран нейронов и глиальных клеток, особенно в синаптических участках, одним из основных компонентов нейрональных рецепторов. Они принимают участие во многих физиологических процессах (иммунный ответ, передача нейрональной информации, регуляция сосудистого тонуса, гемостаз, воспаление, апоптоз), происходящих в организме животных и человека. В качестве вторичных посредников они передают внутрь клетки различные внешние сигналы, а также являются межклеточными медиаторами [14].

Целью работы явилось изучение влияния ГЗ на развитие свободнорадикального окисления липидов, окислительной модификации белков в головном и спинном мозге крыс при экспериментально вызванном аллергическом энцефаломиелите. В качестве лечебного средства нами использован препарат кронассиал (cronassial), в структуру которого входит моно-, ди-, триссиал ганглиозиды.

Материал и методы

Исследование проводили на 30 беспородных белых крысах массой 180–200 г. При проведении эксперимента руководствовались правилами проведения работ, согласно Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей.

ЭАЭ у крыс является экспериментальной моделью рассеянного склероза человека. ЭАЭ индуцировали иммунизацией 50 мкл эмульсии (гомогенат бычьего спинного мозга+ полный адъювант Фрейнда (ПАФ) в соотношении 1:2) в подушечки задних лап крыс [13]. Показателем развития рассеянного склероза были слабость и потеря тонуса хвоста, неуклюжая походка, а также паралич задних конечностей.

Крысы были разделены на группы: I – контрольная группа; II группа – с моделированным аутоиммунным энцефаломиелитом и III группа – с применением препарата кронассиал.

Кронассиал – нейротрофикатор, состоящий из ганглиозидов четырех групп: GM1 (21%), GD1a (40%), GD1b (16%), GT1b (19%)

Для биохимических исследований использовали головной и спинной мозг экспериментальных белых крыс. Животных с ЭАЭ декапитировали

на 21-е сутки в период развития характерных признаков заболевания. Лечение начинали с 22 суток и проводили в течение 20 дней.

Об активности ПОЛ судили по содержанию гидроперекисей (ГП) и малонового диальдегида (МДА) [2]. Содержание диеновых и триеновых конъюгатов, оснований Шиффа регистрировали по методике Дерюгиной А.В. [4]. Уровень окислительной модификации белков в гомогенате головного мозга оценивали по содержанию карбонильных производных аминокислот в белках. Метод основан на том, что конечные продукты свободнорадикального окисления белков могут количественно реагировать с 2,4-динитрофенилгидразином с образованием 2,4-динитрофенилгидразонов. Карбонильные производные динитрофенилгидразонов после растворения белкового осадка в 8 М мочеvine при 37°C регистрировали при различных длинах волн: 356 нм – алифатические кетондинитрофенилгидразоны (КДНФГ) нейтрального характера; 370 нм – алифатические альдегиддинитрофенилгидразоны (АДНФГ) нейтрального характера; 430 нм – алифатические КДНФГ основного характера; 535 нм – алифатические АДНФГ основного характера [5].

Статистическая обработка материала. При оценке полученных результатов проводилась статистическая обработка материала общепринятыми методами вариационной статистики. Для характеристики вариационного ряда были использованы статистические показатели: средняя арифметическая, среднее квадратичное отклонение, ошибка средней арифметической. Математическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы “SigmaPlot 11.0” и специальных руководств по медицинской и биологической статистике.

Результаты и обсуждение

Основным параметром оценки свободнорадикального окисления является изучение продуктов распада липидов, в результате чего образуются диеновые, триеновые конъюгаты, гидроперекиси, основания Шиффа, малоновый диальдегид.

В гомогенатах головного и спинного мозга контрольных крыс нами обнаружен определенный уровень содержания свободнорадикальных реакций.

Как показали результаты исследования, моделированный аутоиммунный энцефаломиелит приводит к увеличению содержания как начальных (диеновых, триеновых конъюгатов, гидроперекисей), так и конечных (оснований Шиффа, малонового диальдегида) на 22-й день развития заболевания в головном и спинном мозге (рис.1- 6).

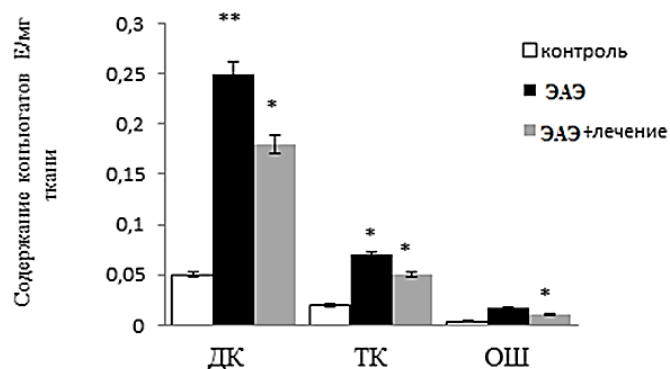


Рис.1. Содержание диеновых , триеновых конъюгатов и оснований Шиффа в нейтральных липидах общего гомогената головного мозга в норме, при аутоиммунном энцефаломиелите и при лечении (n= 30), * $p \leq 0,001$, ** $p \leq 0,5$, *** $p \leq 0,01$

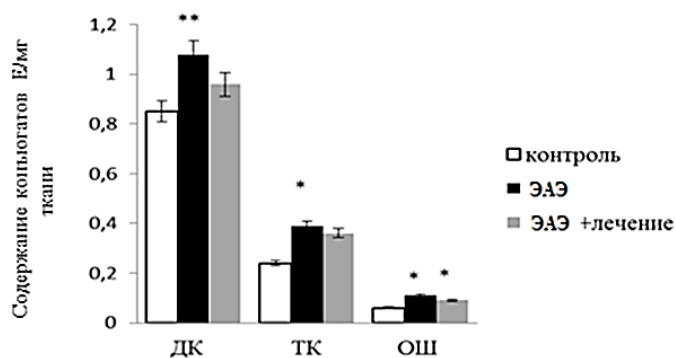


Рис.2. Содержание диеновых, триеновых конъюгатов и оснований Шиффа в фосфолипидах общего гомогената головного мозга в норме, при аутоиммунном энцефаломиелите и при лечении (n= 30), * $p \leq 0,001$, ** $p \leq 0,5$, *** $p \leq 0,01$

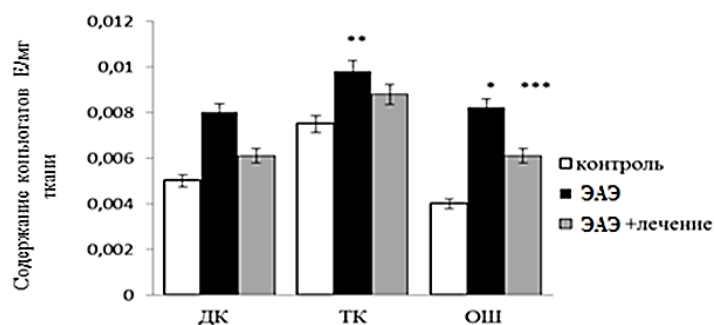


Рис.3. Содержание диеновых , триеновых конъюгатов и оснований Шиффа в нейтральных липидах общего гомогената спинного мозга в норме, при аутоиммунном энцефаломиелите и при лечении (n= 30), * $p \leq 0,001$, ** $p \leq 0,5$, *** $p \leq 0,01$

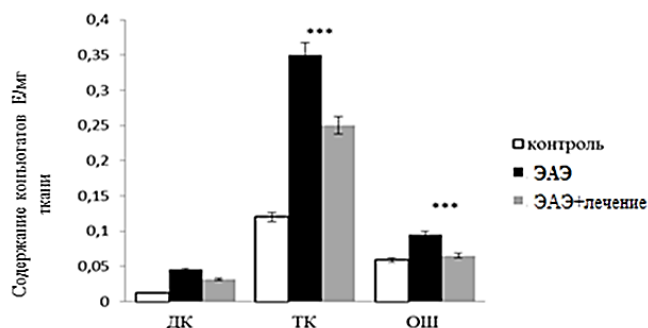


Рис.4. Содержание диеновых, триеновых конъюгатов и оснований Шиффа в фосфолипидах общего гомогената спинного мозга в норме, при аутоиммунном энцефаломиелите и при лечении (n= 30), * $p \leq 0,001$, ** $p \leq 0,5$, *** $p \leq 0,01$

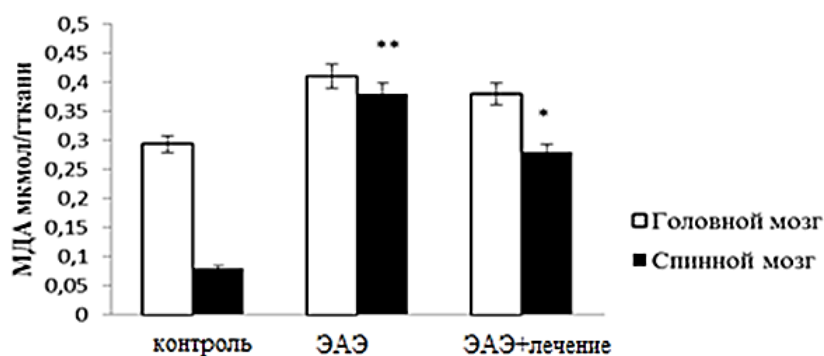


Рис. 5. Содержание малонового диальдегида(МДА) в гомогенате головного и спинного мозга в норме, при аутоиммунном энцефаломиелите и при лечении (n= 30), * $p \leq 0,001$, ** $p \leq 0,01$

Основным отличием миелина от других мембран является большое содержание в нем липидов, в основном гликофинголипидов. На долю липидов приходится приблизительно 70-75 % от сухой массы белого вещества ЦНС млекопитающих; в миелине спинного мозга соотношение липиды / белки выше. Высокое содержание в головном мозге липидов и уникальность их структуры определяют характер развития в них процесса ПОЛ, вызывая нарушение липидного состава в них, что приводит к деструкции мембран, инаktivации мембраносвязанных ферментов, а также к изменению проницаемости.

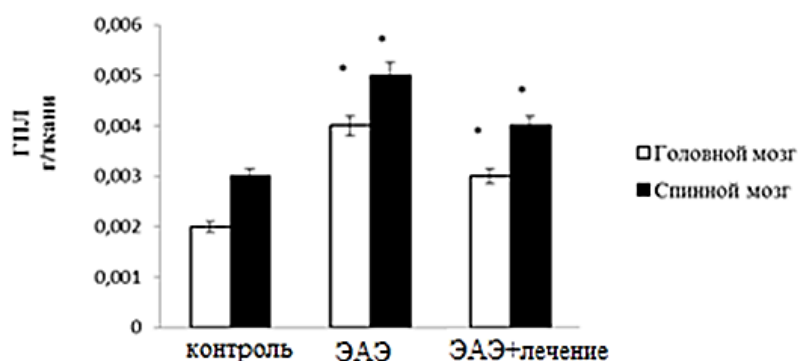


Рис.6. Содержание гидроперекиси липидов (ГПЛ) в гомогенате головного и спинного мозга в норме, при аутоиммунном энцефаломиелите и при лечении (n= 30), *p≤0,001

Липидный слой клеточных и внутриклеточных мембран выполняет две основные функции – барьерную и матричную (структурную). Повреждение барьера приводит к нарушению регуляции внутриклеточных процессов и тяжелым расстройствам клеточных функций. От свойств липидной фазы мембран, таких как вязкость, поверхностный заряд, полярность, зависит работа мембранных ферментов и рецепторов. Таким образом, обнаруженная нами активация процессов ПОЛ рассматривается как ключевые звенья повреждения мембран нейронов, миелина при РС. Нами выявлено, что применение кронассиала приводит к достоверному снижению в головном и спинном мозге животных с ЭАЭ как начальных, так и конечных продуктов ПОЛ (рис. 1-6).

Из литературных данных известно, что ГЗ *in vivo* обладают уникальными свойствами: при введении в организм они относительно длительное время сохраняются в кровяном русле, лишены токсичности, в небольших количествах проникают через гематоэнцефалический барьер и активно встраиваются в нейрональные мембраны. Они способствуют репарации поврежденных аксонов, обладают выраженными терапевтическими эффектами при травмах головного мозга [7].

Известно, что ГЗ обладают способностью к сильному взаимодействию с Ca^{++} , что позволяет им поддерживать постоянную концентрацию свободного Ca^{++} у пресинаптической мембраны, обеспечивая функциональную активность нервной клетки, участвуя в процессах ионного транспорта [1,14]. Изменения внутриклеточной концентрации кальция играют ключевую роль в запуске и регуляции общих и специализированных клеточных функций, таких как пролиферация, рост, экспрессия генов, иммунный ответ, синаптическая пластичность, а также контроль метаболизма и гибель клеток. Нами предполагается, что одним из положительных эффектов препарата кронассиал может быть влияние на нормализацию кальциевого обмена. АФК вызывают окислительную моди-

фикацию белков (рис.7,8), в результате чего усугубляются мембранные повреждения.

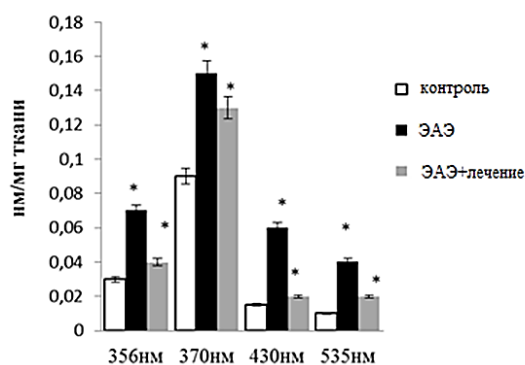


Рис. 7. Содержание карбонильных производных динитрофенилгидразонов в гомогенате головного мозга в норме, при аутоиммунном энцефаломиелите и при лечении, * $p \leq 0,001$,

356 нм – алифатические КДНФГ нейтрального характера;
 370 нм – алифатические АДНФГ нейтрального характера;
 430 нм – алифатические КДНФГ основного характера;
 535 нм – алифатические АДНФГ основного характера

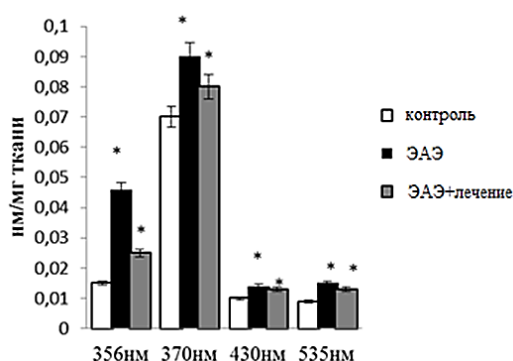


Рис.8. Содержание карбонильных производных динитрофенилгидразонов в гомогенате спинного мозга в норме, при аутоиммунном энцефаломиелите и при лечении, * $p \leq 0,001$,

356 нм – алифатические КДНФГ нейтрального характера;
 370 нм – алифатические АДНФГ нейтрального характера;
 430 нм – алифатические КДНФГ основного характера;
 535 нм – алифатические АДНФГ основного характера

Анализ полученных нами данных показал, что у крыс с моделированным аутоиммунным энцефаломиелитом уровень карбонильных групп белков в головном мозге значительно выше, чем в группе контрольных. Это свидетельствует о возрастании окислительного повреждения белков

при ЭАЭ. При действии АФК происходит нарушение нативной конформации белков с образованием крупных белковых агрегатов или фрагментации белковой молекулы. Гидроксильный радикал чаще всего вызывает агрегацию белков, а в комбинации с супероксиданионом – фрагментацию с образованием низкомолекулярных фрагментов.

Фактически, все аминокислотные остатки белков способны к окислению, что приводит к изменению функций. Окислению подвергаются сульфо- и амингидроксильные группы аминокислот, следствием чего является образование поперечных сшивок между белками или между белком и другой молекулой, содержащей NH_2 -группу.

Из литературных данных известно, что окислительная модификация рассматривается как один из ранних маркеров окислительного стресса. Характер окислительной модификации белка зависит от типа АФК. Так радикал $\text{OH}^\cdot$ чаще всего вызывает агрегацию белков, а в комбинации с O_2^- – фрагментацию. В первом случае образуются ковалентносвязанные белковые агрегаты в виде высокомолекулярных форм – димеров, тримеров и даже тетрамеров. Окисленные белки могут быть причиной процесса демиелинизации, приводящей к каскаду патологических процессов развивающихся при РС. Повышение свободнорадикальных продуктов липидов и белков в клетке приводит к нарушению функционирования и других субклеточных компонентов клетки, таких как ядра и митохондрии.

Повышение окислительных процессов в белках и липидах, может быть причиной патологических изменений в миелине, приводящих к нарушению нормального проведения нервного импульса, нарушению рецепторных, медиаторных систем, результатом чего являются процессы демиелинизации. Введение кронассиала приводило к частичной нормализации окислительных процессов белков. Механизм протекторного действия кронассиала может быть объяснен его действием на активность Na/K -АТФазы в нервных клетках и синапсосамах мозга. Из литературных данных известно, что нейропротекторное действие ганглиозидов может быть обусловлено их способностью предотвращать инактивацию Na/K -АТФазы и увеличением входа Ca^{2+} в нервные клетки [7]. Разрушение миелина считается универсальным механизмом реакции на повреждение. В случае прогрессирования демиелинизации и при поражении 40-60% всех миелиновых оболочек развиваются различные неврологические синдромы, совокупность которых обобщается термином демиелинизирующие заболевания [9]. Мы предполагаем, что одной из наиболее вероятной причиной повреждения миелина может быть повышенное образование продуктов окислительного стресса – перекисей, гидроперекисей, окисленных белков, приводящих к дисфункции митохондрий, дефициту энергии, необходимой для нормального протекания клеточных процессов. Из литературных данных известно об антиоксидантных свойствах ганглиозидов, способных ингибировать образования активных форм кислорода [3].

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о нейро-протекторном и антиоксидантном воздействии препарата кронассиал при введении животным с аутоиммунным энцефаломиелитом.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке МОНК РА в рамках научного проекта № 21Т-1F310

Поступила 04.11.22

Փորձարարական աուտոիմուն էնցեֆալոմիելիտով առնետների ուղեղում և ողնուղեղում օքսիդային սթրեսի զարգացման ժամանակ զանգվիոզիդ պարունակող դեղամիջոցի ազդեցության ուսումնասիրություն

Գ.Ս.Ղազարյան, Հ.Վ. Զանգինյան, Լ.Մ.Հովսեփյան

Բազմակի սկզբնաղբ միելինային հիվանդությունների ամբողջ խմբում ամենատարածվածն է: Սովորաբար այն սկսվում է երիտասարդ տարիքից և գրեթե անխուսափելիորեն հանգեցնում է հաշմանդամության: Մարդու բազմակի սկզբնաղբի մոդել է առնետների փորձարարական աուտոիմուն էնցեֆալոմիելիտը: Վերջին տարիներին առկա են բազմաթիվ տվյալներ, որոնք ցույց են տալիս օքսիդատիվ սթրեսի զգալի պաթոգենետիկ դերը իմունային բորբոքման հետևանքով առաջացած միելինային բջիջների վնասման մեջ: Դրա հիման վրա առանձնահատուկ նշանակություն ունի դեղամիջոցների օգտագործումը, որոնք նվազեցնում են օքսիդատիվ սթրեսի զարգացումը:

Աշխատանքի նպատակն է ուսումնասիրել զանգվիոզիդ պարունակող պրեպարատի ազդեցությունը լիպիդների ազատռադիկալային օքսիդացման, ուղեղի և ողնուղեղի սպիտակուցների օքսիդատիվ ձևափոխման զարգացման վրա մոդելավորված առնետների մոտ: Որպես թերապևտիկ միջոց՝ մենք օգտագործել ենք քրոնասիալ դեղամիջոցը, որի կառուցվածքը ներառում է մոնո-դի-տրի-սիալզանգվիոզիդներ: Ստացված տվյալները բացահայտում են հետազոտվող քրոնասիալ դեղամիջոցի հակաօքսիդիչ և նյարդապաշտպանիչ ազդեցությունն աուտոիմուն էնցեֆալոմիելիտ ունեցող կենդանիների վրա:

Study of the Effect of a Ganglioside-Containing Drug on the Development of Oxidative Stress in the Brain and Spinal Cord in Rats with Experimental Autoimmune Encephalomyelitis

G. S. Ghazaryan, H. V. Zanginyan, L. M. Hovsepyan

The most common disease of the entire group of myelin diseases is multiple sclerosis. Usually the disease begins at a young age and almost inevitably leads to disability. Experimental autoimmune encephalomyelitis in rats is an experimental model of human multiple sclerosis. In recent years, more and more data have appeared

indicating a significant pathogenetic role of oxidative stress in damage to myelin cells caused by immune inflammation. Based on this, the use of drugs that reduce the development of oxidative stress is of particular importance.

The aim of the work was to study the effect of ganglioside-containing drugs on the development of free radical lipid oxidation, protein oxidative modification in the brain and spinal cord in rats with experimentally induced allergic encephalitis. As a therapeutic agent, we used the drug Cronassial, the structure of which includes mono-di-tri-sialgangliosides. The data obtained indicate the neuroprotective and antioxidative effect of Cronassial when administered to animals with autoimmune encephalitis.

Литература

1. Аврова Н.Ф. Ганглиозиды мозга и их функции как природных адаптогенов. Рос. физиол. журнал, 2020, т.106, 5, с. 563–583. DOI: 10.31857/S086981392005002
2. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. СПб., 2000.
3. Власова Ю.А. Защитный и антиоксидантный эффект ганглиозидов. Сб. научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине». Под ред. А.В. Силина, Л.Б. Гайковой, 2020.
4. Дерюгина А.В., Корягин А.С., Копылова С.В., Таламанова М.Н. Методы изучения стрессовых и адаптационных реакций организма по показателям системы крови. Нижний Новгород, 2010.
5. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Поротов И.Г. Окислительная модификация белка сыворотки крови человека, метод ее определения. Вopr. мед. химии, 1995, т.41, 1, с. 24–26.
6. Захарова М.Н., Абрамова А.А. и др. Рассеянный склероз: вопросы диагностики и лечения. М., 2018.
7. Захарова И.О., Баюнова Л.В., Зорина И.И., Шпаков А.О., Аврова Н.Ф. Инсулин и ганглиозиды мозга предотвращают нарушения метаболизма, вызванные активацией свободнорадикальных реакций при двухсосудистой ишемии переднего мозга крыс и реперфузии. Рос. физиол. журнал, 2022, т.108, 2, с. 262–278. DOI: 10.31857/S086981392202011X
8. Пирадов М.А. Аутоиммунные заболевания нервной системы: состояние проблемы и перспективы. Вестник Российской академии мед. наук. 2015, т.70, 2, с.183-187. DOI: 10.15690/vramn.v70i2.1311
9. Cotsapas C. Multiple sclerosis / Cotsapas C., Mitrovic M., Hafler D. Handbook of Clinical Neurology, Elsevier, 2018, vol. 148, pp. 723-730. DOI: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00046-6.
10. Hermetter C. Systematic review: syndromes, early diagnosis, and treatment in autoimmune encephalitis / Hermetter C., Fazekas F., Hochmeister S. Frontiers in neurology, 2018, vol. 9, pp. 706. doi: 10.3389/fneur.2018.00706.
11. Korotkov S. M., Sokolova T. V., Avrova N. F. Gangliosides GM1 and GD1a normalize respiratory rates of rat brain mitochondria reduced by tert-butyl hydroperoxide. J. Evol. Biochem. Physiol., 2017, 53(3): 200-207.

12. *Li. L., Tian J., Long M. K., Chen Y., Lu J., Zhou C., Wang T.* Protection against experimental stroke by ganglioside GM1 is associated with the inhibition of autophagy. *PLoS One.* 11(1): e0144219. 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0144219
13. *Pachner A. R.* Experimental models of multiple sclerosis. *Curr. Opin. Neurol.*, 24, 291-299 (2011). DOI: 10.1097/WCO.0b013e328346c226
14. *Sipione S., Monyror J., Galleguillos D., Steinberg N., Kadam V.* Gangliosides in the Brain: Physiology, Pathophysiology and Therapeutic Applications. *Neurosci.*, 06 October 2020, DOI: 10.3389/fnins.2020.572965.
15. *Solleiro-Villavicencio H., Rivas-Arancibia S.* Effect of Chronic Oxidative Stress on Neuroinflammatory Response Mediated by CD4⁺T Cells in Neurodegenerative Diseases *Cell. Neurosci.*, 27 April 2018, Sec.Non-Neuronal Cells DOI: 10.3389/fncel.2018.00114.

Биологическая оценка свойств Fe-содержащих комплексов

А.Г. Карапетян¹, А.М. Даллакян¹, Ж.Г. Петросян¹,
В.С. Григорян^{1,2}, И. В. Корольков³, А. В. Зиберт³

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

²Биотехнологическая лаборатория "Фолдинг",

³Институт ядерной физики
050032, Казахстан, Алматы, ул. Ибрагимова, 1

Ключевые слова: токсичность, пролиферативная активность, хромосомные аберрации, плоидность клеток, количество эритроцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина

Целью токсикологических исследований веществ является установление характера и выраженности их повреждающего действия на организм экспериментальных животных и оценка безопасности воздействия [1].

Известно, что кроветворная система, как активно пролиферирующая ткань, чрезвычайно чувствительна к действию различных факторов, в том числе токсичных составляющих [4,6]. Поэтому влияние токсичных составляющих на систему крови также может применяться для оценки свойств комплексов. Весьма существенной является регистрация сроков развития интоксикации и гибели животных.

Цель данной работы – определение токсичности металлокомплексов $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{PreTeosGpTAllylAmine}$ (Fe_3O_4) и $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{GpTMSAllylAmine}$ (Fe_2O_3) путем определения выживаемости, средней продолжительности жизни, некоторых показателей крови и цитогенетических показателей.

Материал и методы

Была произведена серия экспериментов *in vivo*. Для определения токсичности Fe_3O_4 и Fe_2O_3 поставлены эксперименты на белых, беспородных, половозрелых крысах средней массой 185г. Крысам подкожно инъецировался водный раствор данных соединений. Наряду с подопытными животными, получающими исследуемые вещества, в аналогичных условиях содержались контрольные (интактные) животные.

Определение токсичности соединений проводилось с целью количественной оценки зависимости «доза-эффект». Животные были распределены на 3 группы (на каждую группу отводилось по 10 животных): I – с

инъекцией Fe_3O_4 в дозе 420мг/кг, II – с инъекцией Fe_2O_3 в той же дозе объемом 2мл, III группа – контрольная (интактные животные).

Токсичность веществ обычно характеризуется на основе вычисления показателя $\text{LD}_{50/7}$, т.е. той дозы соединения, при которой наблюдается гибель 50% животных в течение 7 дней после подкожного введения вещества в организм. Эти вещества вводятся животным в постепенно возрастающих дозах — от максимально неэффективной до $\text{LD}_{100/7}$, т.е. до той минимальной дозы, абсолютно смертельной для 100% животных в течение 7 дней. С использованием метода интегрирования по Г.Беренсу [2] в опытах на крысах вычисляется среднелетальная доза — $\text{LD}_{50/7}$.

В определенные сроки (3,7,14,21,30-е сутки) производился забор крови из хвостовой вены для гематологического анализа.

Гематологические параметры экспериментальных животных, а именно: количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрит и содержание гемоглобина, а также время свертываемости крови определяли с использованием стандартного лабораторного оборудования [5].

Маркерами токсичности могут быть также цитогенетические показатели. Материалом для цитогенетического исследования является костный мозг из бедренной кости животных. По методике Ford-Wollam определялись: митотический индекс (МИ) в ‰, хромосомные aberrации (ХА) в ‰ и полиплоидные клетки (ПК) в ‰. Цитогенетический материал брался на 12-е и 30-е сутки.

Анализ данных проводился с помощью ряда специализированных статистических пакетов: StatSoft7, SPSS-10.0 и StatGraphicsPlus. Использовали мультирегрессионный и корреляционный методы анализа [3].

Результаты и обсуждение

Анализ выживаемости и средней продолжительности жизни показал, что Fe_3O_4 и Fe_2O_3 обладают низкой токсичностью. Следует отметить, что при подкожном введении крысам Fe_3O_4 и Fe_2O_3 в диапазоне доз от 0мг/кг до 400мг/кг не наблюдалось нарушений поведенческих реакций и гибели животных. В случае введения вещества Fe_3O_4 дозой 420мг/кг лишь у одного животного сразу же после инъекции наблюдались вялость, заторможенность движений, сниженный аппетит. Наблюдалась гибель этого животного (10%) на 2-е сутки мониторинга, а у остальных животных до конца эксперимента поведенческие реакции не отличались от интактных. Исходя из того, что предыдущие эксперименты на токсичность с низкотоксичными химическими соединениями дозой 420мг/кг показали результат $\text{LD}_{50/7}$, а та же доза Fe_3O_4 вызвала только 10% гибель животных ($\text{LD}_{10/7}$), можно заключить, что исследуемое вещество довольно низкотоксично, так как требуется доза, примерно в 4-5 раз превышающая нами примененную для получения $\text{LD}_{50/7}$. Таким образом, при дозе

420мг/кг к 7-м суткам мы получили выживаемость 90%, а к 30-м – 70%, средняя продолжительность жизни составила 26,8 суток. Что касается вещества Fe_2O_3 , та же доза вещества вызвала гибель 3 животных к концу эксперимента (30-е сутки), получено также $\text{LD}_{20/7}$, это свидетельствует о том, что Fe_2O_3 более токсичен, чем Fe_3O_4 . При инъекции Fe_2O_3 в дозе 420мг/кг к 7-м суткам мы получили выживаемость в 80%, а 30-м суткам – в 70%. Средняя продолжительность жизни II группы равна 22,7 суток.

Были получены уравнения логарифмической регрессии для I и II групп: $y_1=99,06-22,26\lg(x)$ и $y_2=97,74-21,35\lg(x)$ (где y – выживаемость групп с введенным веществом, а x – количество дней эксперимента), позволяющие не только описывать динамику выживаемости, но и с помощью экстраполяции прогнозировать изменение процента выживаемости в отдаленных сроках.

Гематологические показатели (время свертываемости крови (ВСК), количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и уровень гемоглобина и гематокрита) анализировались в динамике в течение всего срока эксперимента. Был проведен анализ показателей крови на 3, 7, 14, 21 и 30-е сутки после введения Fe_3O_4 и Fe_2O_3 в дозе по 420мг/кг. Результаты гематологического анализа приведены в табл. 1. На всех сроках исследований наблюдалось достоверное понижение ВСК во всех испытываемых группах относительно контрольной группы. Сокращение времени свертываемости крови наблюдалось с 3 суток и нормализация не наблюдалась до конца срока исследований. Тенденция к повышению количества лейкоцитов, свидетельствующая о течении воспалительных процессов в организме, наблюдалась в обеих группах к 7-м суткам, и если начиная с 14-х суток наблюдалось достоверное понижение этого показателя в I группе, во II группе наблюдалось волнообразное течение и нормализация не отмечена до конца срока исследования.

Уровень гемоглобина был достоверно повышен только на 3-и сутки после введения Fe_3O_4 , в остальные сроки ни в одной из групп не наблюдалось достоверного изменения этого показателя относительно интактной группы. Гематокрит был достоверно повышен на всех сроках исследований в I группе. Возможно, здесь были задействованы определенные компенсаторные механизмы, связанные с перераспределением крови из депо органов. Тем не менее и в I, и во II группах отмечена тенденция к нормализации этих показателей.

Что касается количества эритроцитов, в I группе наблюдалось достоверное повышение, а во II – достоверное понижение относительно контрольной к 3-м суткам, а далее – несмотря на различный механизм воздействия, приведший к повышению в случае с Fe_3O_4 и понижению при инъекции Fe_2O_3 , уровень показателей выравнивается и отмечается тенденция к нормализации к концу исследования. Согласно приведенным в табл. 1 данным, при подкожном введении вещества Fe_3O_4 нормализация

Таблица 1

Результаты гематологического анализа при введении
 $Fe_3O_4PreTeosGpTallylAmine$ и $Fe_2O_3GpTMSAllylAmine$

Показатели крови	ВСК (sec)	Лейкоциты (N/ μ L)	Тромбоциты (N/ μ L)	Эритроциты (N/ μ L)	Гемоглобин (g/L)	Гематокрит (%)
norm	311,0 $\pm 19,00$	11500,0 $\pm 420,0$	522000,0 $\pm 10560,0$	5823000,0 $\pm 278800,0$	138,1 $\pm 5,82$	37,2 $\pm 1,75$
3-и сутки	Fe_3O_4 206,4 $\pm 5,85$ (*)	11000,0 $\pm 620,29$	467857,1 $\pm 26273,68$ (*)	7194285,7 $\pm 303862,89$ (*)	163,6 $\pm 3,47$ (*)	50,4 $\pm 2,01$ (*)
	Fe_2O_3 246,0 $\pm 13,73$ (*)	9840,0 $\pm 923,9$	446000,0 $\pm 15524,17$ (*)	4694000,0 $\pm 169428,45$ (*)	129,1 $\pm 5,38$	36,1 $\pm 2,68$
7-е сутки	Fe_3O_4 128,6 $\pm 14,71$ (*)	13514,3 $\pm 1259,52$	427857,1 $\pm 34690,08$ (*)	5577142,9 $\pm 405284,82$	148,0 $\pm 4,2$	43,9 $\pm 2,23$ (*)
	Fe_2O_3 217,0 $\pm 9,82$ (*)	12240,0 $\pm 1328,76$	458000,0 $\pm 43491,38$	3950000,0 $\pm 268179,04$ (*)	123,5 $\pm 7,07$	35,1 $\pm 3,32$
14-е сутки	Fe_3O_4 145,0 $\pm 15,33$ (*)	7440,0 $\pm 1081,48$ (*)	548000,0 $\pm 23270,15$	5962000,0 $\pm 444740,37$	152,9 $\pm 5,66$	42,0 $\pm 2,46$
	Fe_2O_3 194,0 $\pm 18,26$ (*)	13080,0 $\pm 786,38$	456000,0 $\pm 36276,71$	4792000,0 $\pm 166355,04$ (*)	131,0 $\pm 5,18$	39,8 $\pm 1,43$
21-е сутки	Fe_3O_4 249,0 $\pm 13,45$ (*)	9680,0 $\pm 427,08$ (*)	518000,0 $\pm 33712,02$	4736000,0 $\pm 300076,66$ (*)	135,6 $\pm 6,06$	42,9 $\pm 2,04$ (*)
	Fe_2O_3 177,0 $\pm 12,1$ (*)	11280,0 $\pm 889,04$	338000,0 $\pm 9565,56$ (*)	5500000,0 $\pm 492990,87$	143,0 $\pm 5,56$	44,0 $\pm 3,98$
30-е сутки	Fe_3O_4 215,0 $\pm 10,0$ (*)	8920,0 $\pm 741,89$ (*)	379000,0 $\pm 15280,71$ (*)	5006000,0 $\pm 247519,7$ (*)	141,5 $\pm 2,96$	43,0 $\pm 2,39$ (*)
	Fe_2O_3 150,4 $\pm 9,47$ (*)	14920,0 $\pm 2487,25$	382000,0 $\pm 37436,61$ (*)	4910000,0 $\pm 437367,12$	141,9 $\pm 7,87$	43,2 $\pm 3,81$

(*) при $p < 0,05$ (при сравнении с контрольными значениями, т.е. с группой интактных животных)

этого показателя наступила на 10-11-й день раньше, чем во II группе. На всем протяжении экспериментов сохранялась прямая корреляционная зависимость между уровнем эритроцитов и гемоглобина (коэффициент корреляции $r = 0,98 \div 0,97$), гемоглобина и гематокрита ($r = 0,88 \div 0,96$).

Начиная с 21-х суток была отмечена нормализация всех показателей кроме ВСК и количества тромбоцитов во II группе.

Был проведен также мультирегрессионный анализ 3 показателей: уровней эритроцитов, гемоглобина и гематокрита при введении Fe_3O_4 (а) и Fe_2O_3 (б) для выявления их взаимозависимости и взаимовлияния. Результаты мультирегрессионного анализа приведены на рис. 1. В полученных уравнениях z – уровень гематокрита, x – уровень эритроцитов, y – уровень гемоглобина.

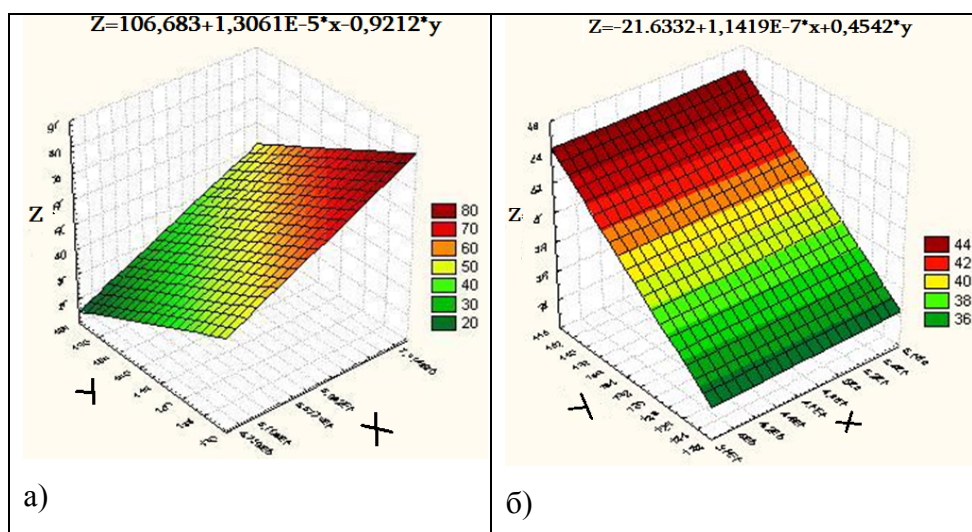


Рис. 1. Результаты мультирегрессионного анализа при введении $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{PreTeosGpTAllylAmine}$ (a) и $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{GpTMSAllylAmine}$ (б)

Несмотря на разнонаправленность изменений показателей крови, которую можно расценить как проявление развития интоксикации, наблюдалась тенденция к нормализации у обеих групп с введением Fe_3O_4 и Fe_2O_3 . Различие наблюдается в скорости восстановления. Восстановление показателей крови при применении Fe_3O_4 происходит быстрее, чем в группе с применением Fe_2O_3 .

Результаты гематологических исследований также подтвердили меньшую токсичность соединения Fe_3O_4 .

Материалом для цитогенетического исследования является костный мозг из бедренной кости животных. По методике Ford-Wollam определили: митотический индекс, хромосомные aberrации и полиплоидные клетки.

Целью анализа цитогенетических показателей костного мозга крыс на 12-е и 30-е сутки после подкожного введения химических соединений Fe_3O_4 и Fe_2O_3 было выявление цитогенетических нарушений и степени токсичности. Результаты этих исследований приведены в табл. 2.

Было найдено достоверное различие между цитогенетическими показателями у интактных животных и животных с инъекцией Fe_3O_4 и Fe_2O_3 к 12-м суткам (по хромосомным aberrациям и количеству полиплоидных клеток). Абберрантность хромосом, в основном в виде двойных фрагментов, в I группе значительно выше нормы, а во II группе этот показатель не превышает статистически значимого уровня.

Таблица 2

Цитогенетические показатели ККМ крыс на 12-е и 30-е сутки после инъекции Fe_3O_4 PreTeosGpTAllylAmine и Fe_2O_3 GpTMSAllylAmine для определения токсичности

Группа		Интактные (III группа)	С инъекцией соединения Fe_3O_4 (I группа)	С инъекцией соединения Fe_2O_3 (II группа)
МИ(‰)	на 12-е сутки	20,35±2,8	14,2±2,38	17,2±2,4
	на 30-е сутки		21,0±0,22	18,9±2,8
ХА(%)	на 12-е сутки	2,6±0,26	3,6±0,42 (*)	2,8±0,32
	на 30-е сутки		2,8±0,3	2,4±0,27
ПК(%)	на 12-е сутки	0,5±0,08	2,0±0,24 (*)	2,2±0,26 (*)
	на 30-е сутки		1,6±0,24 (*)	1,5±0,2 (*)

(*) статистически достоверные отклонения показателей от нормы

Немаловажна скорость восстановления цитогенетических показателей (нормализация). Итоги регрессионного анализа динамики нормализации уровня ПК при применении Fe_3O_4 и Fe_2O_3 приведены на рис. 2 (в приведенных уравнениях x – дни эксперимента, y – значение ПК).

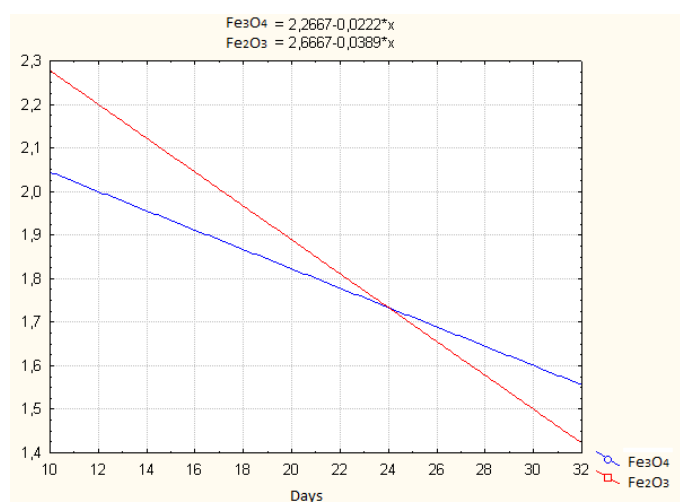


Рис. 2. Динамика изменения уровня ПК после введения веществ Fe_3O_4 и Fe_2O_3

К 30-м суткам наблюдалась полная нормализация в I группе по показателям МИ и ХА, что проявлялось в отсутствии превышения статистически значимого уровня. Применив регрессионный метод, мы получили данные о том, что показатель ПК может достигнуть нормальных значений к 70-м суткам. Во II группе к 30-м суткам также отмечалась нормализация 2 показателей – МИ и ХА, а показатель ПК, благодаря

свойствам вещества Fe_2O_3 , имеет явную тенденцию к нормализации (согласно формуле, нормализация ожидается к 50-м суткам).

Были обнаружены следующие генетические нарушения, количество которых уменьшилось к 30-м суткам (рис.3).

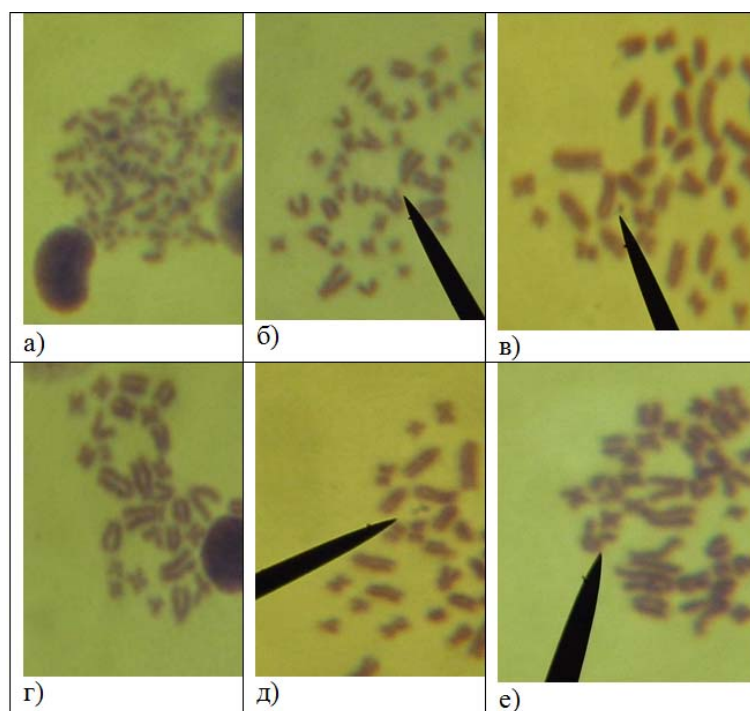


Рис. 3. Полиплоидная клетка (а), хромосомные aberrации в виде одиночного фрагмента (б,в) и двойного фрагмента (г,д), делеция (е)

Таким образом, анализ кариотипа показал, что почти все цитогенетические показатели в 2 группах подопытных животных в начале эксперимента статистически достоверно различались с данными кариотипа интактных особей. При сравнении цитогенетических параметров последнего срока эксперимента 2 опытных групп с интактной группой отмечалась четкая тенденция к нормализации всех цитогенетических показателей. Хотя в I и II группах ПК в обеих группах все еще значительно выше нормального значения, тем не менее экстраполируя мы получили, то что этот показатель не превысит статистически значимый уровень относительно контрольной группы ко второму месяцу. Причем нормализация при применении Fe_2O_3 произойдет раньше, чем при Fe_3O_4 .

Учитывая цитогенетический статус, показатели крови, среднюю продолжительность жизни, выживаемость и визуальный мониторинг в группах с инъекцией Fe_3O_4 и Fe_2O_3 соединений, можно заключить, что в поздние сроки эксперимента наблюдается восстановление всех показате-

телей. Исследования этих веществ на предмет токсичности показали, что они мало токсичны, так как в поздние сроки наблюдения приближаются к показателям интактных животных.

Эти вещества, в частности, повышают пролиферацию костномозговых клеток, вследствие чего улучшается гемопоэз животных.

Таким образом, вещества $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{PreTeosGpTAllylAmine}$ и $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{GpTMSAllylAmine}$ оказались низкотоксичными соединениями. Но для определения стандартных $\text{LD}_{50/7}$ и $\text{LD}_{100/7}$ нужны дополнительные исследования и высокие дозы вещества.

Меньшей токсичностью обладает $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{PreTeosGpTAllylAmine}$, это доказано и результатами показателей крови и цитогенетических показателей и самочувствием, поведением, а также физиологическими проявлениями животных.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке МОНК РА в рамках научного проекта № 21T-IF126.

Поступила 26.09.22

Fe պարունակող կոմպլեքսների կենսաբանական հատկությունների գնահատում

**Ա.Գ. Կարապետյան, Ա.Մ. Դավաթյան, Ժ.Հ. Պետրոսյան,
Վ.Ս. Գրիգորյան, Ի.Վ. Կորոլկով, Ա.Վ.Զիբերտ**

Հոդվածում ներկայացված է երկաթ պարունակող միացությունների՝ $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{PreTeosGpTAllylAmine}$ (Fe_3O_4) և $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{GpTMSAllylAmine}$ (Fe_2O_3), ազդեցությունը սպիտակ, սեռահասուն առնետների օրգանիզմի վրա՝ միջին քաշով 185գ: Այս աշխատանքում բացահայտվել են Fe_3O_4 և Fe_2O_3 մետաղական համալիրների թունաբանական հատկանիշները՝ որոշելով ապրելունակությունը, կյանքի միջին տևողությունը, արյան որոշ ցուցանիշներ (էրիթրոցիտների, լեյկոցիտների, թրոմբոցիտների, հեմատոկրիտի և հեմոգլոբինի պարունակությունը, ինչպես նաև արյան մակարդման ժամանակը) և բջջազենետիկ պարամետրերը (միտոտիկ ինդեքսը, քրոմոսոմային շեղումները և պոլիպոիդ բջիջների քանակը):

Ապրելունակության և կյանքի միջին տևողության վերլուծությունը ցույց է տվել, որ Fe_3O_4 -ը և Fe_2O_3 -ն ունեն ցածր տոքսիկություն: 420 մգ/կգ Fe_3O_4 դոզան առաջացրել է կենդանիների միայն 10% մահ ($\text{LD}_{10/7}$), որից կարելի է եզրակացնել, որ փորձարկման նյութը ցածր թունավոր է (քանի որ պահանջվում է մոտավորապես 4-5 անգամ ավելի բարձր դոզա՝ $\text{LD}_{50/7}$ ստանալու համար): Ինչ վերաբերում է Fe_2O_3 նյութին, ապա այդ նյութի նույն չափաբաժինը փորձի ավարտին (30-րդ օրը) 3 կենդանիների մահվան պատճառ է դարձել,

ստացվել է նաև LD_{20/7}, ինչը ցույց է տալիս, որ Fe₂O₃-ն ավելի թունավոր է, քան Fe₃O₄-ը: Fe₂O₃ ներարկումով խմբի կյանքի միջին տևողությունը 22,7 օր է:

Արյան և բջջագենետիկ ցուցանիշների փոփոխությունների արդյունքները ցույց են տալիս դրանց նորմալացման կայուն միտում՝ սկսած 8-10 օրից և մոտենալով ինտակտ կենդանիների պարամետրերին մինչև փորձի ավարտը:

Էական տարբերություն է հայտնաբերվել անձեռնմխելի և 12-րդ օրը Fe₃O₄ և Fe₂O₃ ներարկված կենդանիների ցիտոգենետիկ պարամետրերի միջև (ըստ քրոմոսոմային շեղումների և պոլիպլոիդ բջիջների քանակի): Քրոմոսոմների շեղումը, հիմնականում կրկնակի բեկորների տեսքով, Fe₃O₄ ներարկումով խմբում զգալիորեն բարձր է նորմայից, իսկ Fe₂O₃ ներարկման դեպքում այս ցուցանիշը չի գերազանցում վիճակագրորեն նշանակալի մակարդակը: PC-ի մակարդակի փոփոխությունների դինամիկայի ռեգրեսիոն վերլուծության արդյունքները ցույց են տվել, որ չնայած Fe₂O₃ հավելվածում պոլիպլոիդ բջիջների թիվն ավելի մեծ է, քան Fe₃O₄ ներարկմամբ խմբում, սակայն ԱՀ-ի վերականգնման արագությունն ավելի բարձր է Fe₂O₃ խմբում:

Fe₃O₄-ն ունի ավելի քիչ թունավորություն, ինչն ապացուցվում է կենդանիների արյան հաշվարկի, ցիտոգենետիկ պարամետրերի և ֆիզիոլոգիական դիստրոֆիաների արդյունքներով:

Biological Evaluation of the Properties of Fe-Containing Complexes

A. G. Karapetyan, A. M. Dallakyan, Zh. H. Petrosyan, V. S. Grigoryan,
I. V. Korolkov, A.V. Zibert

The article presents the effect of iron-containing compounds Fe₃O₄PreTeosGpTAllylAmine (Fe₃O₄) and Fe₂O₃GpTMSAllylAmine (Fe₂O₃) on the body of white, outbred, mature rats with an average weight of 185g. In this work, the toxicity of metal complexes Fe₃O₄ and Fe₂O₃ was revealed by determining the survival rate, average life expectancy, some blood parameters (the number of erythrocytes, leukocytes, platelets, hematocrit and hemoglobin content, as well as blood clotting time) and cytogenetic parameters (mitotic index, chromosomal aberrations and polyploid cells).

Analysis of survival and average lifespan showed that Fe₃O₄ and Fe₂O₃ have low toxicity. A dose of 420 mg/kg Fe₃O₄ caused only 10% death of animals (LD_{10/7}), from which it can be concluded that the test substance is of low toxicity, because a dose approximately 4-5 times higher than that used to obtain LD_{50/7} is required. As for the substance Fe₂O₃, the same dose of the substance caused the death of 3 animals by the end of the experiment (30th day), LD_{20/7} was also obtained, which indicates that Fe₂O₃ is more toxic than Fe₃O₄. The average life expectancy of a group with Fe₂O₃ injection is 22,7 days.

The results of changes in blood parameters and cytogenetic parameters indicate a persistent trend towards their normalization starting from 8-10 days and approaching the parameters of intact animals by the end of the experiment.

A significant difference was found between cytogenetic parameters in intact animals and animals injected with Fe₃O₄ and Fe₂O₃ by the 12th day (according to chromosomal aberrations and the number of polyploid cells). Chromosome aberration,

mainly in the form of double fragments, in the group with Fe_3O_4 injection is significantly higher than the norm, and with Fe_2O_3 injection, this indicator does not exceed a statistically significant level. The results of the regression analysis of the dynamics of changes in the level of PC showed that although the number of polyploid cells in the Fe_2O_3 application is higher than in the group with the injection of Fe_3O_4 , the recovery rate of PC is higher in the Fe_2O_3 group.

Fe_3O_4 has less toxicity, which is proved by the results of blood counts, cytogenetic parameters and physiological manifestations of animals.

Литература

1. *Арзамасцев Е.В., Гуськова Е.В., Березовская И.В., Любимов Б.И., Либерман С.С., Верстакова О.Л.* Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005, с.41-54.
2. *Беренс Г., Клей П.Д.*, Микрохимический анализ, ч.1, Научное хим.-техн. Изд. НТУ ВСНХ, 1928.
3. *Вуколов Э.Л.* Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операции с использованием пакетов STATISTICA и EXCEL., 2-е изд. М., 2008.
4. *Карапетян А.Г., Даллакян А.М., Петросян Ж.Г., Арутюнян Н.К., Порция М., Сантини К.* Оценка показателей периферической крови и цитогенетических показателей при использовании соединений медь-органических комплексов после ожога. Мед.наука Армении НАН РА, 2020, т. LX, 1, с. 46-54, ISSN: 0514-7484.
5. *Кишкун А.А.* Руководство по лабораторным методам диагностики, М., 2007.
6. *Сологуб Т. В., Романцова М. Г., Кремень Н. В. и др.* Свободнорадикальные процессы и воспаление (патогенетические, клинические и терапевтические аспекты). М., 2008, ISBN 978-5-98654-030-6; ISBN 978-5-91327-021-4.

УДК 616.9:614.4
DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.1-121

Оценка внедрения программ профилактики и инфекционного контроля в стационарах Армении в 2020 году

Г. О. Палоян

*ГНО «Национальный центр по контролю и профилактике инфекций» МЗ РА
0025, Ереван, ул. Мхитара Гераци, 12*

Ключевые слова: программа ПИИК, ИСМП, Армения, стационар, оценка, IPCAF

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), являются одним из наиболее распространенных нежелательных явлений при оказании медицинской помощи. Тем не менее, значительная часть ИСМП поддается профилактике, и появляется все больше доказательств, помогающих повысить осведомленность о глобальном бремени вреда, причиняемого этими инфекциями [3, 8], включая стратегии по сокращению их распространения [9].

Эта растущая глобальная проблема подчеркивает важность фундаментальных мер в области профилактики инфекций и инфекционного контроля (ПИИК) при оказании медицинской помощи в тех случаях, когда приобретенные инфекции могут не поддаваться лечению [1, 7, 11].

В качестве одного из своих ключевых документов по усилению аспектов ПИИК ВОЗ выпустила «Руководство по основным компонентам программ профилактики и контроля инфекций» [12], а позднее и вопросник «Механизм оценки профилактики и контроля инфекций» (IPCAF) [13], с помощью которого каждое учреждение, отвечая на вопросы, касающиеся ПИИК, самостоятельно может определить сильные и слабые стороны. В обоих документах на уровне учреждения ВОЗ различает восемь основных компонентов (core component – CC), которые касаются различных аспектов ПИИК:

- Программы профилактики инфекций и инфекционного контроля (CC1),
- Руководство по ПИИК на национальном уровне и уровне учреждений здравоохранения (CC2),
- Образование и профессиональная подготовка по ПИИК (CC3),
- Эпиднадзор за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи (CC4),

- Мультимодальные стратегии для осуществления мероприятий по ПИИК (СС5),
- Мониторинг/проверка практической деятельности в области ПИИК, а также обратная связь и контроль (СС6),
- Рабочая нагрузка, укомплектованность персоналом и количество койко-мест на уровне учреждения (СС7),
- Создание безопасной среды в медицинских помещениях, а также материалы и оборудование для ПИИК на уровне учреждения (СС8).

Реализация ключевых аспектов ПИИК сильно различается не только между странами с разным уровнем доходов, но и внутри самих стран [4-6, 10], что особенно проявляется при оценке, проводимой на уровне отдельных учреждений. В 2019 г. во всех стационарах Армении была проведена первая пилотная оценка внедрения ПИИК, которая выявила проблемы с внедрением практически всех основных компонентов программ ПИИК [2]. Однако коронавирусная пандемия ввела свои коррективы во всем мире и потребовала усиления внимания к данным программам. В связи с этим, целью нашей работы было описать текущее состояние реализации в стационарах Армении ключевых аспектов ПИИК, определенных основными компонентами ВОЗ, с использованием инструмента опросника IPCAF в первый год начала пандемии в Армении.

Материал и методы

В ГНО «Национальный центр по контролю и профилактике заболеваний» МЗ РА IPCAF-опросник был переведен на армянский язык и разослан во все 113 стационаров Армении. Результаты опроса были занесены в электронную базу данных в MS Excel.

Каждый возможный ответ на вопрос был оценен в баллах. Следуя концепции восьми основных компонентов ПИИК, IPCAF был разделен на восемь разделов. Для каждого основного компонента баллы по отдельным вопросам были суммированы. Максимальная оценка за каждый основной компонент составляет 100 баллов. Окончательная оценка IPCAF была рассчитана путем сложения оценок всех восьми основных компонентов (т. е. максимально возможное общее количество баллов составляло 800). В зависимости от итоговой оценки стационары были сгруппированы в четыре разные категории IPC:

- 0–200 баллов: неадекватная,
- 201–400 баллов: основная (базовая),
- 401–600 баллов: средняя,
- 601–800 баллов: продвинутая.

Был проведен описательный анализ общей оценки IPCAF, а также оценок соответствующих основных компонентов и некоторых отдельных вопросов, представляющих особый интерес.

Статистический анализ данных проведен с использованием программного пакета MS Excel.

Результаты и обсуждение

В 2020 г. в Армении действовали 119 стационаров. Все 119 стационаров заполнили вопросник IPCAF. Баллы рассчитывались для каждого стационара по основным компонентам. Средний итоговый суммарный балл для всех стационаров по всей Армении составил $543,9 \pm 7,6$ балла.

По итоговой суммарной оценке программы ПИИК стационары были распределены на три группы (рис. 1): в 32 (26,9%) стационарах программы ПИИК были оценены как «продвинутые», в 79 (66,4%) – как «умеренные» и в 8 (6,7%) – как «базовые». Ни один стационар в Армении не имел «неадекватную» программу ПИИК.

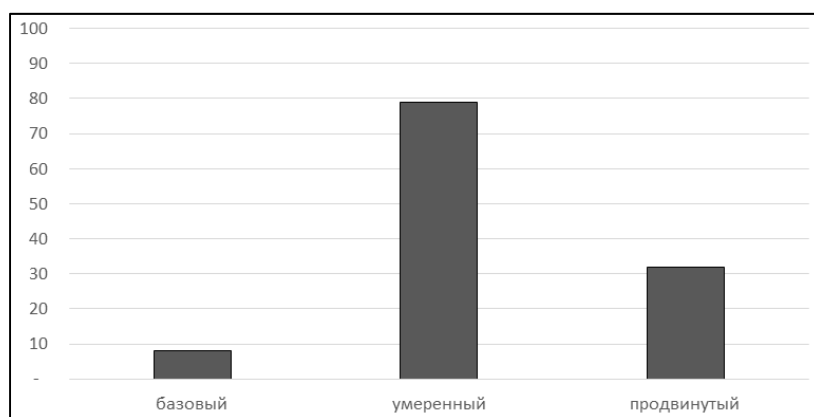


Рис. 1. Распределение стационаров по уровню внедрения программ ПИИК

Анализ в зависимости от столичного/регионального расположения стационаров показал, что в столице ($585,5 \pm 10,2$) средний суммарный балл в 2020 г. был выше, чем в марзах ($513,8 \pm 9,3$). Разница была статистически значимой ($t=5,17$, $p<0,01$).

Анализ суммарных оценок программ ПИИК по отдельным регионам Армении (табл. 1) показал, что наивысшие средние баллы были получены для следующих регионов страны: для Еревана ($585,5 \pm 10,2$), а также Араратского ($557,9 \pm 26,4$), Ширакского ($555,2 \pm 24,6$) и Армавирского ($535,6 \pm 20,0$) марзов.

Таблица 1

Характеристики средних суммарных оценок по регионам

Регион	M ± m	Max	Min	Колебание суммарного балла
Арагацотн	523,8 ± 25,2	585	482,5	102,5
Арабат	557,9 ± 26,4	632,5	445	187,5
Армавир	535,6 ± 20	595	510	85
Гегаркуник	481,1 ± 34,9	602,5	312,5	290
Ереван	585,5 ± 10,2	735	360	375
Лори	483,2 ± 26,8	585	385	200
Котайк	529 ± 14,2	575	460	115
Ширак	555,2 ± 24,6	670	380	290
Сюник	511,4 ± 22,8	607,5	437,5	170
Вайоц Дзор	503,3 ± 51,2	592,5	415	177,5
Тавуш	439,7 ± 28,6	532,5	312,5	220
Армения	543,9 ± 7,6	735	312,5	422,5

Самые высокие суммарные оценки были зафиксированы в Ереване (735 баллов) и в Ширакском марзе (670 баллов), а самые низкие – в Гегаркуникском и Тавушском марзах (по 312,5 балла).

В связи с высоким диапазоном колебаний средних суммарных оценок нами был проведен анализ стационаров по категориям оказания медицинской помощи (табл. 2).

Таблица 2

Характеристики суммарных оценок в зависимости от категории оказываемой медицинской помощи

Категория	M ± m	Max	Min	Колебание суммарного балла
3	627,5 ± 12,2	735	535	200
2	575,6 ± 8,8	670	472,5	197,5
1	514,8 ± 10,2	682,5	312,5	370
Психо-неврологические	456,1 ± 30,6	582,5	312,5	270
ВСЕГО	543,9 ± 7,6	735	312,5	422,5

Из табл. 2 видно, что, независимо от региона расположения стационаров, наивысший средний суммарный балл был у стационаров третичной помощи (627,5 ± 12,2 балла). Со снижением категории оказываемой помощи средний суммарный балл снижался. Наинизший средний суммарный балл был зарегистрирован в психоневрологических стацио-

нарах ($456,1 \pm 30,6$), которые были вынесены в отдельную категорию. Важно отметить, что между средними суммарными баллами для всех категорий стационаров была выявлена статистически значимая разница ($p < 0,01$).

Были выявлены различия в суммарных оценках основных компонентов. Так, в табл. 3 показаны среднее значение, минимальная и максимальная оценки, а также колебание суммарного балла для каждого основного компонента (СС) для всех стационаров страны.

Таблица 3

Диапазон колебаний оценок стационаров Армении по основным компонентам

Основной компонент	$M \pm m$	Max	Min	Колебание суммарного балла
СС1	$63,5 \pm 1,7$	100,0	12,5	87,5
СС2	$83,9 \pm 1,3$	100,0	37,5	62,5
СС3	$63,4 \pm 2,1$	100,0	5,0	95,0
СС4	$53,9 \pm 1,8$	100,0	5,0	95,0
СС5	$52,8 \pm 1,3$	75,0	5,0	70,0
СС6	$67,8 \pm 1,7$	100,0	20,0	80,0
СС7	$76,4 \pm 1,2$	100,0	15,0	85,0
СС8	$82,2 \pm 1,3$	100,0	37,5	62,5

Из табл. 3 видно, что самые высокие средние баллы были получены по основным компонентам СС2 «Руководство по профилактике инфекций и инфекционному контролю на национальном уровне и уровне учреждений здравоохранения» ($83,9 \pm 1,3$ балла) и СС8 «Создание безопасной среды в медицинских помещениях, а также материалы и оборудование для ПИИК на уровне учреждения» ($82,2 \pm 1,3$ балла).

Самые низкие средние баллы были получены по основному компоненту СС5 (Мультимодальные стратегии для осуществления мероприятий по профилактике инфекций и инфекционному контролю) – $52,8 \pm 1,3$ балла и СС4 (Эпиднадзор за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи) – $53,9 \pm 1,8$ балла.

На рис. 2 показано распределение баллов по основным компонентам оценки программ ПИИК в зависимости от уровня оказываемой помощи. Из рис. 2 видно, что наибольшая разница между средними оценками в зависимости от уровня оказываемой помощи отмечалась по основным компонентам СС4 (Эпиднадзор за ИСМП; 40,1 балла) и СС3 (Образование и профессиональная подготовка по ПИИК; 39,1 балла), а наименьшая – по

основным компонентам СС5 (Мультимодальные стратегии; 9,9 балла) и СС8 (Создание безопасной среды; 10,9 балла).

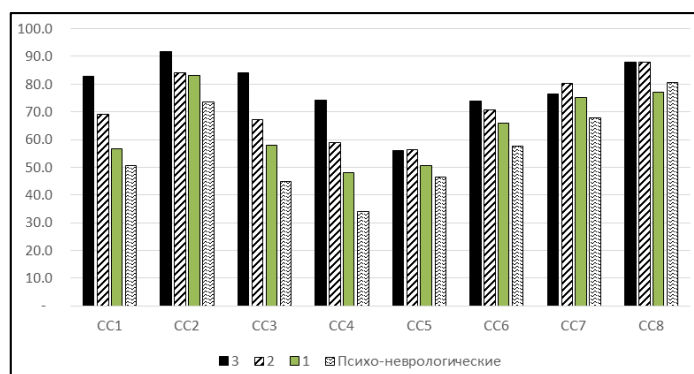


Рис. 2. Средние баллы по основным компонентам программ ПИИК в зависимости от столичного/регионального расположения стационаров

Нами было оценено соответствие программ ПИИК стационаров Армении минимальным требованиям, предъявляемым ВОЗ [14].

Лишь 20 (16,8%) стационаров страны соответствовали всем минимальным требованиям, предъявляемым ВОЗ ко всем основным компонентам программ ПИИК для стационаров соответствующего уровня оказания медицинской помощи.

Из рис.3 видно, что в 2020 году большинство стационаров страны соответствовали минимальным требованиям ВОЗ, предъявляемым к основным компонентам СС7 (Рабочая нагрузка, персонал; 95,0%), СС4 (Эпиднадзор за ИСМП; 93,35%) и СС2 (Руководство по ПИИК; 89,1%). Лишь половина стационаров страны соответствовали минимальным требованиям ВОЗ, предъявляемым к основному компоненту СС8 (Создание безопасной среды; 51,3%).

Анализ программ ПИИК стационаров страны на предмет соответствия минимальным требованиям ВОЗ в зависимости от уровня оказываемой помощи показал, что уже в 43,8% стационаров третичного, 17,2% стационаров первичного и в 8,3% стационаров вторичного уровня медицинской помощи программы ПИИК полностью соответствовали минимальным требованиям ВОЗ. Практически ни в одном психоневрологическом стационаре страны программа ПИИК в полном объеме не соответствовала минимальным требованиям ВОЗ.

Из рис. 4 видно, что стационары третичного уровня хуже всего «справились» с минимальными требованиями, предъявляемыми ВОЗ к основному компоненту СС6 (69%). Наибольшее число стационаров вторичного уровня не соответствовали минимальным требованиям, предъявляемым ВОЗ к основным компонентам СС6 (56%), СС1 (58%) и СС8

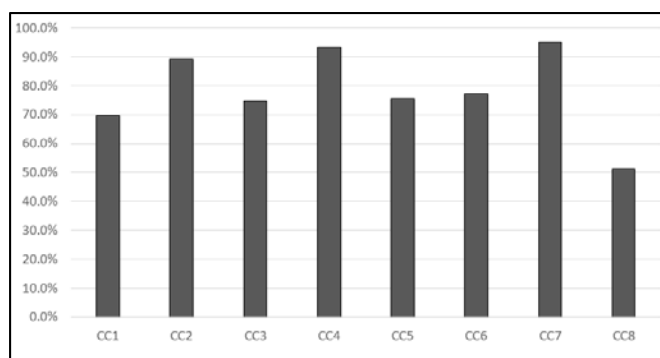


Рис. 3. Процент стационаров страны, соответствующих минимальным требованиям ВОЗ по отдельным основным компонентам (2020 год)

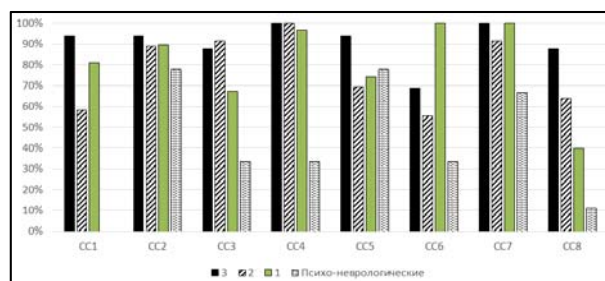


Рис. 4. Процент стационаров страны, соответствующих минимальным требованиям ВОЗ по отдельным основным компонентам, в зависимости от уровня оказываемой помощи (2020 год)

(64%). Стационары первичного уровня в основном не соответствовали минимальным требованиям, предъявляемым ВОЗ к основным компонентам CC8 (40%) и CC3 (67%). Большинство психоневрологических стационаров страны не соответствовали минимальным требованиям, предъявляемым ВОЗ к основным компонентам CC1 (0%), CC8 (11%), CC3 (33%), CC4 (33%) и CC6 (33%).

Наше исследование позволило получить ценную информацию о состоянии внедрения ключевых компонентов ПИИК в стационарах Армении. Суммарная средняя оценка по всем компонентам IPCAF в 2020 г. составляет $543,9 \pm 7,6$ балла, что на данный момент расценивается как «промежуточный» уровень. Тем не менее, это на 26,3% превышает среднюю оценку по стране по состоянию до пандемии (2019 г.) [2].

В целом установлено, что ИПС еще недостаточно адекватно рассматривается в некоторых учреждениях, а наличие в стационарах Армении программ ПИИК не имеет прямого отношения к хорошо функционирующей системе ПИИК на уровне данного учреждения. В частности,

мы обнаружили явные различия между агрегированными баллами соответствующих разделов IPCAF.

В целом, структуры и процессы ПИИК в Армении находятся пока еще на уровне выше среднего. Изменения, внедренные в реальную ситуацию во время пандемии коронавирусной инфекции, внесли значительный вклад в улучшение оценок по многим ключевым компонентам программ ПИИК. На наш взгляд, следует поощрять повторное применение IPCAF во всех медицинских учреждениях, что имеет важное значение для наблюдения за изменениями и тенденциями в ПИИК, а также разработки индивидуальных стратегий в развитии и совершенствовании ПИИК.

Поступила 07.02.23

Վարակի կանխարգելման և հսկողության ծրագրերի ներդրման գնահատումը Հայաստանի հիվանդանոցներում 2020 թվականին

Գ. Հ. Պալոզյան

Աշխատանքում ներկայացված են հանրապետության տարբեր մակարդակների բժշկական օգնություն տրամադրող հիվանդանոցներում միջազգային IPCAF գործիքով իրականացված վարակի կանխարգելման և հսկողության (ՎԿՀ) ծրագրերի ներդրման գնահատման արդյունքները: ՀՀ բոլոր հիվանդանոցների համար հաշվարկված ՎԿՀ ծրագրերի միջին գնահատականը 2020 թվականին բնութագրվել է որպես «միջին»: Բացահայտվել են ՎԿՀ այն հիմնական բաղադրիչները, որոնց ուղղությամբ անհրաժեշտ է աշխատանքներ իրականացնել՝ առկա իրավիճակը բարելավելու համար:

Assessment of Implementation of Infection Prevention and Control Programs in Armenian Hospitals in 2020

G. H. Palozyan

The results of the evaluation of Infection prevention and control (IPC) programs in Armenian hospitals of different levels with the international IPCAF tool are presented. The average total rate of IPC programs calculated for the whole country in 2020 was estimated as "medium". IPC core components in risk were identified. It is necessary to organize and carry out the measures to improve the current situation.

Литература

1. Возрастающая угроза развития антимикробной резистентности. Возможные меры. Женева. Всемирная организация здравоохранения. 2013 г. (http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44812/9789244503188_rus.pdf – по состоянию на 18 августа 2021).

2. *Палоян Г.О.* Оценка программ профилактики инфекций и инфекционного контроля в стационарах Армении в 2019 году с помощью международного инструмента IPCAF. Мед.наука Армении НАН РА, 2022, т. LXII, 4, с. 86-93.
3. *Allegranzi B., Bagheri Nejad S., Combescure C., Graafmans W., Attar H., Donaldson L. et al.* Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2011, 377 (9761):228–41.
4. *Dickstein Y., Nir-Paz R., Pulcini C., Cookson B., Beovic B., Tacconelli E. et al.* Staffing for infectious diseases, clinical microbiology and infection control in hospitals in 2015: results of an ESCMID member survey. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2016, 22(9):812 e9 – e17.
5. *Hansen S., Schwab F., Gropmann A., Behnke M., Gastmeier P., Consortium P.* Hygiene und Sicherheitskultur in deutschen Krankenhäusern. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz*, 2016, 59(7):908–15.
6. *Hansen S., Zingg W., Ahmad R., Kyratsis Y., Behnke M., Schwab F. et al.* Organization of infection control in European hospitals. *J. Hosp. Infect.*, 2015, 91(4):338–45.
7. Report on the consultative meeting on antimicrobial resistance for countries in the Eastern Mediterranean Region: from policies to action. Cairo: World Health Organization Regional Office for the Eastern Mediterranean, 2013 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/116211/IC_Meet_Rep_2014_EN_15210.pdf – по состоянию на 18 августа 2021).
8. Report on the endemic burden of healthcare-associated infection worldwide. Geneva: World Health Organization, 2011, (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/80135/1/9789241501507_eng.pdf – по состоянию на 18 августа 2021).
9. *Shekelle PG., Provonost PP., Wachter RM., McDonald KM., Schoelles K., Dy SM. et al.* Top 10 patient safety strategies that can be encouraged for adoption now. *Ann. Intern. Med.*, 2013, 58 (5 Pt 2):365–8.
10. *Struelens MJ., Wagner D., Bruce J., MacKenzie FM., Cookson BD., Voss A. et al.* Status of infection control policies and organisation in European hospitals, 2001: the ARPAC study. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2006, 12(8):729–37.
11. UK five year antimicrobial resistance strategy 2013 to 2018. London: Department of Health; 2013 (<https://www.gov.uk/government/publications/uk-5-year-antimicrobial-resistance-strategy-2013-to-2018> доступ получен 18 октября 2016).
12. WHO. Guidelines on Core components of Infection Prevention and control Programmes at the national and acute health care facility level. World Health Organization, 2016, <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/251730/9789241549929-eng.pdf?sequence=1>. Accessed 27 Feb 2019.
13. WHO. Infection Prevention and Control Assessment Framework. World Health Organization, 2018, <https://www.who.int/infection-prevention/tools/core-components/IPCAF-facility.pdf>. Accessed 27 Feb 2019.
14. WHO. Minimum requirements for infection prevention and control programmes, 2019, <https://www.who.int/publications/i/item/9789241516945> (accessed Jan 31, 2022).

Клиническая медицина

ՀՏԴ 616.36-089.87

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.1-130

Լեղային բարդությունների առաջացման պատճառները և բուժումը լյարդի մասնահատումների դեպքում**Հ. Ա. Բարսեղյան^{1,2}, Ա. Ա. Ոսկանյան^{2,3}, Ռ. Մ. Կուրդինյան^{1,2},
Ա. Ս. Գալումյան², Հ. Վ. Հարությունյան^{1,2}, Դ. Ի. Պետրոսյան^{1,2}**¹Մ. Հերացու անվան ԵՊԲՀ, ընդհանուր վիրաբուժության ամբիոն²«Նատալի Ֆարմ» ՍՊԸ, «Աստղիկ» բժշկական կենտրոն
0032, Երևան, Դ. Վարուժանի փ., 28/1³Մ. Հերացու անվան ԵՊԲՀ, էնդոսկոպիկ և էնդոկրին վիրաբուժության ամբիոն
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*Բանալի բառեր.* լյարդի մասնահատում, լեղահոսություն, լեղային կուտակում, միջմաշկային դրենավորում**Ներածություն**

Վերջին տասնամյակներին բժշկագիտության զարգացման շնորհիվ զգալիորեն նվազել է լյարդի մասնահատումների ժամանակ բարդությունների և մահացության հաճախականությունը: Նոր տեխնոլոգիաների ի հայտ գալը, վիրահատական տեխնիկայի կատարելագործումը, դեղորայքային բազայի հարստացումը թույլ են տալիս նվազեցնել ներվիրահատական արյունահոսությունների, լյարդային անբավարարության, ինչպես նաև թարախաբորբոքային բարդությունների թիվը [9,12]: Սակայն լյարդի մասնահատումների ժամանակ լեղային բարդությունների հաճախականությունը, ըստ տարբեր հեղինակների, մինչև այժմ 3-14% է [2,8], իսկ եթե կատարվում է նաև միջամտություն արտալյարդային ծորանների վրա, ապա այն կարող է հասնել 30%-ի [4]: Սկսված լեղահոսությունը կարող է առաջացնել պրոցեսի սահմանափակում, լեղային կուտակում, հետագա թարախաբորբոքային բարդություն՝ նպաստելով լյարդային անբավարարության զարգացմանը և մահացության հավանականության մեծացմանը [13-15]:

Նպատակն է լյարդի մասնահատումների դեպքում ախտորոշել լեղահոսության և լեղային կուտակումների առաջացման պատճառները, որոշել բուժման արդյունավետ ուղիները:

Նյութը և մեթոդները

Վերլուծվել են 2011-2021 թթ. լյարդի մասնահատման ենթարկված 185 պացիենտի բուժման արդյունքները. հաշվի են առնվել բացառապես արմատական վիրահատության դեպքերը: Նրանց տարիքը տատանվել է 18-75-ի սահմաններում, միջինը՝ 52 տարեկան: Տղամարդիկ կազմել են պացիենտների 47%-ը (n=87), կանայք՝ 53%-ը (n=98): Պացիենտների բաշխումը, ըստ հիվանդությունների, ներկայացված է աղյուսակ 1-ում:

Աղյուսակ 1

Պացիենտների բաշխումը՝ ըստ հիվանդությունների

Հիվանդություն	Թիվ (%)
Տարբեր ուռուցքների մետաստազ	95 (51,3)
Հեմանգիոմա	41 (22,2)
Հեպատոցելուլյար քաղցկեղ	8 (4,3)
Խոլանգիոկարցինոմա	4 (2,15)
Ալվեոկոկոզ	7 (3,8)
Էխինոկոկոզ, ցիստադենոմա, գամարտոմա, թարախակոյտ, տարածուն պատռվածքներ և այլն	26 (14,1)
Դոնորի ԱՀՀԷ	4 (2,15)
Ընդհանուր	185

Վիրահատական միջամտությունների ցանկը ներկայացված է աղյուսակ 2-ում:

Աղյուսակ 2

Վիրահատական միջամտություններ

Վիրահատություն	Թիվ (%)
ԱՀՀԷ	64 (34,6)
ՉՀՀԷ	16 (8,6)
ԼԱՀՀԷ	5 (2,7)
ՁԼՀԷ	25 (13,5)
ԼՉՀՀԷ	3 (1,6)
ԱՄ < 3 սեզմենտ	66 (35,7)
ԱՄ > 3 սեզմենտ	6 (3,3)
Ընդհանուր	185

Ծանոթություն. ԱՀՀԷ՝ աջակողմյան հեմիհեպատեկտոմիա, ՉՀՀԷ՝ ձախակողմյան հեմիհեպատեկտոմիա, ԼԱՀՀԷ՝ լայնածավալ աջակողմյան հեմիհեպատեկտոմիա, ՁԼՀԷ՝ ձախակողմյան լատերալ հեպատեկտոմիա, ԼՉՀՀԷ՝ լայնածավալ ձախակողմյան հեմիհեպատեկտոմիա, ԱՄ՝ ատիպիկ մասնահատում:

Լյարդի մասնահատման հիմնական ցուցումները մեծ չափերի հեմանգիոմներն ու մետաստատիկ պրոցեսն են, ընդ որում վերջինիս դեպքում մեծամասնությունը կազմել են հաստ և ուղիղ աղիքի չարորակ ուռուցքները:

113 պացիենտի կատարել են անատոմիական մասնահատում, 72-ի՝ ատիպիկ: Որովայնի խոռոչի օրգանների վրա սիմուլտան միջամտություն արվել է 16 դեպքում (8,6%): Հիմնականում միջամտությունները կատարվել են հաստ աղիքի ուռուցքի, իսկ վերականգնողականները՝ արհեստական սրբանի պատճառով: Լյարդի մասնահատման հետ համատեղ ռադիոհաճախային աբլյացիա կատարվել է 12 դեպքում (6,5%):

Լյարդի մասնահատման տեխնիկան: Մասնահատումների տեսակավորումը կատարվել է ըստ միջազգային դասակարգման [16]: Անատոմիական մեծածավալ (հեմիհեպատեկտոմիա, լայնածավալ հեմիհեպատեկտոմիա) մասնահատումները հիմնականում սկսվել են դոներակի, զարկերակի և լյարդային երակների համապատասխան ճյուղերի մերկացումից ու կապումից: Լեղածորանի ճյուղը մերկացվել և կապվել է կամ մինչև պարենքիմի հատումը, կամ ներպարենքիմային՝ կախված անատոմիական առանձնահատկությունից, որը հիմնականում որոշվում է նախափրահատական ՄՌՏ-խոլանգիոգրաֆիայի ընթացքում: Բոլոր պացիենտների հեպատոդուոդենալ կապանի վրա նախօրոք դրվել է առաձգական լարան (Պրինգլի հնարք), սակայն այն օգտագործվել է 64 դեպքում (35%): 175 դեպքում պարենքիմը հատվել է պոնձապատ բիպոլյար պինցետով, 8 դեպքում՝ հարմոնիկ նշտարով, 2 դեպքում՝ «LigaSure»-ով: Վերքի մակերեսից լեղահոսության առկայությունը ստուգվել է՝ այն թանգիֆով ծածկելով և լեղու հետագա հետքը ստուգելով: Լեղապարկի ծորանի ծայրատից հեղուկային ճնշում տրվել է 15 պացիենտի: Լեղահոսության տեղերը կարվել են, նույնականացված լեղածորանի ճյուղերը՝ կապվել կամ կլիպսավորվել: Բոլոր վիրահատություններն ավարտվել են ենթաստոծանիական և ենթալյարդային տարածությունների դրենավորմամբ: Լեղային բարդություն են համարվել հետևյալ իրավիճակները.

- լեղու արտահոսք որովայնի դրենաժներից,
- լեղու սահմանափակ կուտակում, որը հաստատվել է միջմաշկային դրենավորման արդյունքում,
- որովայնի խոռոչում տարածուն հեղուկի կուտակում, որի դրենավորման արդյունքում ստացվել է լեղի,
- լեղուղիների նեղացումներ՝ հաստատված ցանկացած ախտորոշիչ կամ բուժական հետազոտության, միջամտության արդյունքում:

Ըստ ծանրության աստիճանի՝ լեղային բարդությունները դասակարգվել են հետևյալ կերպ.

I աստիճան. լեղահոսությունը շարունակվում է մինչև 5 օր և ինքնուրույն դադարում,

II աստիճան. լեղահոսությունը կազմում է օրական 500 մլ և ավելի, շարունակվում է մինչև 10 օր և ինքնուրույն դադարում,

III աստիճան. լեղահոսությունը դադարում կամ հետևանքները վերացվում են միայն նվազագույն ինվազիվ կամ էնդոսկոպիկ միջամտությունների արդյունքում,

IV աստիճան. լեղային բարդությունը հնարավոր է վերացնել միայն կրկնակի վիրահատությամբ [5]:

Արդյունքները և քննարկումը

Հետվիրահատական մահացությունը կազմել է 4,5%, հետվիրահատական բարդություններ արձանագրվել են 76 դեպքում (41%), (աղյուսակ 3):

Աղյուսակ 3

Հետվիրահատական բարդությունների բնութագրում

Բարդություն	Թիվ (%)
Բիլիար բարդություն	46 (61)
Որովայնի խոռոչի սահմանափակ հեղուկի կուտակում, թարախակույտ	8 (10,5)
Լյարդային անբավարարություն	4 (5,3)
Արյունահոսություն	3 (4)
Վերքի թարախակալում	5 (6,6)
Պնևմոնիա, պլևրիտ	9 (11,8)
Այլ	1 (0,8)

Ընդհանուր բարդությունների ճնշող մեծամասնությունը կազմել են լեղային բարդությունները՝ 46 դեպք (61%), որի 86%-ը եղել են լեղային խուղակները: Լեղու սահմանափակ կուտակում հայտնաբերվել է 18 դեպքում (լեղային բարդությունների 39%-ը), լեղային պերիտոնիտ՝ 4 դեպքում (8,7%), լեղածորանի նեղացում՝ 3 դեպքում (6,5%): Եթե համեմատում ենք 1-ին խմբի՝ լեղային բարդություն ունեցող և 2-րդ խմբի՝ առանց լեղային բարդությունների պացիենտներին, ապա ստացվում է, որ մահճակալային օրերն ավելի շատ են առաջին խմբում՝ 23 օր (14-68), ընդ որում 5 պացիենտ ընդհանուր բարվոք վիճակի շնորհիվ բուժումը շարունակել է ամբուլատոր, իսկ երկրորդ խմբում մահճակալային օրերը կազմել են միջինը 11 օր (4-52), ($p < 0,001$): Խմբերի միջև

մահացության և լյարդային անբավարարության հաճախականության վիճակագրական հավաստի տարբերություն չի արձանագրվել:

Լեղային բարդությունների վերացումը: Բոլոր պացիենտները բաժանվել են ըստ ծանրության աստիճանի.

I աստիճան՝ 21 պացիենտ (45,6%), որոնք բոլորն ունեցել են լեղային խուղակ, դրենաժային խողովակով դուրս է գրվել 3 պացիենտ: Լեղային խուղակը գործել է միջինը 18 օր (3-35):

II աստիճան՝ 22 պացիենտ (47,8%), բոլոր պացիենտներին կատարել են լեղային սահմանափակ կուտակման պունկցիա, որի արդյունքում վերջնական բուժվել է 2 պացիենտ, մնացած դեպքերում կատարվել է միջմաշկային դրենավորում ԳՁՀ հսկողության պայմաններում: Շարունակվող լեղահոսության պատճառով 4 պացիենտի կարիք է եղել կատարել լեղուղիների միջմաշկային միջլյարդային դրենավորում, իսկ նրանցից երկուսին, լեղածորանի ստենոզի պատճառով, միջմաշկային միջլյարդային դրենաժից արտաքին-ներքին ստենտավորում: Լեղային խուղակի առկայության միջին օրերի թիվը 48 է (18-115 օր):

III աստիճան՝ 3 դեպք (6,5%). շարունակվող լեղային պերիտոնիտի պատճառով պահանջվել է երկու կրկնակի վիրահատություն, լեղուղիների դրենավորման տեխնիկապես անհնար լինելու պատճառով մեկ:

Լեղային բարդությունների առաջացման ռիսկի գործոնները

Պացիենտները բաժանվել են երկու խմբի. 1-ին խումբ՝ լեղային բարդություններով 46 պացիենտ, 2-րդ խումբ՝ առանց լեղային բարդությունների 139 պացիենտ: Համեմատվել է նախա- և ներվիրահատական 24 գործոն, որոնցից 7-ի դեպքում եղել է վիճակագրորեն զգալի տարբերություն: Դրանք են՝ լյարդի կրկնակի մասնահատում, երեք և ավելի սեզմենտի մասնահատում, աջակողմյան հեմիհեպատեկտոմիա, ասիայիկ մասնահատում, սիմուլտան վիրահատություններ, լեղածորանների արտալյարդային մերկացում և կապում, որովայնի վերին հարկում կատարված վիրահատության առկայություն (աղյուսակ 4,5):

Աջակողմյան հեմիհեպատեկտոմիայից հետո լեղահոսություն արձանագրվել է 27 դեպքում (32%) 75 պացիենտի պարագայում, ձախակողմյան հեմիհեպատեկտոմիայից հետո՝ ընդհանուր 28-ից 3 դեպքում (7,1%, $p < 0,01$): Ընդհանուր առմամբ կատարվել է 123 անատոմիական մասնահատում՝ հեմիհեպատեկտոմիա, լայնածավալ հեմիհեպատեկտոմիա, լեղածորանի արտալյարդային մերկացման և կապման ժամանակ զարգացել է լեղահոսություն 31 դեպքում (47%) 65 պացիենտի պարագայում, ներլյարդային լեղածորանի կապման ժամա-

Աղյուսակ 4

Ռիսկի մոնիթորինգների վերլուծություն

Գործոն	Ուսումնասիրությունների թիվը		p
	բիլիար բարդություններ n=46	առանց բիլիար բարդությունների n=139	
Արական սեռ	22 (47,8%)	57 (41%)	աննշան
Տարիք	51,2 (18-70)	53 (18-75)	աննշան
Ուղեկցող հիվանդություն	19 (41,3%)	65 (46,7%)	աննշան
Նեոադյուվանտ քիմիաթերապիա	25 (54,3%)	72 (52%)	աննշան
Որովայնում կատարված վիրահատություն	18 (39%)	31 (22,8%)	< 0,05
Կրկնակի մասնահատում	8 (17%)	11 (8%)	< 0,05
Չարորակ պրոցես	36 (80%)	108 (78%)	աննշան
Բարձր բիլիռուբինեմիա	3 (6,5%)	18 (13%)	աննշան
Հեպատոցելուլյար քաղցկեղ	2 (4,3%)	4 (3%)	աննշան
Խոլանգիոկարցինոմա	1 (2,1%)	3 (2,15%)	աննշան
Ալվեոկոկոզ	3 (6,5%)	2 (1,5%)	< 0,05
ԱՀՀԷ	27 (58,6%)	37 (26,6%)	< 0,01
ԼԱՀՀԷ	2 (4,3%)	3 (2,1%)	աննշան
ՉՀՀԷ	3 (6,5%)	22 (15,8%)	աննշան
ԼՉՀՀԷ	1 (2,1%)	2 (1,4%)	աննշան
ԱՄ	12 (26%)	60 (43,2%)	< 0,01
3 և ավելի սեզմենտի մասնահատում	36 (78%)	55 (39,5%)	< 0,01
Միմուլտան վիրահատություններ	3 (6,5%)	4 (2,9%)	< 0,01
Լիմֆոդիսեկցիա	2 (4,3%)	6 (4,4%)	աննշան
Ռադիոհաճախային աբլյացիա	4 (8,6%)	8 (5,7%)	աննշան
Պրինգլի հնարքի կիրառում	20 (43,4%)	44 (31,6%)	աննշան
Լեդածորանի արտա- յարդային մերկացում, Լեդուլինների արտաքին դրենավորում	31 (67%)	24 (17,2%)	< 0,01
Տախտկոմբի կիրառում	10 (21,7%)	21 (15,1%)	աննշան
Տախտկոմբի կիրառում	8 (17,3%)	25 (17,9%)	աննշան
Լեդուլինների հերմետի- կության ստուգում	4 (8,6%)	11 (7,9%)	աննշան

Աղյուսակ 5

Բազմագործոնային վերլուծության արդյունքները

Գործոն	p	Հավանականությունների հարաբերակցությունը
Վիրահատություն որովայնում	աննշան	1,3 (0,7-3,2)
Կրկնակի մասնահատում	աննշան	2,4 (0,8-7,1)
Ալվեոկոկոզ	աննշան	3 (0,5-14,5)
3 և ավելի սեզմենտի մասնահատում	աննշան	0,8 (0,35-2,6)
ԱՀՀԷ	0,02	3,1 (1,3-8,2)
ԱՄ	աննշան	1 (0,6-2,5)
Ծորանների արտալարդային մերկացում, հատում	0,005	3 (1,3-6,5)

նակ՝ 58-ից 11 դեպքում (18%, $p<0,05$): ԱՀՀԷ-ից և ՉՀՀԷ-ից հետո լեղահոսությունը համեմատվել է, ինչի արդյունքում պարզվել է, որ բլթային ծորանների ներլարդային հատման դեպքում վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն չկա (համեմատվել է 15 ԱՀՀԷ (20%) և 3 ՉՀՀԷ (10,7%, $p=0,3$): Արտալարդային եղանակով բլթային լեղածորանը մշակելիս լեղահոսություն ավելի հաճախ ի հայտ է գալիս ԱՀՀԷ-ի ժամանակ՝ 19 դեպք (42,2%) 45 պացիենտի պարագայում, ՉՀՀԷ-ի ժամանակ՝ 1 դեպք (8,3%) 12 պացիենտի պարագայում ($p<0,01$): Այսպիսով, ԱՀՀԷ-ի դեպքում բլթային ծորանի արտալարդային մերկացումը և հատումը լեղային բարդությունների առաջացման ռիսկի գործոններ են:

Լեղահոսության հիմքում մեծամասամբ ընկած է պարենքիմի հատման մակերեսին հատված ծորանների հերմետիկության խախտումը: Դեպքերի մի մասում լեղահոսությունը դրենավորվում է որովայնի դրենաժներով, և այլ, ավելի լուրջ բարդություններ չեն առաջանում: Սակայն լեղու կուտակման, երկարատև լեղահոսության պարագայում ի հայտ են գալիս տեղային բորբոքային երևույթներ, և եթե դրանք մոտ են խոշոր տրամաչափի լեղածորաններին, կարող են առաջացնել ֆիբրոզ փոփոխություններ, հետագայում էլ՝ կայուն նեղացում: Լյարդի պարենքիմի կոմպենսատոր արագ աճը կարող է հանգեցնել լեղածորանի նեղացման, ընդհուպ ծորանի ոլորման [6,11]: Գրականության մեջ հիշատակվում են նաև հեռավոր բարդություններ, ինչպիսին է բրոնխոբիլիար խոլակլը, որը կարող է ի հայտ գալ վիրահատությունից մի քանի տարի անց:

Վիրահատության առաջին օրերին որովայնի դրենաժներից, մասնավորապես հատված մակերեսի մանր ճյուղերից եկող արտադ-

րության մեջ կարող է լինել լեղու որոշակի պարունակություն, որը հիմնականում ինքնաբերաբար դադարում է՝ առանձնապես չճանրացնելով պացիենտի վիճակը: Հարց է առաջանում. ե՞րբ այս խնդիրը համարել բարդություն. դրա համար առաջարկվում է որոշել լեղու խտությունն արտազատվող հեղուկում, լեղու պարունակությամբ արտադրության տևողությունը և ծավալը: Տարբեր մոտեցումների դեպքում ստացվում են լյարդի մասնահատումների ժամանակ ի հայտ եկող լեղային բարդությունների՝ իրարից բավականին տարբեր տվյալներ, ինչը դժվարացնում է արդյունքների համեմատումը [7]:

Ըստ մեր հետազոտության՝ լեղային բարդությունների պատճառով մահացության աճ չի արձանագրվել, սակայն տարբեր հեղինակների աշխատություններում տարբեր արդյունքներ են: Լեղային բարդությունների ծանրակշիռ մասը վերացվում է պահպանողական (36%) կամ նվազագույն ինվազիվ և էնդոսկոպիկ եղանակներով (48%), դեպքերի 6%-ը՝ կրկնակի վիրահատությամբ:

Արդյունքների վերլուծությունը թույլ է տալիս ասել, որ լեղային բարդությունների գերակշիռ մասը կարելի է վերացնել պահպանողական և նվազագույն ինվազիվ մեթոդներով: Պետք է նշել նաև, որ կրկնակի վիրահատության անհրաժեշտության դեպքում այն պետք է կատարել հնարավորինս շուտ՝ խուսափելու համար սեպսիսից և հետագա պոլիօրգան անբավարարությունից, որոնք պացիենտի մահվան հիմնական պատճառներն են [2,3,13]: Հրատարակված որոշ աշխատանքներում լեղահոսության պատճառների թվում նշվում են տարիքը, ներլյարդային խոլանգիոկարցինոման, լեյկոցիտների քանակը մինչև վիրահատությունը, IV սեզմենտի մասնահատումը, կենտրոնական մասնահատումը, վիրահատության տևողությունը, ինչպես նաև սուր խոլանգիտի երևույթներից մինչև վիրահատությունն ավելի քիչ, քան մեկ ամիս ժամկետը [1,2,13,15]: Թեմայի վերաբերյալ մի աշխատությունում ներկայացվել է ֆիբրինային սոսնձի՝ որպես լեղահոսության կանխարգելման գործոնի կիրառումը [10], սակայն մեկ այլ, ավելի մեծածավալ հետազոտությամբ հերքվել է դա. մենք ևս կարծում ենք, որ «Տախոկոմբ» ֆիբրին-կոլագենային միջոցի օգտագործումը չի ազդում լեղահոսության հաճախականության վրա: Լեղածորանների հերմետիկության ստուգումը ֆիզիոլոգիական լուծույթով ևս չի տալիս սպասվող արդյունքը, քանի որ լեղահոսությունը հիմնականում լինում է մանր ճյուղերից, և թափանցիկ հեղուկը չի երևում: Լեղահոսության բարդությունների տոկոսը կարելի է իջեցնել՝ օգտագործելով գունային լուծույթներ՝ ինդոցիանին կանաչ, մեթիլեն կապույտ [5,16]:

Մեր աշխատանքում ներկայացրել ենք լեղային բարդությունների ռիսկի հետևյալ գործոնները. ԱՀՀ-ի դեպքում լեղածորանի արտա-

յարդային մերկացում և կապում, որի բացատրությունը հետևյալն է. հեպատոդուոդենալ կապանի խոր մերկացումը կարող է առաջացնել լեղածորանի անոթազրկում և հետագա նեկրոզ: Բացի դրանից, տվյալ շրջանում ծորանի հատումը մեծացնում է բիֆուրկացիայի և I սեգմենտի ծորանի վնասման ռիսկը, որը կարող է միանալ և՛ աջ, և՛ ձախ ծորանին: Եվ երրորդ պատճառն աջ ծորանի զգալի կարճ լինելն է ձախ ծորանի համեմատ: Արդյունքում աջ ծորանը մերկացնելիս և կապելիս խիստ մեծանում է բիֆուրկացիայի վնասման կամ ստենոզի առաջացման հավանականությունը:

Կատարվել է յարդի մասնահատման ենթարկված 185 պացիենտի բուժման արդյունքների հետադարձ ուսումնասիրություն: Հետազոտվել է նախա- և ներվիրահատական 24 գործոն: Լեղային բարդություն զարգացել է 24,8% դեպքում, որը, սակայն, չի ազդել մահացության ցուցանիշի վրա: Արձանագրվել են լեղահոսության առաջացման ռիսկի գործոնները՝ աջակողմյան հեմիհեպատէկտոմիայի ժամանակ բլթային լեղածորանի արտալյարդային մերկացումը, կապումը և հատումը:

Լեղային բարդությունների վերացման գործում արդյունավետ են պահպանողական բուժումը և նվազագույն ինվազիվ մեթոդները (միջմաշկային դրենավորումներ). դրանց արդյունավետությունը 93,5% է: Կրկնակի վիրահատություն պահանջվում է շատ քիչ դեպքերում:

Ընդունված է 05.10.22

Причины и лечение билиарных осложнений при резекции печени

**А.А. Барсегян, А.А. Восканян, Р.М. Кургинян, А.С. Галумян,
Г.В. Арутюнян, Д.И. Петросян**

Проведено ретроспективное изучение результатов лечения 185 больных, перенесших резекцию печени. Билиарное осложнение развилось в 24,8% случаев, но они не повлияли на показатель летальности. Нами исследованы 24 пред- и интраоперационных фактора, зарегистрированы факторы риска возникновения желчеистечения: внепеченочное обнажение, перевязка и пересечение долевого желчного протока при правосторонней гемигепатэктомии. Консервативное лечение и малоинвазивные методы (чрескожное дренирование) эффективны при устранении билиарных осложнений, их эффективность составляет 93,5%. Повторная операция требуется в редких случаях.

Causes and Treatment of Biliary Complications in Liver Resections

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

A retrospective study of the results of treatment of 185 patients who underwent liver resection was carried out. Biliary complications developed in 24,8% of cases, but they did not affect the mortality rate. 24 pre- and intraoperative factors were studied, risk factors for bile leakage were recorded: extra hepatic exposure, ligation and intersection of the lobar bile duct during right-sided hemihepatectomy. Conservative treatment and minimally invasive methods (percutaneous drainage) are effective in eliminating biliary complications, their effectiveness is 93,5%. Reoperation is required in rare cases.

Գրականություն

1. Ахаладзе Г.Г., Гребенкин Е.Н., Чхиквадзе В.Д., Станоевич У.С., Гончаров С.В. Симультантные лапароскопические резекции печени: опыт одного центра. Альманах клинической медицины. 2018, 46, 6, с. 592–597.
2. Патютко Ю., Сагайдак И. и др. Хирургическое лечение первичного рака печени. Практик. онкология, 2008, т 9, 4, с. 197-201.
3. Поляков А.Н., Подлужный Д.В., Мамонтов К.Г., Бородин Д.Г., Патютко Ю.И. Комбинированное лечение больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени. Ж. Фарматека, 2012, 18, с.42-49.
4. Тимошенкова А., Катанов Е. и др. Причины желчеистечений после резекции печени. Практик. медицина, 2016, 5(97), с. 53-57.
5. Тимошенкова А., Катанов Е., Долгов О., Прокопьев С. Факторы риска развития желчеистечения после резекции печени. Современные проблемы науки и образования, 2018, № 2.
6. Чардаров Н., Билиарные осложнения после резекций печени. Ж. Хирургия им. Н.И. Пирогова, 2010,(8), с.61-68.
7. Чардаров Н.К., Багмет Н.Н., Шатверян О.Г. и др. Факторы риска развития билиарных осложнений после резекции печени. Анналы хирургической гепатологии, 2010, N 3, с.76.
8. Capussoti L., Ferrero A. et al. Bile leakage after hepatic resection, Were is the risk?. Arch Surg., 2006, v.141, pp. 690-694.
9. Cescon M., Vetrone G. et al. Trends in perioperative outcome after hepatic resection. Analysis of 1500 consecutive unselected cases over 20 years. Ann. Surg., 2009, v. 249, pp. 995-1002.
10. Figueras J., Llado L. et al. Application of fibrin glue sealants after hepatectomy does not seem justified. Results of a randomized study in 300 patients. Ann. Surg., 2007, v. 245, pp. 536-542.
11. Hasegawa K., Yazumi S. et al. Endoscopic management of postoperative biliary complications in donors for living donor transplantation. Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2003, v. 1, p. 183-188.
12. Kondo K., Chijiwa K. et al. Hepatic resection is justified for elderly patients with hepatocellular carcinoma. Wld J. Surg.. 2008, v.32, pp. 2223-2229.
13. Li S., Liang L., Peng B. et al. Bile leakage after hepatectomy for hepatolithiasis. Risk factors and managment. Surg., 2007, v. 141, pp. 340-345.
14. Norio Kubo, Ken Shirabe. Treatment strategy for isolated bile leakage after hepatectomy: Literature review, Ann. Of Gastroenterogical Surgery, 2020, v. 4, I. 1, pp. 47-55.
15. Okabayashi T., Nishimori I. et al. Risk factors and predictors for surgical site infection after hepatic resection. J. Hospital Infection, 2009, v.73, pp. 47-53.
16. Strasberg S. Nomenclature of hepatic anatomy and resections. A review of the Brisbane 2000 system. J. Hepatobiliary Pancreat Surg., 2005, v.12, pp. 351-355.

ՀՏԴ 616.832-089

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.1-140

**Էնդոսկոպիկ տրանսնազալ վիրաբուժությունը
ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկի արտահոսքով ուղեկցվող
ախտաբանական վիճակների դեպքում**

**Ա. Ս. Կոչտոյան, Լ. Ս. Մովսիսյան, Լ. Ա. Պետրոսյան,
Յ. Օ. Ղուկասյան, Հ. Ա. Զարգարյան, Ա. Հ. Մկրտչյան,
Ն.Ռ. Նահապետյան**

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

Բանալի բառեր. առաջային գանգափոսի դեֆեկտ, ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկ, լիկվորեա

Առաջային գանգափոսի դեֆեկտով պայմանավորված ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկի արտահոսքը (լիկվորեա) արդիական խնդիր է քիթ-կոկորդ-ականջաբանության և նյարդավիրաբուժության մեջ: Լիկվորեայի հիմքում ընկած է ոչ նորմալ հարաբերակցությունը քթի խոռոչի, հարքթային ծոցերի և ենթաոստայնային (սուբառախնոթիդալ) տաքածության միջև:

Աշխատանքում նկարագրված են սպոնտան և ուռուցքով պայմանավորված ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկի արտահոսքի 2 դեպքի կլինիկական արտահայտությունը, ախտորոշումը, վիրահատական բուժման նկարագրությունը՝ համապատասխան մոտեցումներով և բուժման արդյունքներով:

Ներածություն

Առաջային գանգափոսի դեֆեկտներով պայմանավորված ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկի (լիկվոր) արտահոսքն արդիական խնդիր է քիթ-կոկորդ-ականջաբանության և նյարդավիրաբուժության մեջ:

Ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկի արտահոսքի հիմքում ընկած է ոչ նորմալ հարաբերակցությունը քթի խոռոչի, հարքթային ծոցերի և ենթաոստայնային (սուբառախնոթիդալ) տարածության միջև: Հիմնական պատճառներն են՝ գլխուղեղի տրավմաները, նորագոյացությունները, յարթոգեն (հաճախ որպես էնդոսկոպիկ վիրահատությունների բարդություն), ինքնաբուխ (գանգուղեղային ճնշման բարձրացում), [24,25]: Ֆիստուլայի առավել հաճախ հանդիպող տեղամասեր են էթմոիդալ ծակոտկեն թիթեղը, հիմային ծոցի հետին, կողմնային պատերը: Առավել հազվադեպ հանդիպում է ճակատային ծոցի հետին պատի դեֆեկտը [27]:

Ախտորոշման համար հարկավոր է հավաքել մանրակրկիտ անամնեզ, քանի որ ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկի արտահոսքը հեշտությամբ կարելի է շփոթել ավերգիկ ռինիտի հետ: Լիկվորեայի ժամանակ դիտվում է մշտական քթահոսություն հատկապես գլուխը կախելիս, որը կարող է լինել շատ առատ (թաշկինակի ախտանիշ): Կլինիկական դրսևորումներն են՝ մետաղական համ բերանում, մենինգեալ ախտանիշներ՝ գլխացավ, որն անցնում է հորիզոնական դիրքում (օրթոստատիկ գլխացավ), սրտխառնոց, փսխում: Որպես բարդություն կարող են դիտվել մենինգիտ, մենինգոէնցեֆալիտ, միելիտ, պնևմոցեֆալիա, գանգուղեղային նյարդերի դիսֆունկցիաներ, գաստրիտ և այլ բարդություններ: Ախտորոշման համար կատարվում է հեղուկի բակտերիոլոգիական հետազոտություն՝ որոշելու համար հեղուկի մեջ գլյուկոզի մակարդակը, որը նորմայում կազմում է արյան գլյուկոզի 2/3-ը: Ոսկե ստանդարտ է համարվում β -2 տրանսֆերինի ֆրակցիայի (tau protein) և Beta-trace սպիտակուցի որոշումը [1,2,16,32]: Կատարվում են հարքթային ծոցերի համակարգչային շերտագրում (ՀՇ), բարձր լուսաչափման ՀՇ (HRCT), ՀՇ ցիստեռնոգրաֆիա կոնտրաստով, որը ևս համարվում է ոսկե ստանդարտ, հարկ եղած դեպքում կատարվում է մագնիսառեզոնանսային ցիստեռնոգրաֆիա [5,7,15,18,19,26,30,31,35]: Ախտորոշման նպատակով կատարվում է նաև Na լուծույթով նոսրացված 5% ֆլուորեսցենինի ինտրատեկալ ներարկում (ողնուղեղային՝ սուբառախնոթիդալ տարածություն), որի արդյունքում ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկը փոխում է գույնը գորշականաչավունի՝ այսպիսով առավել տեսանելի դարձնելով ֆիստուլայի տեղամասը և լիկվորի արտահոսքը (մեթոդը ոչ միշտ է կիրառելի, քանի որ կարող է առաջացնել լուրջ նյարդաբանական խանգարումներ), [3,4,6,8-14,20,22,28,29]:

Ոչ մեծ դեֆեկտների դեպքում բուժումը կատարվում է կոնսերվատիվ եղանակով: Ցուցված են դեհիդրատացիոն թերապիա, հակաբիոտիկաթերապիա, հակաբակտերիալ, հակահիպերտենզիվ դեղորայք, անկողնային ռեժիմ, ըստ ցուցման՝ գոտկային դրենաժ (3-5 օր): 10

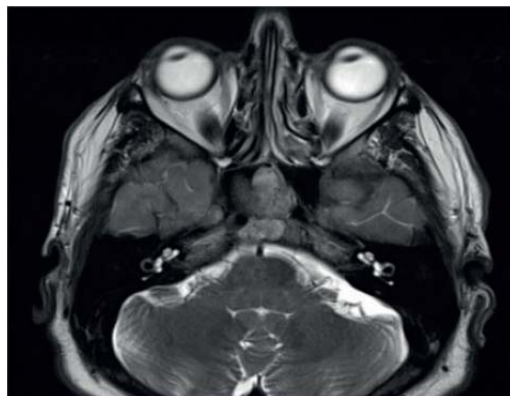
օրվա ընթացքում ախտանիշների չդադարելու դեպքում ցուցված է վիրահատական բուժում: Գոյություն ունեն դեֆեկտի վերականգնման ներքթային և արտաուղեղային մոտեցումներ: Ներկայումս ժամանակակից և քիչ տրավմատիկ եղանակ է համարվում էնդոսկոպիկ ներքթային (տրանսնազալ) մոտեցումը: Դեֆեկտների վերականգնման համար որպես աուտոտրանսպլանտատ կարող են ծառայել հետևյալ նյութերը՝ ազատ լորձաթաղանթ (free mucosal grafts), ոտիկի վրա լորձաթաղանթային լաթ (pedicled mucosal graft), վերնաճառ-լորձաթաղանթային լաթ (mucoperichondrium), ճարպ, փակեղ, մկան, խեցու ոսկոր (turbinate bone), միջնապատի ոսկոր, պտկաձև ելունի ոսկոր, դատարկ, հոմոլոգ պերիկարդ (blanked, homologous pericardium), [33]: Ներքթային եղանակով կիրառվող մոտեցումներն են՝ bath plug technique [34], sandwich grafting technique [23], հյուսվածքների ամրացման տեխնիկա (tissue reinforcement), [21]:

Հյուսվածքների տեղադրման 3 տարբերակներն են՝ լոսկուտի տեղադրում կարծր ուղեղապատյանի և ոսկրի միջև (underlay/ inlay technique), լոսկուտի տեղադրում ոսկրային դեֆեկտի վրա՝ քթածոցային (սինոնազալ) խոռոչի գմբեթում (overlay/onlay), կոմբինացված եղանակ [17]:

Կլինիկական դեպքեր

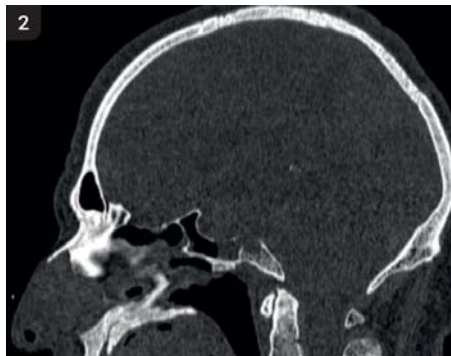
Կլինիկական դեպք 1

Պացիենտը 41 տարեկան տղամարդ էր, ով դիմել էր «Աստղիկ» ԲԿ՝ շուրջ 2 ամիս զանգատվելով գլխացավերից, որի կապակցությամբ ուղեգրվել էր նյարդավիրաբուժական բաժանմունք: Կատարվել է գլխուղեղի ՄՌՇ (նկ. 1), ըստ որի՝ հայտնաբերվել է կիստոզ-սուլիդ գոյացություն տեսանյարդի խաչվածքի և թրքական թամբի շրջանում



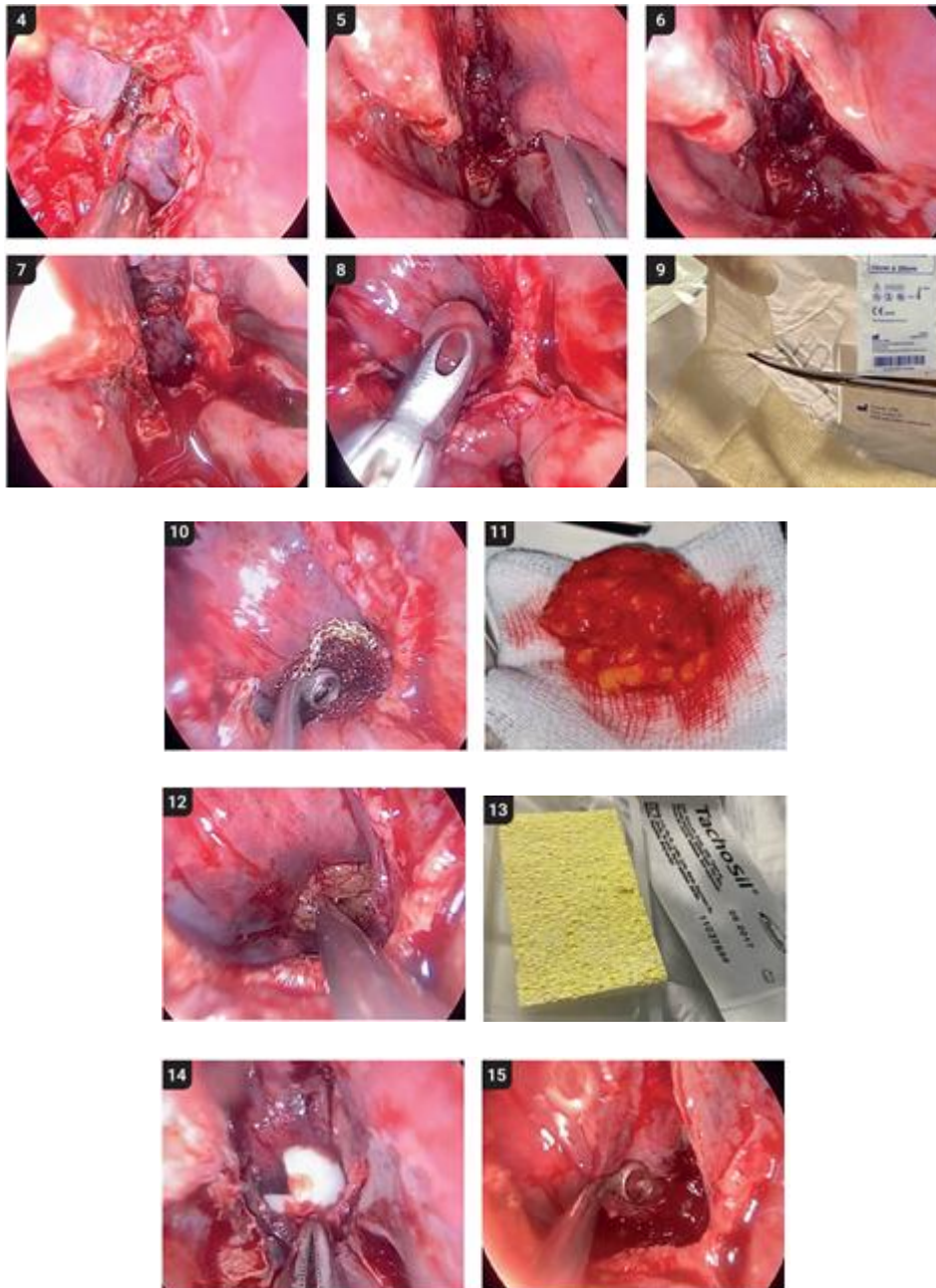
Նկ. 1. Գլխուղեղի ՄՌՇ կիստոզ-սուլիդ գոյացություն տեսանյարդի խաչվածքի և թրքական թամբի շրջանում

(մակրոադենոմա): Գոյացության չափսերն են՝ լայնություն՝ 3,3 x 4,7 սմ, առաջահետին չափս՝ մինչև 4,9 սմ: Այն իր ստորին բևեռում ներթափանցում էր հիմային ծոց: Դիտվում էին III փորոքի հատակի դեֆորմացիաներ, IV փորոքը՝ ինտակտ: Նշանակվել է դեղորայքային բուժում (դոստինեքս, Vit. D): 2 ամիս անց կատարվել է կրկնակի ՄՌՇ, ըստ որի՝ դեղորայքի ֆոնին դիտվել է գոյացության չափսերի փոքրացում՝ լայնություն՝ 2,9 x 3,3 սմ, առաջահետին չափս՝ 2,6 սմ: Դեպի հիմային ծոց գոյացության սուբտոտալ ներհրում, III փորոքի հատակի դեֆորմացիաներ, IV փորոքը՝ ինտակտ: Քանզի ուռուցքը փոքրացել էր, և կային III փորոքի հատակի դեֆորմացիաներ, պացիենտը սկսել էր զանգատվել մշտական քթահոսությունից և լիկվորեայի կասկածով ուղեգրվել ՔԿԱ բաժանմունք: Ծոցի պատի դեֆեկտը հայտնաբերելու նպատակով ցուցվել է կատարել գլխի համակարգչային ցիստեոնոգրաֆիա, սակայն պացիենտն ուներ կոնտրաստ նյութի կիրառման հակացուցում: Այսպիսով, նախորդ ՄՌՇ-ից 1 շաբաթ անց կատարվել է հարքթային ծոցերի ՀՇ (նկ. 2,3), ախտորոշվել են թրքական թամբի շուրջ 1,3 x 2,5 սմ գոյացություն, աջ հիմային ծոցի վերին պատի քայքայում, 1,1 սմ չափով գոյացության ներհրում հիմային ծոց, ծոցում հեղուկի հորիզոնական մակարդակ:

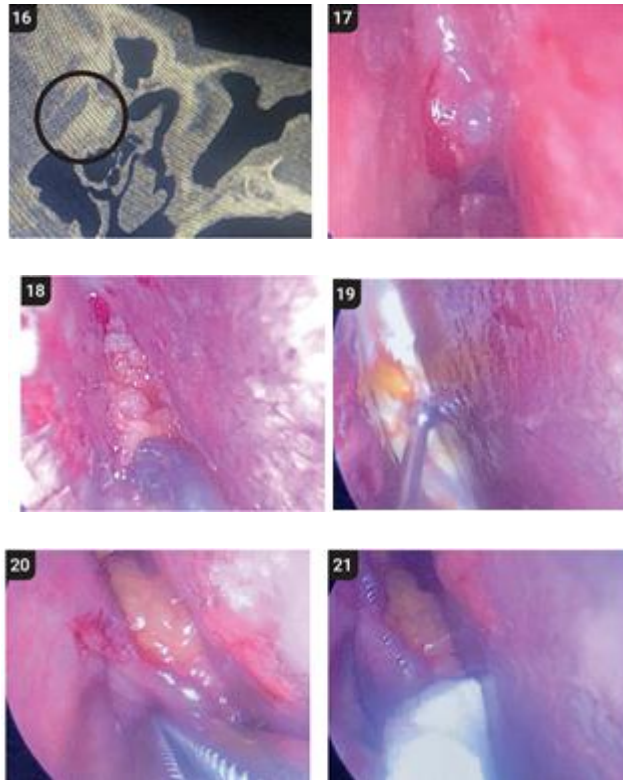


Նկ. 2, 3. Հարքթային ծոցերի ՀՇ գոյացության ներհրում հիմային ծոց, աջ հիմային ծոցի վերին պատի քայքայում, ծոցում հեղուկի հորիզոնական մակարդակ

Կատարվել է ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկի բակտերիոլոգիական հետազոտություն, հաստատվել է լիկվորի առկայությունը: Նախափրահատական փուլում, ինչպես նաև վիրահատության ընթացքում չի կատարվել ֆլուորեսցենով լիկվորի ներկում: 14 օր անց ՔԿԱ բաժանմունքում կատարվել է վիրահատություն՝ հիմային ծոցի վերին պատի դեֆեկտի վերականգնում էնդոսկոպիկ տրանսնազալ եղանակով:



Նկ. 4-15. Հիմային ծոցի վերին պատի դեֆեկտի վերականգնում էնդոսկոպիկ տրանսնազալ եղանակով



Նկ.16-21. Մաղուկրի ծակոտկեն թիթեղի դեֆեկտի փակում էնդոսկոպիկ տրանսնազալ եղանակով

Բացվել է հիմային ծոցը (նկ. 4): Քթի միջնապատի հետին՝ ոսկրային հատվածում լորձաթաղանթի վրա կատարվել է հորիզոնական կտրվածք, առանձնացվել է լորձաթաղանթը՝ հետագայում անոթավորող ոտիկով լաթ ստեղծելու նպատակով (նկ.5,6): Հեռացվել են քթի միջնապատի ոսկրային հատվածները, ռոստրումը, հիմային ծոցի միջխտրոցային միջնապատը, որից հետո վիզուալիզացվել է գոյացությունը և հեռացվել (նկ.7,8): Դեֆեկտից ներս տեղադրվել է ցելյուլոզա (նկ.9,10): Նախապես հարպորտային շրջանից վերցվել է ճարպ (ավելի մեծ, քան դեֆեկտը), (նկ.11): Ճարպը տեղադրվել է դեֆեկտից ներս (նկ.12), ճարպի վրա տեղադրվել է կոլագենային սպունգ (tachosil), (նկ.13,14): Այնուհետև միջնապատի լորձաթաղանթի ոտիկի վրա ձևավորված լաթը շրջվել է շերտերի վրա՝ հետագա սնուցում ապահովելու նպատակով (նկ.15): Վերջում տեղադրվել է հեմոստատիկ սպունգ (gel-foam): Հետվիրահատական շրջանում նշանակվել են լայն սպեկտրի հակաբիոտիկներ, ցուցվել գլխատակի բարձր դիրք, խուսափել ներգանգային ճնշումը բարձրացնող միջամտություններից:

Պացիենտը հետազոտվել է հետվիրահատական մոտակա (3 ամիս անց) և հեռակա (1 տարի անց) շրջաններում: Բուժառուն որևէ զանգատ չի նշել, օբյեկտիվ քննության ժամանակ պարոլոգիկ փոփոխություններ չեն դիտվել, ըստ հարքթային ծոցերի ՀՇ-ի՝ լիկվորոդինամիկայի խանգարում չի դիտվել:

Կլինիկական դեպք 2

Պացիենտը 50 տարեկան տղամարդ էր, ով 24 օր շարունակ զանգատվում էր մետաղական համից բերանում և գլուխը կախելիս անդադար հեղուկի արտահոսից: Պատճառ չէր նշում: Անամնեզում փոքր տարիքում նշում էր բարձր ներզանգային ճնշում, որը կարգավորվել էր: Կատարվել է համակարգչային ցիստեռնոգրաֆիա, ըստ որի՝ հայտնաբերվել է մադոսկրի ծակոտկեն թիթեղի ճեղք (նկ.16-ում երևում է կոնտրաստ նյութի կուտակումը):

Կատարվել է վիրահատություն՝ մադոսկրի ծակոտկեն թիթեղի դեֆեկտի փակում էնդոսկոպիկ տրանսնազալ եղանակով:

Նախապես հարպորտային շրջանից վերցվել է ճարպ: Վիզուալիզացվել է լիկվորի արտահոսքը, առանց ֆլուորեսցենի կիրառման (նկ.17): Ճարպը տեղադրվել է դեֆեկտից ներս (նկ.18), որի վրա տեղադրվել է կոլագենային սպունգ (tachosil), (նկ.19): Այնուհետև միջին խեցու լորձաթաղանթը շերտազատվել է ոսկրային հատվածներից, և ազատ լորձաթաղանթային լաթը շրջվել է դեֆեկտի վրա՝ հետագայում

անոթավորում ապահովելու նպատակով (նկ.20): Այնուհետև լորձաթաղանթի վրա տեղադրվել է հեմոստատիկ սպունգ (gelfoam), (նկ.21):

Հետվիրահատական շրջանում նշանակվել է դեղորայքային բուժում՝ դիակարբ 250 մգ, 3 օր, լայն սպեկտրի հակաբիոտիկներ, բացառվել է ներգանգային ճնշումը բարձրացնող ցանկացած գործողություն:

Վիրահատությունից 2 ամիս անց բուժառուն նշում էր գլխացավ, սակայն քթարտադրություն չի նշել: Նյարդավիրաբույժների կողմից ախտորոշվել է բարձր ներգանգային ճնշում և հիդրոցեֆալիա: Կատարվել է վենտրիկուլոպերիտոնեալ շունտավորում՝ հավելյալ լիկվորի արտահոսք ապահովելու և այդպիսով ներգանգային ճնշումն իջեցնելու նպատակով: Հինգ ամիս անց կատարվել է գլխուղեղի ՄՌՇ. պարոլոգիկ փոփոխություններ չեն դիտվել:

Եզրակացություն

Այսպիսով, ուղեղ-ոդոնոդեղային հեղուկի արտահոսքով ուղեկցվող առաջային գանգափոսի դեֆեկտների վերականգնումն էնդոսկոպիկ եղանակով անվտանգ է և արդյունավետ: «Bath-blug»-ը հուսալի, արդյունավետ մեթոդ է, ապահովում է հետվիրահատական շրջանի թեթև ընթացք, չպահանջելով քթի խոռոչի տամպոնադա՝ այն նվազեցնում է հիվանդի դիսկոմֆորտի զգացողությունը:

Ընդունված է 07.11.22

Эндоскопическая трансназальная хирургия при патологических состояниях, сопровождающихся оттоком спинномозговой жидкости

**А. С. Коштоян, Л. С. Мовсисян, Л. А. Петросян, Ю. О. Гукасян,
Г. А. Заргарян, А. А. Мкртчян, Н. Р. Нагапетян**

Истечение цереброспинальной жидкости (ликворея), вызванное дефектом дна передней черепной ямки, считается актуальной проблемой в оториноларингологии и нейрохирургии. Ликворея обусловлена аномальным соотношением между полостью носа, пазух и субарахноидальным пространством.

В данной работе описаны клинические проявления, диагностика, доступы и результаты оперативного лечения двух случаев – спонтанной и индуцированной опухолью ликвореи.

Endoscopic Transnasal Surgery in Pathological Conditions Accompanied by Cerebrospinal Fluid Leakage

A. S. Koshtoyan, L. S. Movsisyan, L. A. Petrosyan, Y. O. Ghukasyan,
H. A. Zargaryan, A. H. Mkrtchyan, N. R. Nahapetyan

Cerebrospinal fluid (CSF) leakage due to anterior skull base defect is considered a topical issue in otorhinolaryngology and neurosurgery. An abnormal relation between the nasal cavity, the sinuses and the subarachnoid space causes CSF leakage.

The clinical manifestations, diagnosis, surgical approaches and results of treatments of two cases, spontaneous and tumor-induced CSF leakage, have been described in this work.

Գրականություն

1. Arrer E., Meco C., Oberascher G., Piotrowski W., Albegger K., Patsch W. beta-Trace protein as a marker for cerebrospinal fluid rhinorrhea. Clin Chem., 2002, 48(6 Pt 1):939–941.
2. Asian J. Surg., 2004, 27:39–42. 14. Warnecke A., Averbek T., Wurster U., Harmening M., Lenarz T., Stover T. Diagnostic relevance of beta2-transferrin for the detection of cerebrospinal fluid fistulas. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 2004, 30:1178–1184.
3. Bernal-Sprekelsen M., Alobid I., Mullol J., Trobat F., Tomas-Barberan M. Closure of cerebrospinal fluid leaks prevents ascending bacterial meningitis. Rhinology, 2005, 43:277–281.
4. Demarco RC., Tamashiro E., Valera FC., Anselmo-Lima WT. Use of a hypodense sodium fluorescein solution for the endoscopic repair of rhinogenic cerebrospinal fluid fistulae. Am. J. Rhinol., 2007, 21:184–186.
5. Eberhardt KE., Hollenbach HP., Deimling M., Tomandl BF., Huk WJ. MR cisternography: a new method for the diagnosis of CSF fistulae. Eur. Radiol., 1997, 7:1485–1491.
6. Felisati G., Bianchi A., Lozza P., Portaleone S. Italian multicentre study on intrathecal fluorescein for craniocervical fistulae. Acta. Otorhinolaryngol Ital., 2008, 28:159–163.
7. Goel G., Ravishankar S., Jayakumar PN. et al. Intrathecal gadolinium-enhanced magnetic resonance cisternography in cerebrospinal fluid rhinorrhea: road ahead? J. Neurotrauma, 2007, 24:1570–1575.
8. Guimaraes R., Becker H. A new technique for the use of intrathecal fluorescein in the repair of cerebrospinal fluid rhinorrhea using a hypodense diluent. Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord), 2001, 122:191–193.
9. Javadi SA., Samimi H., Naderi F., Shirani M. The use of low- dose intrathecal fluorescein in endoscopic repair of cerebrospinal fluid rhinorrhea. Arch. Iran Med., 2013, 16:264–266.
10. Jones ME., Reino T., Gnoy A., Guillory S., Wackym P., Lawson W. Identification of intranasal cerebrospinal fluid leaks by topical application with fluorescein dye. Am. J. Rhinol., 2000, 14:93–96.

11. *Keerl R, Weber RK., Draf W., Wienke A., Schaefer SD.* Use of sodium fluorescein solution for detection of cerebrospinal fluid fistulas: an analysis of 420 administrations and reported complications in Europe and the United States. *Laryngoscope*, 2004, 114:266–272.
12. *Lanza DC., O'Brien DA., Kennedy DW.* Endoscopic repair of cerebrospinal fluid fistulae and encephaloceles. *Laryngoscope*, 1996, 106(9 Pt 1):1119–1125.
13. *Liu HS., Chen YT., Wang D. et al.* The use of topical intranasal fluorescein in endoscopic endonasal repair of cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Surg. Neurol.*, 2009, 72:341–345; discussion 346.
14. *Moseley JL., Carton CA., Stern WE.* Spectrum of complications in the use of intrathecal fluorescein. *J. Neurosurg.*, 1978, 48:765–767.
15. *Mostafa BE., Khafagi A.* Combined HRCT and MRI in the detection of CSF rhinorrhea. *Skull Base*, 2004, 14:157–162; discussion 162.
16. *Nandapalan V., Watson ID., Swift AC.* Beta-2- transferrin and cerebrospinal fluid rhinorrhoea. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.*, 1996, 21:259–264.
17. *Jones N. S. and Becker D. G.* Advances in the management of CSF leaks: new techniques will improve the management of unilateral clear nasal discharge. *British Medical Journal*, 2001, vol. 322, no. 7279, pp. 122–123.
18. *Ozgen T., Tekkok IH., Cila A., Erzen C.* CT cisternography in evaluation of cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Neuroradiology*, 1990, 32:481–484.
19. *Payne RJ., Frenkiel S., Glikstein R., Mohr G.* Role of computed tomographic cisternography in the management of cerebrospinal fluid rhinorrhea. *J. Otolaryngol.*, 2003, 32:93–100.
20. *Placantonakis DG., Tabaei A., Anand VK., Hiltzik D., Schwartz TH.* Safety of low-dose intrathecal fluorescein in endoscopic cranial base surgery. *Neurosurgery*, 2007, 61(3 Suppl):161–165; discussion 165–166.
21. *Prosser JD., Vender JR., Solares CA.* Traumatic cerebrospinal fluid leaks. *Otolaryngol. Clin., N. Am.*, 2011, 44:857–873.
22. *Saafan ME., Ragab SM., Albirmawy OA.* Topical intranasal fluorescein: the missing partner in algorithms of cerebrospinal fluid fistula detection. *Laryngoscope*, 2006, 116:1158–1161.
23. Sandwich grafting technique for endoscopic endonasal repair of cerebrospinal fluid rhinorrhea. Magdy Eisa Saafan, Osama A. Albirmawy, Mohamed Osama Tomoum.
24. *Schlosser RJ., Wilensky EM., Grady MS., Bolger WE.* Elevated intracranial pressures in spontaneous cerebrospinal fluid leaks. *Am. J. Rhinol.*, 2003, 17:191–195.
25. *Schlosser RJ., Woodworth BA., Wilensky EM., Grady MS., Bolger WE.* Spontaneous cerebrospinal fluid leaks: a variant of benign intracranial hypertension. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 2006, 115:495–500.
26. *Schuknecht B., Simmen D., Briner HR., Holzmann D.* Nontraumatic skull base defects with spontaneous CSF rhinorrhea and arachnoid herniation: imaging findings and correlation with endoscopic sinus surgery in 27 patients. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 2008, 29:542–549. 16.
27. *Sergei Karpishchenko et al.:* Transsphenoidal Endoscopic Approach in Treatment of Spontaneous Nasal CSF-leaks sphenoid sinus.
28. *Seth R, Rajasekaran K, Benninger MS, Batra PS.* The utility of intrathecal fluorescein in cerebrospinal fluid leak repair. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2010, 143:626–632 23.
29. *Silva LR., Santos RP., Zymberg ST.* Endoscopic endonasal approach for cerebrospinal fluid fistulae. *Minim Invasive Neurosurg.*, 2006, 49:88–92.

30. *Stone JA., Castillo M., Neelon B., Mukherji SK.* Evaluation of CSF leaks: high-resolution CT compared with contrast-enhanced CT and radionuclide cisternography. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 1999, 20:706–712.
31. *Tahir MZ., Khan MB., Bashir MU., Akhtar S., Bari E.* Cerebrospinal fluid rhinorrhea: an institutional perspective from Pakistan. *Surg. Neurol. Int.*, 2011, 2:174.
32. *Warnecke A., Aeverbeck T., Wurster U., Harmening M., Lenarz T., Stover T.* Diagnostic relevance of beta2-transferrin for the detection of cerebrospinal fluid fistulas. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2004, 130:1178–1184.
33. *Woodworth BA., Bolger WE., Schlosser RJ.* (2006) Nasal cerebrospinal fluid leaks and encephaloceles. *Oper Tech Otolaryngol* 17:111–116 9. *Zweig JL., Carrau RL., Celin SE. et al.* (2000) Endoscopic repair of cerebrospinal fluid leaks to the sinonasal tract: predictors of success. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 123:195–2001.
34. *Wormald PJ., McDonogh M.* The bath-plug closure of anterior skull base cerebro-spinal fluid (CSF) leaks. *Am. J. Rhinol.*, 2003, 17:299-305.
35. *Zapalac JS., Marple BF., Schwade ND.* Skull base cerebrospinal fluid fistulas: a comprehensive diagnostic algorithm. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2002, 126:669–676.

УДК 618.1-006

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.1-150

Спорные вопросы в онкогинекологии

Г.А. Джилавян, Ар.Г. Джилавян

*АОЗТ МЗ РА Национальный центр онкологии
им. В.А.Фанарджяна
0052, Ереван, ул.Фанарджяна, 76*

Ключевые слова: рак шейки матки, рак яичников, неоадъювантная химиотерапия, миграция стадий, диагностическая лапароскопия

Введение

В течение последних десятилетий во всем мире отмечается отчетливая тенденция роста заболеваемости злокачественными опухолями женской половой сферы. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последние годы в профилактике и лечении онкогинекологических заболеваний, показатели заболеваемости и смертности от рака шейки матки, рака яичников и рака эндометрия остаются высокими [6-9]. Вопросы оптимизации лечения больных злокачественными опухолями женских гениталий по-прежнему остаются в центре внимания современной онкогинекологии. Вместе с тем при планировании лечения клиницист сталкивается с рядом спорных вопросов при любой из гинекологических патологий без исключения. Вопросы начинаются с этапа стадирования и продолжаются в процессе планирования лечения, часто ставя в тупик даже опытных клиницистов. Некоторые из этих спорных вопросов мы обсудим в данной статье.

Материал и методы

В исследование включены данные о 519 больных морфологически доказанным раком шейки матки, яичников и раком тела матки, проходивших лечение в Национальном центре онкологии им. В.А.Фанарджяна, у которых был оценен «феномен миграции стадий», а также данные о 375 больных гистологически доказанным раком яичников, у которых проводилась оценка эффективности неоадъювантной химиотерапии. Приведены данные собственных исследований, а также анализ литературы.

Результаты и обсуждение

Планирование лечения онкологических больных вообще и онкогинекологических больных в частности начинается и основывается на правильном определении степени распространенности опухолевого процесса.

Между тем, часто приходится наблюдать ситуацию, когда стадия заболевания, установленная до начала лечения, не соответствует таковой, установленной в результате окончательной обработки данных. Процесс изменения стадии в ходе исследования и лечения получил название «феномена миграции стадий» [5].

Неадекватное стадирование – это «ошибочный фундамент», который приводит к последующим ошибкам и в терапии онкогинекологических больных.

Учитывая важность вопроса, в нашем отделении доктором Джилаян Ам.Г. было выполнено исследование, посвященное проблеме миграции стадий в онкогинекологии. В частности, было выявлено, что частота «феномена миграции стадий» у больных раком шейки матки составила 54,3% (у 89 больных из 164), раком яичников – 36,5% (у 57 из 156) и раком эндометрия – 21,6% (у 43 из 199 больных). Таким образом, наиболее высокая частота изменения стадии установлена в группе больных раком шейки матки [1].

Исходя из проведенного анализа, по отдельным локализациям нами были выделены, так называемые «группы риска», при которых весьма велика вероятность неточного стадирования. При раке шейки матки к этой группе должны быть отнесены больные с ранее перенесенными операциями в области таза, когда послеоперационная инфильтрация трактуется как раковая, у которых имеется эндофитная форма роста опухоли и локализация опухоли в цервикальном канале. При раке яичников в группу риска должны быть включены больные, ранее нерадикально оперированные по поводу опухолей придатков матки и имеющие сопутствующие заболевания. У таких больных, как правило, отсутствует подробный протокол описания операционных находок, что затрудняет оценку распространенности процесса. При раке эндометрия в группу риска должны быть отнесены больные со светлоклеточной аденокарциномой, серозной карциномой, а также больные с сопутствующими заболеваниями, особенно страдающие ожирением, тромбофлебитами и сердечно - сосудистыми заболеваниями в стадии декомпенсации, у которых полноценное обследование затруднено [1].

Данные клинические ситуации требуют особо внимательного подхода врачей в процессе установления стадии, поскольку именно при сочетании указанных факторов возможны ошибки при стадировании.

Как уже отмечалось, спорные вопросы возникают и в процессе лечения онкогинекологических больных. Наиболее часто эти вопросы возникают при планировании лечения рака яичников. Почти в каждом случае клиницист стоит перед выбором тактики первичного лечения больных раком яичников III–IV стадий – начинать лечение с операции или неоадьювантной химиотерапии. У 70-80% пациенток рак яичников диагностируется на поздних стадиях. Стандарт первичного лечения данной патологии – хирургическое удаление максимально возможного объема опухолевой ткани с последующей платиносодержащей химиотерапией [4,10]. При этом существует альтернативный подход к лечению диссеминированного рака яичников, включающий предоперационную химиотерапию с последующим оперативным вмешательством. Известно, что достижение полной или оптимальной циторедукции является одним из важнейших факторов, определяющих прогноз пациенток. В связи с этим растет популярность предоперационной химиотерапии при раке яичников, не прекращаются оживленные споры между сторонниками различных подходов к лечению данной патологии. Результаты крупных рандомизированных исследований, посвященных прямому сравнению первичных и интервальных циторедукций, до сих пор не дают однозначного ответа на поставленные вопросы [9,11].

В настоящее время нами проводится исследование, которое, мы надеемся, ответит на поставленные вопросы. В частности, нами была оценена пятилетняя выживаемость больных раком яичников диссеминированных форм в зависимости от наличия или отсутствия неоадьювантных курсов химиотерапии (таблица).

Таблица

Зависимость пятилетней выживаемости от наличия или отсутствия неоадьювантных курсов химиотерапии

Неоадьювантные курсы химиотерапии	Число больных		Пятилетняя выживаемость	
	абс.	%	абс.	%
Проведены	213	56,8	92	43,1
Не проведены	162	43,2	22	13,6
Всего	375	100	114	30,4

Как видно из представленной таблицы, при сравнении пятилетней выживаемости у 375 больных в зависимости от наличия неоадьювантной химиотерапии оказалось, что в группе больных, получавших неоадьювантную химиотерапию выживаемость была намного выше, чем у боль-

ных, которым предоперационная химиотерапия не проводилась (43,1% против 13,6%).

В ряде современных протоколов отмечается необходимость проведения лапароскопического исследования у подобных больных. И действительно, как показал наш опыт, при лапароскопии удается *визуализировать часто недоступные* для осмотра участки. В большинстве случаев лапароскопия позволяет *уточнить характер и распространенность процесса*. Как показывает наш опыт, а также опыт ряда авторов [15], при диссеминированных формах рака яичников лечение желательно всегда начинать с лапароскопии, которая, помимо уточнения диагноза, его морфологического подтверждения и определения степени распространенности, позволяет избежать тактических ошибок и выработать оптимальную тактику лечения.

Многие вопросы, касающиеся проблемы рака шейки матки, также остаются малоизученными и спорными. Долгие годы споры в отношении тактики лечения рака шейки матки проходили между хирургами и радиологами. Однако в последние годы в этот спор стали все активнее вмешиваться химиотерапевты. Длительное время существовавшая точка зрения о резистентности плоскоклеточного рака шейки матки к химиотерапии в последние годы активно пересматривается. Первый опыт использования полихимиотерапии в неoadъювантном режиме приходится на конец 90-х годов.

Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России, Российского общества клинической онкологии за 2018г., которые пересматриваются каждые 3 года при IB2 и IIA2 (опухоль > 4 см) и IIB стадиях рака шейки матки, возможно применение неoadъювантной химиотерапии (2-3 курса) [3] .

Согласно данным рекомендациям, первый метаанализ показал, что неoadъювантная химиотерапия уменьшает объем опухоли, частоту метастатического поражения регионарных лимфоузлов, но не увеличивает общую выживаемость. Второй метаанализ показал статистически достоверную корреляцию эффекта неoadъювантной химиотерапии с безрецидивной и общей выживаемостью.

После проведения неoadъювантной химиотерапии, по данным целого ряда авторов, у 92,7% больных удалось достигнуть значительного уменьшения в размерах первичной опухоли и параметральных инфильтратов, что позволяет выполнить радикальную операцию [12] .

Таким образом, применение неoadъювантной химиотерапии в лечении рака шейки матки в настоящее время ни у кого не вызывает сомнений. В основном, споры ведутся о путях введения химиопрепаратов – внутривенной и внутриартериальной инфузии.

Определенный интерес представляют работы по изучению инфузии цитостатиков в артериальное русло при раке шейки матки в сочетании с

эмболизацией питающих его сосудов.

Авторы указывают, что преимуществами такого подхода являются малая инвазивность, высокая селективность воздействия, возможность введения препаратов непосредственно в артерии, кровоснабжающие опухоль, что должно способствовать увеличению концентрации цитостатика в ткани новообразования и снижению системной токсичности и побочных эффектов химиотерапии [2,14].

Однако немало работ свидетельствуют о том, что после введения цитостатиков с использованием внутривенной и внутриартериальной инфузии показатели непосредственной эффективности неoadъювантной химиотерапии значимо не различались. У пациенток обеих групп не наблюдалось значительного различия в показателях изменения объема опухоли шейки матки после неoadъювантной химиотерапии. Объем новообразования шейки матки уменьшался в среднем почти на 50%, что свидетельствует о достаточно высокой чувствительности опухоли к применяемым цитостатикам [13].

Расчет безрецидивной выживаемости пациенток, проведенный с помощью метода Каплана - Мейера также не выявляет различия в группах больных раком шейки матки IIb стадии, которым радикальное хирургическое вмешательство выполняли после неoadъювантной химиотерапии с использованием внутриартериального и внутривенного введения цитостатиков. Показатель трехлетней безрецидивной выживаемости в обеих группах составлял около 87% [12,14].

Таким образом, как видно из представленного анализа, в диагностике и лечении больных раком женских гениталий до сих пор есть немало спорных вопросов. Решение данных вопросов должно считаться одной из главных задач современной онкогинекологии.

Поступила 27.12.22

Օնկոգինեկոլոգիայի վիճելի հարցեր

Գ.Ա.Զիլավյան, Ար.Գ.Զիլավյան

Բուժումը ծրագրելիս կլինիցիստը բախվում է մի շարք վիճահարույց խնդիրների՝ առանց գինեկոլոգիական պաթոլոգիաներից որևէ մեկի բացառության: Հետազոտության մեջ ներառվել են արգանդի վզիկի, ձվարանների և արգանդի մարմնի մորֆոլոգիապես ապացուցված քաղցկեղով 894 հիվանդների տվյալները, ովքեր բուժվել են Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոնում: Մշակվել են ուղիներ՝ ուռուցքային հիվանդների մոտ փուլերի միգրացիան կանխելու համար: Ցույց է տրվել ձվարանների քաղցկեղի նեոադյուվանտ քիմիաթերապիայի և ախտորոշիչ լապարոսկոպիայի անհրաժեշտությունը: Քննարկվել են արգանդի վզիկի քաղցկեղի քիմիաթերապիայի հարցերը:

Controversial Issues in Oncogynecology

G. A. Jilavyan, Ar. G. Jilavyan

When planning treatment, the clinician faces a number of controversial issues for any of the gynecological pathologies without exception. The study included data on 894 patients with morphologically proven cancer of the cervix, ovaries and cancer of the body of the uterus, who were treated at the National Center of Oncology. Measures have been developed to prevent the migration of stages in oncogynecological patients. The need for neoadjuvant chemotherapy and diagnostic laparoscopy in ovarian cancer is shown. Issues of chemotherapy in cervical cancer were discussed.

Литература

1. *Джилаван А.Г.* Особенности «феномена миграции стадий» у онкогинекологических больных. Автореф. канд. дис. Ереван, 2016.
2. *Косенко И.А., Матылевич О.П., Дударев В.С. и др.* Эффективность комплексного лечения местнораспространенного рака шейки матки с использованием химиоэмболизации маточных артерий. Онкология, Журнал им. П.А. Герцена, 2012, т.1, 1, с.15-19.
3. Общероссийский союз общественных объединений ассоциации онкологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака шейки матки. М., 2018.
4. *Рерберг А.Г., Костин А.А., Бойко А.В. и др.* Неоадъювантная комбинированная химиотерапия больных раком шейки матки IIIB стадии с использованием внутриаптериального введения препаратов платины. Research'n Practical Medicine Journal. 2017;4(2):61-67.
5. *Чибичян М.Б., Ильяш А.В., Костюков С.И.* Феномен миграции стадии рака предстательной железы после радикальной простатэктомии 2009 <https://naukarus.com/fenomen-migratsii-stadii-raka-predstatelnoy-zhelezy-posle-radikalnoy-prostatektomii>
6. Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2019 global survey. Geneva: World Health Organization, 2020.
7. *de Martel C., Georges D., Bray F., Ferlay J., Clifford GM.* Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. Lancet Glob Health., 2020, 8(2):e180-e190.
8. *Ferlay J., Ervik M., Lam F., Colombet M., Mery L., Piñeros M. et al.* Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020.
9. *Griffiths C.T., Parker L.M., Lee S., Finkler N.J.* The effect of residual mass size on response to chemotherapy after surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: long-term results. Int. J. Gynecol. Cancer, 2002 Jul-Aug, 12 (4): 323-31.
10. *Meyer L. A., Sronin A. M., Sun C. C., Bixel K., Bookman M. A., Cristea M. C. et al.* Use and Effectiveness of Neoadjuvant Chemotherapy for Treatment of Ovarian Cancer. J. Clin. Oncol., 2016, vol. 32, pp. 3854-3863.
11. *Narod S., Sopik V.* Neoadjuvant chemotherapy for advanced-stage ovarian cancer: Are the ASCO and SGO recommendations warranted? Gynecol. Oncol., 2017, vol. 144 (2), pp. 238-240.
12. *Song T., Wang W., Liu P., Chen C.* Pharmacokinetic comparison between pelvic transarterial chemoembolization and transcatheter arterial chemotherapy in animal model. Mol. Med. Rep., 2009 Jul-Aug, 2 (4): 663-7. https://doi.org/10.3892/mmr_00000154.

13. *Tian ZZ., Li S., Wang Y., Yue YJ., Zhu XH., Zhao R. et al.* Investigation of uterine arterial chemoembolization and uterine arterial infusion chemotherapy for advanced cervical cancer before radical radiotherapy: A long-term follow-up study. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2014 Jul, 290 (1): 155-62. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3166-z>
14. *Umeki H., Yamaguchi Y., Tsugata M., Wakana K., Somekawa Y., Shimabukuro K. et al.* Neoadjuvant intraarterial chemotherapy with nedaplatin, peplomycin and mitomycin C for advanced cervical cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2003 Mar, 30 (3): 377-82 .
15. *van de Vrie R., Rutten MJ., Asseler J., Leeftang MMG., Kenter GG., Mol BJ., Buist M.* Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in women with advanced ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019, Issue 3. Art. No.: CD009786. DOI: 10.1002/14651858.CD009786.pub3.

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Ակնարկներ

<i>Զիլավյան Ար. Գ., Զիլավյան Գ. Ա.</i> Ցիտոտեղուկտիվ վիրահատությունները ձվարանների տարածված քաղցկեղի համակցված բուժման մեջ	3
<i>Շուքուրյան Մ. Ա., Դիար Հ. Մ., Շուքուրյան Ա. Կ.</i> Ներքին ականջի արատներով հիվանդների կոխլեար իմպլանտացիա	19
<i>Թունյան Լ. Գ., Թումասյան Լ. Ռ., Հակոբյան Ջ. Ն., Ղարիբյան Հ. Մ., Միսակյան Ջ. Գ., Չիլինգարյան Ա. Լ., Ջելվեյան Պ. Հ.</i> Ձախ փորոքի միջին աստիճանի արտամիջին ֆրակցիայով սրտային անբավարարություն. առանձին միավոր, թե՞ անցումային ֆենոտիպ	31
<i>Բայրամյան Թ. Լ., Էֆրեմիդու Մ. Լ., Գինոսյան Զ. Վ.</i> Շարակցական հյուսվածքի համակարգային հիվանդությունների պաթոգենեզի ժամանակակից պատկերացումները	40
<i>Ալեքսանյան Ա. Յու.</i> Հաստ աղու տեղային-տարածված քաղցկեղի վիրաբուժական բուժումը ...	54
<i>Խաչիկյան Խ. Մ., Քեշիշյան Ա. Ա., Հակոբյան Ա. Հ., Թովհյան Ա. Պ.</i> Բազալբջջային քաղցկեղի դերմատոսկոպիական և ախտահյուսվածաբանական հատկանիշները և դրանց համահարաբերակցությունը	67
Փորձարարական և կանխարգելիչ բժշկություն	
<i>Թադևոսյան Լ. Շ., Հովհաննիսյան Ա. Ս., Ավետիսյան Ջ. Ա., Մինասյան Ա. Լ., Ստեփանյան Հ. Յու., Սարգսյան Ջ. Ս.</i> Պարկինսոնի հիվանդության մոդելում մելանինի պաշտպանության պայմաններում սինեստրոլի հետ համատեղ ուղեղի ռաֆեի մեծ կորիզում ակտիվության սինապտիկ դրսևորումներ ուղեղի պերիակվեղուկտալ մոխրագույն նյութի ակտիվացման ժամանակ	77
<i>Թադևոսյան Լ. Շ.</i> Մինապտիկ պրոցեսները ուղեղի պերիակվեղուկտալ մոխրագույն նյութում՝ կարի մեծ կորիզի ակտիվացման ժամանակ Պարկինսոնի հիվանդության մոդելում՝ մելանինի պաշտպանության ներքո	88
<i>Ղազարյան Գ. Ս., Ջանգինյան Հ. Վ., Հովսեփյան Լ. Մ.</i> Փորձարարական աուտոիմուն էնցեֆալոմիելիտով առնետների ուղեղում և ողնուղեղում օքսիդային սթրեսի զարգացման ժամանակ գանգլիոզի պարունակող դեղամիջոցի ազդեցության ուսումնասիրություն	100
<i>Կարապետյան Ա. Գ., Դալլաբյան Ա. Մ., Պետրոսյան Շ. Հ., Գրիգորյան Վ. Ս., Կորոլկով Ի. Վ., Ջիրերտ Ա. Վ.</i> Fe պարունակող կոմպլեքսների կենսաբանական հատկությունների գնահատում	111
<i>Պալոզյան Գ. Հ.</i> Վարակի կանխարգելման և հսկողության ծրագրերի ներդրման գնահատումը Հայաստանի հիվանդանոցներում 2020 թվականին	121

Գլխիկական բժշկություն

<i>Բարսեղյան Հ.Ա., Ոսկանյան Ա.Ա., Կուրդինյան Ռ.Մ., Գալուսյան Ա.Ս., Հարությունյան Հ.Վ., Պետրոսյան Դ.Բ.</i>	
Լեղային բարդությունների առաջացման պատճառները և բուժումը լյարդի մասնահատումների դեպքում	130
<i>Կոշտոյան Ա. Ս., Մովսիսյան Լ. Ս., Պետրոսյան Լ. Ա., Ղուկասյան Յ. Օ., Զարգարյան Հ. Ա., Մկրտչյան Ա. Հ., Նահապետյան Ն. Ռ.</i>	
Էնդոսկոպիկ տրանսնազալ վիրաբուժությունը ուղեղ-ողնուղեղային հե- ղուկի արտահոսքով ուղեկցվող ախտաբանական վիճակների դեպքում	140
<i>Ջիլավյան Գ.Ա., Ջիլավյան Սր. Գ.</i>	
Օնկոգինեկոլոգիայի վիճելի հարցեր	149

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

<i>Джилаван Ар.Г., Джилаван Г.А.</i>	
Циторедуктивные операции в комбинированном лечении диссеминированного рака яичников	3
<i>Шукурян М.А., Диаб Х.М., Шукурян А.К.</i>	
Кохлеарная имплантация больных с пороками внутреннего уха	19
<i>Тунян Л.Г., Тумасян Л.Р., Акобян З.Н., Гарибян Е.С., Сисакян Д.Г., Чилингарян А.Л., Зельвеян П.А.</i>	
Сердечная недостаточность с умеренной сниженной фракцией выброса левого желудочка: отдельная единица или переходный фенотип?	31
<i>Байрамян Т.Л., Эфремиду М.Л., Гиносян К.В.</i>	
Современные представления о патогенезе системных заболеваний соеди- нительной ткани	40
<i>Алексян А.Ю.</i>	
Хирургическое лечение местнораспространенного рака толстой кишки	54
<i>Хачикян Х.М., Кешишян А.А., Акопян А.А., Топчян А.П.</i>	
Дерматоскопические и патогистологические особенности базальноклеточного рака и их корреляция	67

Экспериментальная и профилактическая медицина

<i>Тадевосян Л.Ж., Оганесян А.С., Аветисян З.А., Минасян А.Л., Степанян А.Ю., Саркисян Дж.С.</i>	
Синаптические постстимульные проявления активности в антиноцицептивном большом ядре шва при активации околосерозного серого вещества мозга на модели болезни Паркинсона в условиях протекции меланином в сочетании с синэстроном	77
<i>Тадевосян Л.Ж.</i>	
Синаптические процессы в околосерозном сером веществе мозга при активации большого ядра шва на модели болезни Паркинсона в условиях про- текции меланином	88
<i>Казарян Г.С., Зангинян А.В., Овсепян Л.М.</i>	
Влияние ганглиозидсодержащего препарата на развитие окислительного стресса в головном и спинном мозге крыс при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите	100

<i>Карапетян А.Г., Даллакян А.М., Петросян Ж.Г., Григорян В.С., Корольков И.В., Зиберт А. В.</i>	
Биологическая оценка свойств Fe-содержащих комплексов	111
<i>Палоян Г. О.</i>	
Оценка внедрения программ профилактики и инфекционного контроля в стационарах Армении в 2020 году	121
Клиническая медицина	
<i>Барсегян А.А., Восканян А.А., Кургиян Р.М., Галумян А.С., Арутюнян Г.В., Петросян Д.И.</i>	
Причины и лечение билиарных осложнений при резекции печени	130
<i>Коштоян А. С., Мовсисян Л. С., Петросян Л. А., Гукасян Ю. О., Заргарян Г. А., Мкртчян А. А., Нагапетян Н. Р.</i>	
Эндоскопическая трансназальная хирургия при патологических состояниях, сопровождающихся оттоком спинномозговой жидкости	140
<i>Джилаван Г.А., Джилаван Ар.Г.</i>	
Спорные вопросы в онкогинекологии	149

CONTENTS

	Reviews
<i>Jilavyan Ar.G., Jilavyan G.A.</i>	
Cytoreductive Surgery in Combined Treatment of Disseminated Ovarian Cancer	3
<i>Shukuryan M.A., Diab H.M., Shukuryan A.K.</i>	
Cochlear Implantation (CI) in Patients with Inner Ear Malformations	19
<i>Tunyan L.G., Tumasyan L.R., Hakobyan Z.N., Gharibyan H.S., Sisakyan J.G., Chilingaryan A.L., Zelveian P.H.</i>	
Heart Failure with a Moderately Reduced Left Ventricular Ejection Fraction: Single Unit or Transient Phenotype?	31
<i>Bayramyan T.L., Efremidu M.L., Ginosyan K.V.</i>	
Modern Concepts of Pathogenesis of Systemic Diseases of Connective Tissue	40
<i>Aleksanyan A.J.</i>	
Surgical Treatment of Locally Advanced Colon Cancer	54
<i>Khachikyan Kh.M., Keshishyan A.A., Hakobyan A.H., Topchyan A.P.</i>	
The Dermoscopic and Pathohistological Features of Basal Cell Carcinoma and Their Correlation	67
Experimental and Preventive Medicine	
<i>Tadevosyan L.J., Hovhannisyan A.S., Avetisyan Z.A., Minasyan A.L., Stepanyan H.Y., Sarkissian J.S.</i>	
Synaptic Post-Stimulus Manifestations of Activity in the Antinociceptive Raphe Magnus Nucleus When Activating the Periaqueductal Gray Matter on the Model of Parkinson's Disease under the Protection of Melanin in Combination with Synoestrol ...	77
<i>Tadevosyan L.J.</i>	
The Synaptic Processes in Periaqueductal Gray Matter under Raphe Magnus Nucleus Activation on the Model of Parkinson's Disease in Condition of Protection by Melanin	88

<i>Ghazaryan G.S., Zanginyan H.V., Hovsepian L.M.</i> Study of the Effect of a Ganglioside-Containing Drug on the Development of Oxidative Stress in the Brain and Spinal Cord in Rats with Experimental Autoimmune Encephalomyelitis	100
<i>Karapetyan A.G., Dallakyan A.M., Petrosyan Zh.H., Grigoryan V.S., Korolkov I.V., Zibert A.V.</i> Biological Evaluation of the Properties of Fe-Containing Complexes	111
<i>Palozyan G. H.</i> Assessment of Implementation of Infection Prevention and Control Programs in Armenian Hospitals in 2020	121
Clinical Medicine	
<i>Barseghyan H.A., Voskanyan A.A., Kurghinyan R.M., Galumyan A.S., Harutyunyan H.V., Petrosyan D.I.</i> Causes and Treatment of Biliary Complications in Liver Resections	130
<i>Koshtoyan A.S., Movsisyan L. S., Petrosyan L. A., Ghukasyan Y. O., Zargaryan H. A., Mkrtchyan A. H., Nahapetyan N. R.</i> Endoscopic Transnasal Surgery in Pathological Conditions Accompanied by Cerebrospinal Fluid Leakage	140
<i>Jilavyan G.A., Jilavyan Ar.G.</i> Controversial Issues in Oncogynecology	149

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:

Редактирование и коррекмирование

И.Г. Апкарян, Ш.С. Геворгян

Компьютерная верстка В.Х. Папян

Изд. заказ N 1224

Сдано в производство 15. 03. 2023г.

Формат 70x100¹/₁₆. 10 печ. лист

Тираж 150

Цена договорная

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

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

Типография НАН РА