

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, № 2



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

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

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

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

Редакционная коллегия: Р.А. Абрамян, М.И. Агаджанов, К.Г. Адамян,
В.П. Акопян, 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.Darzi (Great Britain), H.M. Galstyan, E.Garabedian (France), A.M.Grjibovski
(Russia/Kazakhstan), V.P. Hakopian, A.M.Kazaryan (Norway), L.M. Mkrtchian, A.A. Muradyan,
M.Z. Narimanyan, G.N.Tamamyan, Z. A. Ter-Avetikyan

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

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

Рецидивы рака яичников, классификация, общие принципы лечения

Л. А. Арутюнян¹, Г.А. Джилавян²

¹ЕГМУ им. Мхитара Гераци, кафедра онкологии,
0025, Ереван, ул. Корюна, 2

Институт хирургии им. Микаеляна
0052, Ереван, ул. Э.Асратяна, 9

²АОЗТ МЗ РА Национальный центр онкологии
им. В.А.Фанарджяна
0052, Ереван, ул. Фанарджяна, 76

Ключевые слова: рецидив рака яичников, классификация, химиотерапия, сроки начала химиотерапии

Рак яичников является одним из самых агрессивных и тяжело поддающихся лечению онкологических заболеваний. Проблема диагностики и лечения новообразований яичников является одной из самых актуальных в онкогинекологии. Эта патология является одним из наиболее распространенных гинекологических раковых заболеваний, занимая третье место после рака шейки матки и матки. Рак яичников является седьмым по распространенности раком среди женщин [10].

По оценкам Американского онкологического общества, в 2020 году будет диагностировано около 21 750 новых случаев рака яичников и 13940 женщин умрут от рака яичников в Соединенных Штатах [19]. Среди стран Азии самый высокий уровень рака яичников наблюдался в Китае (14,60% всех случаев), Индии (11,33% всех случаев). Сингапур, Казахстан и Бруней имеют самый высокий стандартизированный уровень заболеваемости раком яичников [17].

Несмотря на длительный период изучения проблемы диссеминированных процессов в яичниках и очевидные достижения в лечении данной патологии, по-прежнему невысокими остаются показатели общей выживаемости у таких больных. В проблеме рака яичников до настоящего времени сохраняются основные тенденции, определяющие высокую смертность и невысокие показатели 5-летнего излечения: отсутствие возможностей раннего выявления; высокий уровень рецидивирования; ограниченные возможности радикального хирургического вмешательства и эффективной лекарственной терапии.

Неудовлетворительные результаты лечения больных раком яичников объясняются высокой частотой развития рецидивов и метастазов после первичной терапии. Важно подчеркнуть, что в 80% наблюдений больные с распространенными формами рака яичников на начальном этапе достаточно успешно поддаются хирургическому и химиотерапевтическому лечению. Однако у 60 – 80% таких пациентов спустя 6 – 24 мес. развивается рецидив заболевания. Это неминуемо приводит к быстрому прогрессированию заболевания, развитию тяжелых осложнений (кишечная непроходимость, асцит, кахексия) и летальному исходу [2,9,13]. Прогноз у таких больных зависит от ряда факторов, важнейшими из которых являются длительность безрецидивного периода, локализация и размер рецидивной опухоли, наличие и локализация метастазов, чувствительность опухоли к химиотерапии первой и последующих линий. Одним из факторов, определяющих риск рецидива у пациента, является стадия заболевания при постановке диагноза. Если у больных I– II стадиями вероятность рецидива составляет 10–30%, то при III– IV стадиях этот показатель составляет от 70 до 95 % [5,13].

К причинам возникновения рецидивов рака яичников относятся: выявление заболевания в распространенной форме, гистотип опухоли, прогностически неблагоприятные факторы, такие как низкая дифференцировка, невыраженность лекарственного патоморфоза (в случае неоадьювантного лекарственного лечения), неадекватное первичное лечение, ошибки в наблюдении за больными в процессе и после окончания первичного лечения [5,14].

Для планирования тактики лечения рецидивов рака яичников важным условием является их правильная классификация. На основании накопленных данных в последние годы классификация рецидивов рака яичников претерпела некоторые изменения. Если ранее все пациенты делились на две большие группы [3]: с рецидивом, выявленным более 6 мес. после I линии терапии, – платиночувствительные, или поздние, и платинорезистентные, с интервалом менее 6 мес., которые относились к ранним рецидивам, то в дальнейшем начали использовать более детальную характеристику. В зависимости от времени констатации рецидива стали выделять платиночувствительные, потенциально (частично) платиночувствительные, платинорезистентные и рефрактерные формы заболевания [4].

В зависимости от типа рецидива некоторые авторы различают следующие группы больных [6]:

1. Рецидивирующий рак яичников, потенциально чувствительный к производным платины. В эту группы входят больные, достигшие полной регрессии опухоли при проведении химиотерапии I линии с включением производных платины, у которых прогрессирование наступило более чем через 6 мес. после прекращения лечения. У больных рецидивирующим

раком яичников имеется шанс достигнуть высокой эффективности при повторном применении препаратов платины.

2. Платинорезистентный рак яичников. В эту группу входят больные, достигшие полной регрессии опухоли при проведении химиотерапии I линии платиной, у которых прогрессирование наступило в течение 6 мес. после прекращения лечения.

3. Персистирующий рак яичников. В эту группу входят больные, достигшие частичной регрессии при проведении химиотерапии I линии с включением производных платины, т. е. больные, у которых сохраняется повышенный уровень СА-125 или определяются проявления болезни. Персистирующий рак яичников при длительном периоде до прогрессирования также может успешно отвечать на повторное назначение платиновых производных.

4. Платинорефрактерный рак яичников. В эту группу входят больные, у которых не получен эффект от химиотерапии I линии с включением препаратов платины, а также больные, у которых отмечено прогрессирование заболевания на фоне химиотерапии I линии.

В настоящее время принята наиболее удобная классификация рецидивов рака яичников, в основе которой лежит длительность периода от момента окончания платиносодержащей химиотерапии до возникновения признаков прогрессирования [8]. Выделяют следующие типы рецидивов:

- платиночувствительный рецидив: длительность бесплатинового интервала превышает 6 месяцев;
- платинорезистентный рецидив: длительность бесплатинового интервала составляет менее 6 месяцев;
- платинорефрактерный рецидив: прогрессирование опухолевого процесса зарегистрировано во время химиотерапии первой линии либо сразу после ее завершения.

Терапия рецидивов представляет собой наиболее дискуссионный раздел онкогинекологии. Более или менее четко можно сформулировать лишь стратегические задачи, общие для подавляющего большинства онкологических больных с диссеминированной болезнью: терапия рецидивов носит паллиативный характер и, с учетом этого, ее основными целями являются продление жизни и улучшение ее качества за счет уменьшения или, по возможности, полного устранения симптомов, обусловленных опухолевым ростом. Однако тактические вопросы, в частности кого, как и когда лечить по поводу рецидивов рака яичников, пока не решены, о чем свидетельствует полное отсутствие каких бы то ни было указаний на этот счет, например, в рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии [7]. Одним из нерешенных вопросов остается объективность оценки рецидива заболевания. Согласно критерию, разработанному GCIg, рецидив может регистрироваться не только по клиническим симптомам

или результатам лучевых методов диагностики, но и по повышению СА-125 [18].

Прогрессированием рака яичников является наличие любого из нижеуказанных критериев: клинически или радиологически подтвержденное прогрессирование; прогрессирование по росту СА-125, подтвержденное повторным анализом с интервалом не менее 1 недели, с соблюдением следующих условий:

- рост СА-125 в два раза выше верхней границы нормы, если ранее он находился в пределах нормы,
- рост СА-125 в два раза выше своего наименьшего значения, зарегистрированного во время проводимого лечения, если во время лечения нормализации СА-125 не зафиксировано.

Важнейшая проблема при рецидивировании – время начала лечения II линии. Остается открытым вопрос о целесообразности начала терапии II линии только на основании повышения уровня СА-125. Тюляндин С. А. с соавт. (2015) в практических рекомендациях по лекарственному лечению рака яичников подчеркивает, что критерии прогрессирования рака яичников не являются показанием для начала новой линии химиотерапии, а служат для оценки эффективности предыдущего лечения, например, для оценки длительности платинового интервала. Показанием для химиотерапии II и последующих линий является рост очагов при наличии жалоб со стороны больной, связанных с прогрессированием опухолевого процесса [8]. Ряд авторов показали, что раннее начало терапии не улучшает результаты лечения больных с рецидивом рака яичников, в то же время начало терапии при появлении радиологических и клинических проявлений рецидива не ухудшает прогноз заболевания, но обеспечивает лучшее качество жизни пациентки и отодвигает начало терапии на 5 месяцев по сравнению с началом лечения при повышении СА-125. Назначение терапии только при повышении маркера неизбежно ухудшает качество жизни больного. Рано начиная терапию рецидива можно получить последующий рецидив в более ранние сроки, чем в случае позднего начала при появлении симптомов заболевания. Поэтому оппоненты в своих клинических решениях о начале проведения химиотерапии в первую очередь опираются на клинические данные и лишь во вторую – учитывают динамику СА-125 [12,14]. С другой стороны, принимая во внимание довольно четкую взаимосвязь между ростом СА-125 и последующим прогрессированием болезни, может обсуждаться немедленное начало противоопухолевой терапии [14].

Несмотря на появление новых химиопрепаратов и схем, а также наличие существенных разногласий в отношении тактики лечения больных с рецидивами рака яичников, следует констатировать достаточно скромные показатели эффективности последующей противорецидивной терапии — от 14 до 22 % [15].

При этом частота ответа на последующее лечение находится в прямой зависимости от длительности безрецидивного (treatment-free interval — TFI) и бесплатинового (platinum-free interval — PFI) интервалов. Бесплатиновый интервал рассчитывается от даты последнего введения производного платины до прогрессирования заболевания (маркерного рецидива или появления новых очагов по результатам обследования). E. Pujade-Lauraine et al. [16], изучая результаты терапии 583 больных с распространенными стадиями рака яичников, показали, что независимыми предикторными факторами при терапии рецидивов являются длительность безрецидивного промежутка и ответ на терапию I линии. Уровень ответа у пациенток со стабилизацией заболевания и безрецидивным интервалом менее 12 мес. колебался от 24 до 35%. При интервале более 12 мес. ответ на лечение был у 52—62% пациенток [16].

Рецидив рака яичников, как правило, является химиорезистентным и многими авторами рассматривается как неизлечимое заболевание, при котором медиана продолжительности жизни составляет 8 – 15 мес., а общая 5-летняя выживаемость не превышает 20 – 35%. Только у 15% больных образовавшиеся рецидивные опухоли сохраняют способность отвечать на стандартное химиотерапевтическое лечение [1].

В лечении рецидивов распространенного рака яичников существуют следующие особенности: в отличие от стандарта первичного лечения нельзя быть до конца уверенным, что больная получит 6–8 курсов запланированной терапии. Также нельзя исключить тот факт, что проведение более 6 курсов химиотерапии одним цитостатиком приведет к возникновению вторичной резистентности и окажет скорее отрицательное, нежели иное воздействие на результаты лечения [5]. Цель лечения второй линии терапии при возникновении рецидива – продлить выживаемость, отложить симптоматическое прогрессирование заболевания, а также улучшить качество жизни больных.

Химиорезистентность рецидивов рака яичников диктует необходимость применения моноагентов или комбинаций с учетом различных механизмов действия и профилей токсичности полученного первичного и предполагаемого противорецидивного лечения. Все препараты, применяемые во II линии химиотерапии, должны соответствовать таким требованиям, как отсутствие кумулятивной токсичности, перекрестной резистентности, обладать доказанной клинической эффективностью и иметь удобный режим применения.

Последовательность в назначении того или иного режима химиотерапии может оказывать непосредственное влияние на эффективность, безопасность дальнейшего лечения и отдаленные результаты. Большинство исследований новых препаратов и их комбинаций направлены на поиск схем, которые позволят пролонгировать ремиссию или стабилизацию процесса, снизить имеющуюся токсичность без ухудшения качества жизни

больных [4]. Поскольку многие женщины с рецидивирующим раком яичников получают химиотерапию в течение длительного периода времени, иногда непрерывно, токсичность терапии является основным фактором при принятии решений о лечении [13].

Таким образом, анализ литературы показывает, что до настоящего времени нет единого мнения относительно классификации рецидивов заболевания, оптимальных сроков определения безрецидивного периода, сроков начала и тактики лечения данной патологии. Следовательно, исследования, направленные на усовершенствование диагностики и тактики лечения рецидивов рака яичников, по-прежнему остаются актуальными в онкогинекологии.

Поступила 27.12.22

Ձվարանների քաղցկեղի ռեցիդիվներ, դասակարգում, բուժման ընդհանուր սկզբունքներ

Լ.Ա.Հարությունյան, Գ.Ա.Ջիլավյան

Ներկայացված է գրականության ակնարկ ձվարանների կրկնվող քաղցկեղի դեղորայքային բուժման ժամանակակից մոտեցումների վերաբերյալ: Վերլուծվում են ձվարանների քաղցկեղի ռեցիդիվների դասակարգման և բուժման ընդհանուր սկզբունքները: Տրված են առկա տեսակետները հիվանդության առաջընթացի ֆիքսման սկզբի, բուժման մեկնարկի օպտիմալ ժամկետների վերաբերյալ:

Recurrence of Ovarian Cancer, Classification, General Principles of Treatment

L. A. Harutyunyan, G. A. Jilavyan

A review of the literature on modern approaches to the drug treatment of recurrent ovarian cancer is presented. The general principles of classification and treatment of ovarian cancer relapses are analyzed. The existing points of view regarding the beginning of fixing the progression of the disease, the optimal timing of the start of treatment are given.

Литература

1. *Ашрафян Л. А., Киселев В. И., Муйжнек Е. Л., Антонова И. Б., Кузнецов И. Н., Алешикова О. И., Герфанова Е. В.* Онкология. Журнал им. П.А. Герцена, 2015, 4(3), с. 73-8.

2. *Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л., Алешикова О.И., Кузнецов И.Н.* Систематические ошибки в лечебных подходах к раку яичников. Практическая онкология, 2014, т. 15, 4.
3. *Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И., Вереникина Е.В., Арджа А.Ю., Адамян М.Л., Якубова Д.Ю.* Эффективность и безопасность стандартных схем химиотерапии первичного и рецидивирующего рака яичников. Современные проблемы науки и образования, 2019, 3.
4. *Новикова Е.Г., Корнеева И.А., Московская Е.Ю.* Рецидивы рака яичников: пролонгация бесплатинового интервала с использованием еженедельной схемы введения гикамтина (топотекан). Опухоли женской репродуктивной системы. 2011;(1):113-118. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2011-01-113-118>
5. *Новикова Е.Г., Московская Е.Ю.* Причины, диагностика и лечение рецидивов рака яичников. Обзор литературы и анализ собственных данных. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена, 2015, 4(3), с.59-67. <https://doi.org/10.17116/onkolog20154359-67>
6. *Покатаев И. А., Стенина М. Б., Чития Л. В., Жордания К. И., Тюляндин С. А.* Ретроспективный анализ эффективности химиотерапии при платинорезистентном и платинорефрактерном раке яичников. Вестник РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, 2009, т. 20, 2, с 34-39.
7. *Стенина М.Б.* Спорные вопросы в лечении рака яичников. Трудный пациент, 2007, 3.
8. *Тюляндин С. А., Деньгина Н. В., Коломиец Л. А., Любченко Л. Н., Морхов К. Ю., Нечушкина В. М. и соавт.* Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников. Злокачественные опухоли, 2015, 4 (спец.выпуск), с. 116–126. DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-116-126.
9. *Урманчеева А.Ф.* Лекарственная терапия рецидивирующего рака яичника (обзор литературы), Сибирский онкологический журнал, 2010, 3 (39).
10. *Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin., 2018, 68(6):394–424.
11. *Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin., 2018, 68(6):394–424.
12. *Coleman R. L., Oza A. M., Lorusso D. et al.* Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet, 2017, 390(10106):1949-1961. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32440-6.
13. *Colombo N., Lorusso D. and Scollo P.* Impact of Recurrence of Ovarian Cancer on Quality of Life and Outlook for the Future Int J Gynecol Cancer. 2017 Jul, 27(6): 1134–1140. doi: 10.1097/IGC.0000000000001023.
14. *Friedlander M., Matulonis U., Gourley C. et al.* Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. British Journal of Cancer, 2018, 119(9):1075-1085. doi: 10.1038/s41416-018-0271-y.
15. *Fruscio R., Garbi A., Parma G. et al.* Randomized phase III clinical trial evaluating weekly cisplatin for advanced epithelial ovarian cancer. Journal of the National Cancer Institute, 2011, 103(4):347-351.

16. *Pujade-Lauraine E., Lederman J. A., Selle F. et al.* Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2017, vol. 18, no. 9. p. 1274-1284.
17. *Razi S., Ghoncheh M., Mohammadian-Hafshejani A., Aziznejhad H., Mohammadian M., Salehiniya H.* The incidence and mortality of ovarian cancer and their relationship with the human development index in Asia. *Cancer-medicalscience*, 2016, 10:628.
18. *Rustin G., van der Burg M. E.* MRC oV05/EoRTC 55955 ovarian cancer trial of early treatment of relapse based on CA125 level alone versus delayed treatment. *Inter. J. Gynecol. Cancer*, 2009, vol. 19, Suppl. 2, A. 636.
19. SEER Cancer Statistics Factsheets: Ovary Cancer. National Cancer Institute, Bethesda, MD.

ՀՏԴ 616.345-006-072.1

DOI: 10. 54503/0514-7484-2023-63. 2-11

Նորագույն էնդոսկոպիկ մեթոդների դերը հաստ աղու նորագոյացությունների ախտորոշման և բուժման մեջ

Ն.Գ. Զալինյան¹, Ա. Մ. Խալաթյան¹, Ս. Ա. Խաչատրյան¹,
Մ. Ա. Նալբանդյան¹, Տ. Է. Ստեփանյան¹, Գ. Ն. Թամամյան^{2,3},
Կ. Դ. Մանուկյան^{1,4}

¹Աղեստամոքսային էնդոսկոպիայի բաժանմունք, Միքայելյան
վիրաբուժության ինստիտուտ,
0052, Երևան, Էզրաս Հասրաթյան փ., 9

²Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվան արյունաբանական կենտրոն, Հայաստանի
մանկական քաղցկեղի և արյան հիվանդությունների կենտրոն,
0014, Երևան, Ներսիսյան փ., 7

³ԵՊԲՀ մանկական ուռուցքաբանության և արյունաբանության ամբիոն,

⁴ԵՊԲՀ մասնագիտական և շարունակական կրթության կենտրոն,
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2

Բանալի բառեր. հաստ աղու քաղցկեղ, նախաքաղցկեղային գոյացություններ, փոսիկային պատկեր, միկրոանոթային կառուցվածք, պոլիպեկտոմիա

Ներածություն

Հաստ աղու քաղցկեղն աշխարհում քաղցկեղից մահացության երրորդ հիմնական պատճառն է [7]: Կոլոռեկտալ քաղցկեղի առաջացման պատճառները հստակ չեն, սակայն առանձնացվում են ռիսկի գործոններ (արտաքին միջավայր, սննդային, ընտանեկան, ժառանգական), որոնք նպաստում են նախաքաղցկեղային փոփոխությունների՝ կոլոռեկտալ ադենոմաների, ադիների բորբոքային հիվանդությունների, ընտանեկան ժառանգական պոլիպոզների առաջացմանը: Բարձր ռիսկի խմբում են նաև քաղցկեղով հիվանդների առաջին կարգի հարազատները (վերջիններիս մոտ կոլոռեկտալ քաղցկեղի առաջացման հավանականությունը 2-3 անգամ բարձր է), [19]:

Քաղցկեղի վաղ կանխարգելումը մնում է բուժման լավագույն տարբերակը: Այդ իսկ պատճառով Քաղցկեղի ամերիկյան միությունը (American Cancer Society ACS), Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպությունը (World Health Organization WHO), Փաստորոշ-տերոլոգիայի ամերիկյան ասոցիացիան (American Gastroenterological

Assosiation AGA) առաջարկում են կոլոնոկտալ քաղցկեղի սքրինինգի տարբեր մեթոդներ՝ կղանքում թաքնված արյան թեստեր (gFOBT, FIT, FIT-DNA), վիրտուալ կոլոնոսկոպիա, սիգմոիդոսկոպիա, ամբողջական կոլոնոսկոպիա [19]: Հաշվի առնելով արժեք-արդյունավետություն համադրությունը՝ տարբեր երկրներում ընտրության մեթոդները տարբեր են: Սքրինինգային կոլոնոսկոպիային մասնակցող մարդկանց թիվը տարեցտարի աճում է, այդ իսկ պատճառով աճում է նաև ախտորոշվող հաստ աղու քաղցկեղը [24]:

Սքրինինգային տարիքը կախված է ռիսկի խմբից: Միջին ռիսկի խմբի պացիենտների մոտ ընդունված է 45-75տ, քաղցկեղի բարձր ռիսկի խմբի պացիենտների մոտ՝ 40տ-ից բարձր տարիքը [19]: Ընտանեկան ադենոմատոզ պոլիպոզով կամ Գարդների համախտանիշով հիվանդների դեպքում սքրինինգային տարիքն ընդունված է սկսած 10-12 տ-ից: Աղիների քրոնիկ բորբոքային հիվանդություններով հիվանդների դեպքում ևս սքրինինգի մոտեցումը տարբերվում է, կախված հիվանդության ծանրության աստիճանից և բորբոքման տեղակայումից [24]:

Վերջին տարիներին նորագույն էնդոսկոպիկ ինովացիոն տեխնոլոգիաները (NBI narrow band imaging պատկերումով և խոշորացումով էնդոսկոպիան) հնարավորություն են տալիս նկարագրելու ախտահարման մակերևույթի անոթային կառուցվածքի առանձնահատկությունները և փոսիկային պատկերը, կատարելու բարձր ճշգրտությամբ հիստոլոգիական կանխատեսում, քաղցկեղի փուլի և բուժման հետագա տակտիկայի որոշում [13]: Ուստի սքրինինգային մեթոդներից ամբողջական կոլոնոսկոպիան դառնում է ընտրության մեթոդ, քանի որ կոլոնոսկոպիայի ընթացքում հայտնաբերմանը զուգահեռ որոշվում են ախտահարման ենթատեսակը, խորությունը, և զուգահեռ իրականացվում է նորագոյացությունների հեռացում [25]:

Նախաքաղցկեղային գոյացությունների էնդոսկոպիկ գնահատումը

Փոսիկային պատկեր (pit pattern)

Գաստրոինտեստինալ էնդոսկոպիայի եվրոպական միությունը (ESGE) հաստատում է, որ առաջադեմ էնդոսկոպիկ տեխնոլոգիաների ստեղծումն էապես նպաստել է հաստ աղու լորձաթաղանթի տեսանելիության, ախտահարումների կառուցվածքային առանձնահատկությունների գնահատման զգալի բարելավմանը: Այն հնարավորություն է տալիս բարձր ճշգրտությամբ նկարագրելու նախաքաղցկեղային նորագոյացությունների մակերևույթի անոթային կառուցվածքը և փոսիկային պատկերը, գնահատելու ախտահարման խորությունը [6]: Հիմնվելով նորագոյացությունների փոսիկային պատկերի առանձնահատկությունների նկարագրության վրա՝ ընդունված է Կուդոյի դա-

սակարգումը (Kudo's pit pattern classification, նկար 1): Տիպ I-ը նկարագրում է նորմալ լորձաթաղանթը (շրջանաձև փոսիկ), տիպ II-ը՝ հիպերպլաստիկ պոլիպները կամ տափակ ատամնավոր ախտահա-

I		Կլոր(նորմալ) փոսիկ	
II		Աստղաձև փոսիկ	
III _s		Տուբուլյար կամ կլոր փոսիկ, որը փոքր է, քան տիպ I-ը	
III _l		Տուբուլյար կամ կլոր փոսիկ, որը մեծ է, քան տիպ I-ը	
IV		Դենտրիտանման կամ ուղեղանման (Gyrus like) փոսիկ	
V _l		Ոչ օրինաչափ դասավորված III _s , III _l , IV չափերի փոսիկ	
V _N		Ամորֆ կառուցվածքով փոսիկներ՝ քանակի նվազեցմամբ	

Tanaka, et al. Gastrointest Endosc 2006; 64: 604-13

Նկար 1. Փոսիկային պատկերի Կուդո դասակարգում

րումները (sessile serrated lesion-SSL), (աստղաձև փոսիկ): Տիպ III_s -ը նկարագրում է խողովակաձև կամ շրջանաձև փոսիկ, ավելի փոքր, քան նորմալ փոսիկը՝ տիպ I-ը, տիպ III_l -ը՝ խողովակաձև կամ շրջանաձև փոսիկ, ավելի մեծ, քան նորմալ փոսիկը՝ տիպ I-ը: Վերջիններս բնորոշ են առավելապես տուբուլյար ադենոմային՝ ցածր կամ միջին աստիճանի ատիպիայով: Տիպ IV-ը նկարագրում է ճյուղավորված խողովակաձև փոսիկ, որը բնորոշ է տուբուլովիլոզ ադենոմային: Տիպ II-IV-ի դեպքում փոսիկներն ունեն կանոնավոր կառուցվածք: Տիպ V-ը ներկայացվում է 2 ենթատիպերով՝ տիպ V_l՝ անկանոն կառուցվածքով տիպ III_s, III_l, IV, որոնք բնորոշ են բարձր ատիպիայով ադենոմային կամ լորձաթաղանթի/ենթալորձային շերտի ինվազիայով քաղցկեղին և տիպ V_N՝ փոսիկային պատկերի բացակայությամբ ամորֆ տեղա-

մասերով, որը բնորոշ է խոր շերտերի ինվազիայով քաղցկեղին [15]:

Համաձայն 17 հետազոտությունների վերլուծության, որոնք նկարագրել են խոշորացնող քրոմոէնդոսկոպիայի դերը հաստ աղու վաղ քաղցկեղի ախտորոշման մեջ, Կուդոյի դասակարգումը խոր ենթալորձային ինվազիայի տարբերակման հարցում ունի 81% զգայունություն և 95% սպեցիֆիկություն [1]:

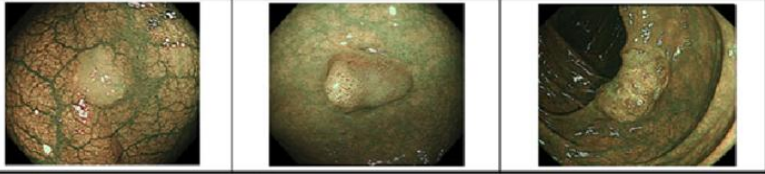
Միկրոանոթային կառուցվածք

Հաստ աղու էպիթելային գոյացությունների միկրոանոթային նկարագրությունը ևս կարևոր սկզբունք է դրանց տեսակի որոշման, ախտահարման խորության գնահատման և հիստոլոգիական կանխատեսման հարցում [3]: Փոսիկների միջև տեսանելի են շագանակագույն միկրոանոթները, որոնց դասավորության կանոնավորությունն էլ հիմք է հանդիսանում աշխարհում ընդունված այնպիսի դասակարգումների, ինչպիսիք են NICE-ը (NBI միջազգային էնդոսկոպիկ դասակարգում) և JNET-ը (Ճապոնական էքսպերտ թիմի NBI դասակարգում, նկ. 2), [9,23]:

JNET դասակարգում	Տիպ 1	Տիպ 2A	Տիպ 2B	Տիպ 3
Փոսիկային պատկեր	Անտեսանելի	Օրինաչափ տրամագիծ Օրինաչափ բաշխում (ցանցավոր/գսպանակաձև)	Փոփոխական տրամագիծ Ոչ օրինաչափ բաշխում	Անոթային պատկերի կորուստ Հաստ անոթների ընդհատում
Մակերես	Օրինաչափ մուգ կամ սպիտակ կետեր նման կից լորձաթաղանթին	Օրինաչափ (տուբուլյար, ճյուղավորված, պապիլյար)	Ոչ օրինաչափ կամ անորոշ	Ամորֆ հատվածներ
Հավանական հիստոլոգիա	Տափակ ատամնավոր ախտահարում	Ցածր աստիճանի ներլորձաթաղանթային նեոպլազիա	Բարձր աստիճանի ներլորձաթաղանթային նեո/Մակերեսային ինվազիվ քաղցկեղ	Խոր ենթալորձային ինվազիվ քաղցկեղ
Էնդոսկոպիկ պատկեր				

Նկար 2. Ճապոնական էքսպերտ թիմի NBI դասակարգում

Համաձայն 13 հետազոտությունների վերլուծության արդյունքների (որոնք ուսումնասիրել են NBI պատկերումով էնդոսկոպիայի ճշգրտությունը քաղցկեղի ինվազիայի գնահատման մեջ)՝ NBI զգայունությունը կազմում է 77%, սպեցիֆիկությունը՝ 98% (նկ. 3), [3]:

NICE դասակարգում	Տիպ 1	Տիպ 2	Տիպ 3
Գույն	Նման կամ ավելի բաց կից լորձաթաղանթից	Ավելի շագանակագույն	Շագանակագույնից դեպի մուգ, երբեմն սպիտակ դաշտերով
Անոթ	Չկա կամ իզոլացված ժանյակավոր	Շագանակագույն անոթներ շրջապատող սպիտակ դաշտերին	Ընդհատվող կամ բացակայող անոթների տեղամասեր
Մակերես	Միաչափ մուգ կամ բաց կետեր կամ պատկերի հոմոգեն բացակայություն	Օվալ, տուբուլյար, ճյուղավորված սպիտակ կառուցվածք՝ շրջապատված շագանակագույն անոթներով	Ամորֆ կամ մակերեսային պատկերի բացակայություն
Հավանական հիստոլոգիա	Հիպերպլաստիկ պոլիպ կամ ատամնավոր տափակ ախտահարում	Ադենոմա	Խոր ենթալորձային ինվազիվ քաղցկեղ
Էնդոսկոպիկ պատկեր			

Նկար 3. NBI միջազգային էնդոսկոպիկ դասակարգում

Գոյություն ունի նաև Փարիզյան դասակարգում, որը ներառում է գոյացությունների մակրոսկոպիկ նկարագիրը և կանխատեսում նրա ենթալորձային ինվազիան: Այն կիրառվում է ինչպես կերակրափողի, ստամոքսի, այնպես էլ հաստ աղու գոյացությունների նկարագրության համար: Փարիզյան դասակարգումը կիրառելու համար պարտադիր է օգտագործել սպիտակ լույս և էլեկտրոնային քրոմոէնդոսկոպիայի NBI ռեժիմ [10]: Ինվազիայի կամ ախտահարման խորությունը նկարագրող մեկ այլ դասակարգում է Հազգիտի դասակարգումը, որը կիրառվում է մասնավորապես ոտիկով գոյացությունների ինվազիան գնահատելու դեպքում [8]:

Վերոնշյալ դասակարգումները տարբերակում են տափակ ատամնավոր ախտահարումները, հիպերպլաստիկ, ադենոմատոզ պոլիպները, մակերեսային և խոր ինվազիայով քաղցկեղները: Ինվազիայի խորության գնահատումը խիստ կարևոր է բուժման էնդոսկոպիկ կամ վիրաբուժական ընտրության համար:

Ադենոմաների հայտնաբերման գործակից (ԱՀԳ)

Ռետրոսպեկտիվ հետազոտությունները ցույց են տվել, որ հետկոլոնոսկոպիկ կոլոնեկտալ քաղցկեղները կարող են վերագրվել որպես անբավարար որակի կոլոնոսկոպիայի, ախտահարման բացթողման արդյունք, ուստի ներկայումս կիրառվում են որակական չափորոշիչներ, որոնք թույլ են տալիս գնահատել սպրինինգային կոլոնոսկոպիայի արդյունավետությունը [16]: Այդպիսի չափորոշիչներ են ադենոմաների, պոլիպների հայտնաբերման գործակիցները (ԱՀԳ, ՊՀԳ) և ադենոմաների ոչ ամբողջական հեռացման գործակիցը (ՈԱՀԳ), [5]:

ԱՀԳ-ն համարվում է «ոսկե ստանդարտ» սպրինինգային կոլոնոսկոպիայի որակական գնահատականի համար: Այն չափվում է հայտնաբերված ադենոմաներով կոլոնոսկոպիաների թվի տոկոսային հարաբերությամբ ընդհանուր կոլոնոսկոպիաների թվին [11]: ԱՀԳ-ը կախված է մի շարք գործոններից (էնդոսկոպիստ-կախյալ և անկախ՝ էնդոսկոպիկ սարքավորումների որակ, նորագոյացության տեսակ [11], տեղակայում [20,21], հիվանդի տարիք, ադիների պատրաստման որակ): Ըստ եվրոպական ուղեցույցների՝ բավարար արդյունավետ ԱՀԳ-ը 50տ-ից բարձր հիվանդների շրջանում պետք է հասնի կանանց մոտ՝ > 20%, տղամարդկանց մոտ՝ > 30%, իսկ ՊՀԳ-ը՝ > 40%: Կոլոնոսկոպիան համարվում է ոչ էֆեկտիվ ԱՀԳ < 20% և ՊՀԳ < 40% դեպքում [14]:

Նախաքաղցկեղային գոյացությունների հեռացման մեթոդները կոլոնոսկոպիայի ընթացքում

Նախաքաղցկեղային գոյացությունների և քաղցկեղի վաղ փուլերի (մակերեսային ինվազիայի) դեպքում դրանց հեռացումը էնդոսկոպիկ մեթոդներով էապես մեծացնում է կոլոնոսկոպիայի դերը կոլոնեկտալ քաղցկեղի կանխարգելման հարցում: Հաստ աղու նախաքաղցկեղային գոյացությունների հեռացման հիմնական եղանակներն են կանթային պոլիպեկտոմիան, էնդոսկոպիկ լորձաթաղանթի ռեզեկցիան՝ լուծույթի սուբմուկոզ ներարկմամբ (ԷԼՌ), և էնդոսկոպիկ սուբմուկոզ դիսսեկցիան (ԷՄԴ), [17]:

Կանթային պոլիպեկտոմիան տարբերակվում է սառը և տաք կանթերով տեսակների: Գաստրոքինտեստինալ էնդոսկոպիայի եվրոպական միությունը խորհուրդ է տալիս կիրառել սառը կանթով պոլիպեկտոմիան (ՄԿՊ) <5մմ պոլիպների հեռացման դեպքում, 5-9մմ-ի

դեպքում ՄԿՊ-ի համեմատ առավելությունը տրվում է տաք կանթով պոլիպեկտոմիային (ՏԿՊ), իսկ 10-19մմ չափերի դեպքում խորհուրդ է տրվում կիրառել միայն տաք կանթ (ՏԿՊ), [18]:

ԷԼՌ-ն առաջին անգամ կիրառվել է Ճապոնիայում ստամոքսի մակերեսային ինվազիայով քաղցկեղի հեռացման նպատակով, ապա լայն տարածում է գտել ամբողջ աշխարհում: Ներկայումս այս տեխնիկան համարվում է աղետամոքսային տրակտի մակերեսային նորագոյացությունների հեռացման հիմնական մեթոդ: Այն ենթալորձային ներարկումով կանթային պոլիպեկտոմիա է: ԷԼՌ-ը նվազեցնում է ոչ ամբողջական հեռացման գործակիցը (IRR)՝ ապահովելով հեռացված գոյացության եզրերի լիարժեքությունը [18]: Աղիքի տրամագծի կեսն ընդգրկող, մեծ (>2սմ), անհարմար տեղակայման ախտահարումների դեպքում ցուցված է կատարել մաս-մաս ռեզեկցիա (piecemeal ԷԼՌ), [26] կամ ԷՄԴ: Մաս-մաս ռեզեկցիայի թերությունն այն է, որ ունի կրկնման ռիսկ 12-20% [2] և էական դժվարություն հյուսվածաբանի համար ախտահարման ամբողջական հեռացումը գնահատելու հարցում:

ԷՄԴ-ն վաղ քաղցկեղի բուժման հարցում «օրգան-պաշտպան» մեթոդ է: Այն կիրառվում է մեծ մակերեսային նեոպլաստիկ ախտահարումների հեռացման դեպքում [12]: Ի տարբերություն ԷԼՌ-ի՝ այն հնարավորություն է տալիս հեռացնելու գոյացությունները, որոնք հասնում են ենթալորձային շերտ [22]: Ժամանակակից ուղեցույցները խորհուրդ են տալիս ԷՄԴ >2սմ ախտահարումների և մակերեսային ինվազիվ քաղցկեղների դեպքում: Էնդոսկոպիկ սուբմուկոզ դիսսեկցիայի առավելություններից են ախտահարման կրկնման հավանականության նվազումը, հյուսվածաբանական ճշգրիտ պատասխանի ապահովումը և վաղ ինվազիվ քաղցկեղների դեպքում պոտենցիալ բուժական եղանակ հանդիսանալը²⁵, թերություններն են բարդությունների բարձր տոկոսը, գործողության երկարատև լինելը, Էնդոսկոպիստի հմտությունների անհրաժեշտությունը:

Ադենոմաների ոչ լիարժեք հեռացման գործակից (ՈԼՀԳ, Incomplete Resection Rate-IRR)

Հաստ աղու քաղցկեղի կանխարգելման երաշխիք են ոչ միայն նախաքաղցկեղային նորագոյացությունների հայտնաբերումը, այլ նաև առողջ լորձաթաղանթի սահմաններում լիարժեք հեռացումը (R0 հյուսվածաբանորեն հաստատված): Ուստի սրբինինգային կոլոնոսկոպիայի մյուս կարևոր որակական ցուցանիշը ադենոմաների ոչ լիարժեք հեռացման գործակիցն է: Այն կախված է պոլիպի չափից, տեսակից, տեղակայումից: Մեծ չափի, տափակ ախտահարումների հեռացման դեպքում գործակիցը բարձր է համեմատած փոքր չափերի, սովորական

կամ ոտիկով պոլիպների հեռացման հետ: Հատկանշական է, որ այս չափորոշիչը գրեթե կախված չէ էնդոսկոպիստի փորձառությունից [4]:

Եզրակացություն

Այսպիսով, կոլոնոսկոպիան արդյունավետ մեթոդ է հաստ աղու գոյացությունների հայտնաբերման և քաղցկեղի կանխարգելման գործում: Նորագույն էնդոսկոպիկ տեխնոլոգիաները հնարավորություն են ստեղծում լիարժեք գնահատելու հաստ աղու նորագոյացությունների մակերեսի փոփոխությունները: Հիմնվելով տարբեր դասակարգումների վրա՝ բարձր ճշգրտությամբ կարելի է տարբերակել էպիթելային գոյացությունների ենթատեսակը, գոյացության ինվազիայի խորությունը: Կիրառելով վերը նշված մոտեցումները և կատարելով հյուսվածաբանական կանխատեսում՝ հնարավոր է կատարել բուժական մեթոդի ճիշտ ընտրություն:

Հաստ աղու մակերեսային ինվազիայով քաղցկեղի էնդոսկոպիկ ռեզեկցիայի և/կամ ենթալորձային դիսսեկցիայի եղանակով հեռացումը դառնում է բուժական ընտրության մեթոդ: Էնդոսկոպիստը հնարավորություն ունի գնահատելու և ընտրելու ճիշտ հեռացման մեթոդ՝ ըստ գոյացության չափի, տեղակայման և մորֆոլոգիայի: Սա էապես կարևոր է հատկապես մակերեսային ինվազիայով կամ վաղ քաղցկեղով պացիենտների մոտ ոչ արդարացված հաստաղիքային մասնաձևատուների կրճատման համար, դրանով իսկ նվազեցնելով հիվանդի կյանքի որակի վատացումը՝ պայմանավորված մեծածավալ վիրահատությունների հետագա բարդություններով, միաժամանակ ապահովելով գոյացության լիարժեք հեռացումը:

Ընդունված է 21.02.23

Роль новейших эндоскопических методов в диагностике и лечении новообразований толстой кишки

**Н. Г. Залинян, А.М. Халатян, С. А. Хачатрян, М. А. Налбандян,
Т. Э. Степанян, Г. Н. Тамамян, К. Д. Манукян**

По статистическим данным смертности, рак толстой кишки занимает третье место. Цель этой статьи — представить преимущества и возможности колоноскопии как средства профилактики колоректального рака. Особенно важно раннее выявление предраковых новообразований при колоноскопии. Это возможно с помощью новейших эндоскопических технологий, которые играют особую роль в оценке риска неопластических изменений. В мире существуют несколько эндоскопических классификаций, которые позволяют с высокой точностью описывать неопластические изменения предраковых новообразований. На основании использования эндоскопических систем с увеличением и узко-спектральной визуализацией NBI можно проводить гистологический прогноз на

ранних этапах. Следующим шагом в профилактике является удаление новообразований различными эндоскопическими методами. Это может быть многообещающим методом раннего выявления рака толстой кишки, полной эндоскопической резекции и профилактики заболеваний.

The Role of Modern Endoscopic Methods in Diagnosis and Treatment of Colonic Lesions

**N. G. Zalinyan, A. M. Khalatyan, S. A. Khachatryan, M. A. Nalbandyan,
T. E. Stepanyan, G. N. Tamamyan, K. D. Manukyan**

Cancer of the colon takes the third place in mortality statistics. The purpose of this article is to present the advantages and potentialities of colonoscopy as a prevention method of colorectal cancer. Early detection of precancerous lesions during colonoscopy is essential. The modern endoscopic technologies play a major role in assessing the risk of neoplastic changes, and the best way of prevention is removal using various endoscopic methods. A number of endoscopic classifications are accepted in the world, which allows describing neoplastic changes of precancerous lesions with high accuracy, to make a histological prediction using magnifying endoscopy and NBI mode. This is a promising way for early detection of colorectal cancer and perform complete endoscopic removal of lesions.

References

1. Backes Y., Moss A., Reitsma JB., Siersema PD., Moons LM. Narrow band imaging, magnifying chromoendoscopy, and gross morphological features for the optical diagnosis of T1 colorectal cancer and deep submucosal invasion: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.*, 2017, 112:54–64.
2. Belderbos TD., Leenders M., Moons LM., Siersema PD. Local recurrence after endoscopic mucosal resection of nonpedunculated colorectal lesions: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*, 2014, 46:388–402.
3. Belderbos TD., Leenders M., Moons LM., Siersema PD. Local recurrence after endoscopic mucosal resection of nonpedunculated colorectal lesions: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*, 2014, 46:388–402.
4. David A. Johnson, MD, Michael B. Wallace, MD, MPH, Vivek Kaul, MD, FACP, FASGE, AGAF, and Tonya Kaltenbach, MD, MS, Incomplete resection rates in polyps smaller than 2 centimeters, *Gastroenterology & Hepatology*, August 2018, vol. 14, Issue 8, Supplement 5.
5. Duloy AM., Keswani RN., Kaltenbach TR. A colon polypectomy report card improves polypectomy competency: results of a prospective quality improvement study [DDW abstract M01709]. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2018, 87(6 suppl): AB489.
6. East JE., Vleugels JL., Roelandt P. et al. Advanced endoscopic imaging: European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) technology review. *Endoscopy*, 2016, 48: 1029–45.
7. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012, *Int. J. Cancer*, 2015, 136: E359– 86.
8. Haggitt RC., Glotzbach RE., Soffer EE., Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology*, 89:328–336.
9. Hayashi N., Tanaka S., Hewett D.G. et al. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the narrow-band imaging international colorectal

- endoscopic (NICE) classification. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2013, 78:625-32
10. *Helena Ribeiro, Diogo Libânio, Rui Castro et al.* Reliability of Paris Classification for superficial neoplastic gastric lesions improves with training and narrow band imaging, Pubmed, Thieme, 2019, E633–E640.
 11. *Heresbach D., Barrioz T., Lapalus MG., Coumaros D., Bauret P., Potier P., Sautereau D., Boustière C., Grimaud JC., Barthélémy C. et al.* Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. *Endoscopy*, 2008, 40:284–290.
 12. *Hirao M., Masuda K., Asanuma T. et al.* Endoscopic resection of early gastric cancer and other tumors with local injection of hypertonic saline-epinephrine. *Gastrointestinal Endoscopy*, 1988, 34(3):264–269.
 13. *Ikehara H., Saito Y., Matsuda T., Uraoka T., Murakami Y.* Diagnosis of depth of invasion for early colorectal cancer using magnifying colonoscopy. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2010, 25: 905–12.
 14. *Kaminski MF., Thomas-Gibson S., Bugajski M. et al.* Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy*, 2017, 49:378–397.
 15. *Kudo S., Rubio CA., Teixeira CR., Kashida H., Kogure E.* Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. *Endoscopy*, 2001, 33: 367–73.
 16. *le Clercq CM., Bouwens MW., Rondagh EJ., Bakker CM., Keulen ET., de Ridder RJ., Winkens B., Masclee AA., Sanduleanu S.* Postcolonoscopy colorectal cancers are preventable: a population-based study. *Gut.*, 2013.
 17. *Maria Sylvia Ribeiro, MD and Michael B. Wallace, MD, MPH* Endoscopic treatment for early cancer of the colon, *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2015 Jul, 11(7): 445–452.
 18. *Monika Ferlitsch, Alan Moss, Cesare Hassan et al.* Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline 017 Mar, 49(3):270-297. doi : 10.1055/s-0043-102569.
 19. *Patel SG., May FP., Anderson JC., Burke CA., Dominitz JA., Gross SA. et al.* Updates on Age to Start and Stop Colorectal Cancer Screening: Recommendations from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, 2022 Jan, 162 (1):285-299.
 20. *Pickhardt PJ., Choi JR., Hwang I., Butler JA., Puckett ML., Hildebrandt HA., Wong RK., Nugent PA., Mysliwiec PA., Schindler WR.* Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med.*, 2003, 349:2191–2200.
 21. *Pickhardt PJ., Nugent PA., Mysliwiec PA., Choi JR., Schindler WR.* Location of adenomas missed by optical colonoscopy. *Ann Intern Med.*, 2004, 141:352–359.
 22. *Pimentel-Nunes P., Dinis-Ribeiro M., Ponchon T. et al.* Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*, 2015, 47(9):829–854.
 23. *Sano Y., Tanaka S., Kudo SE. et al.* Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI expert team. *Digestive Endoscopy*, 2016, 28:526-33.
 24. *Seung Wook Hong, Jeong-Sik Byeon.* Endoscopic diagnose and treatment for early colorectal cancer, *J Intestinal research, Intest Res*, 2022, 20(3):281-290.
 25. *Shunichi Yanai, Shotaro Nakamura, Takayuki Matsumoto.* Role of magnifying colonoscopy for diagnosis of colorectal neoplasms: From the perspective of Japanese colonoscopists *Int. J. Digestive Endoscopy*, 2015, 274-280, 28-3.
 26. *Tanaka S., Kashida H., Saito Y., Yahagi N., Yamano H., Saito S. et al.* JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Digestive Endoscopy*, 2015 May, 27 (4):417-34.

УДК 616.79-002.77-08

DOI: 10. 54503/0514-7484-2023-63. 2-21

Псориатический артрит: современные подходы к лечению**М.Л. Эфремиду¹, М.А. Осипян¹, И.С. Казинян², К.В. Гиносян¹***ЕГМУ им. Мхитара Гераци, ¹кафедра ревматологии,**²кафедра пропедевтики внутренних болезней**0025, Ереван, ул. Абовяна, 60*

Ключевые слова: псориатический артрит, новые рекомендации, клинические «домены», болезнь-модифицирующие антиревматические препараты

Псориатический артрит (ПсА) – гетерогенное иммуноопосредованное воспалительное заболевание, ассоциированное с псориазом [15]. У 75–80% пациентов псориатическое поражение кожи предшествует проявлению суставного синдрома. ПсА развивается у 30% больных псориазом [4,14]. Между началом псориаза и диагнозом ПсА проходит примерно 7–12 лет. Степень тяжести, площадь пораженной области тела и локализация поражения (например, кожа головы и ногти) могут увеличить риск развития ПсА [2,14].

ПсА включает как костно-мышечные (артрит, энтезит, дактилит, осевое поражение скелета), так и внекостно-мышечные проявления (поражение кожи и ногтей, увеит, воспалительные заболевания кишечника) [11,16]. В последнее время большое место уделяется коморбидным состояниям, а именно кардиоваскулярной патологии, воспалительным заболеваниям кишечника, сахарному диабету, неалкогольному жировому поражению печени, гиперурикемии, метаболическому синдрому и психическим нарушениям [8,11].

Патогенез ПсА представляет собой многофакторный процесс, включающий в себя генетические факторы, влияния внешней среды и метаболические нарушения, которые в совокупности способствуют активации иммунной системы и клиническим проявлениям заболевания [1]. Важную роль в патогенезе ПсА играет гиперпродукция провоспалительных цитокинов [19]. Значимую роль играют TNF- α , IL-17, IL-12/23, которые вызывают развитие синовита, активацию неоангиогенеза, резорбцию и эрозии костной ткани, разрушение и воспаление хряща путем индукции нескольких молекулярных путей в фибробластах и макрофагах, эндотелиальных клетках, остеобластах, остеокластах, хондроцитах и иммунных клетках [1,19].

Открытия последних лет в области патогенеза заболевания способ-

ствовали разработке лекарственных средств с различными механизмами действия, влияющих на костно-мышечные и кожные проявления заболевания на молекулярном уровне [10]. При этом большинство исследователей сходятся в том, что выбор оптимального подхода к терапии ПсА должен опираться на результаты комплексного анализа активности заболевания и доминирующих клинических проявлений, на наличие сопутствующих заболеваний и противопоказаний к данному виду лечения [12, 21].

Цель работы – рассмотреть и обсудить актуальные и перспективные стратегии фармакотерапии при данном заболевании.

Повседневное ведение пациентов с ПсА включает в себя лечение как с помощью нефармакологических, так и фармакологических средств [7]. Число болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов (disease-modifying antirheumatic drugs – DMARDs), показанных для ПсА, увеличилось за последнее десятилетие [22]. В состав арсенала теперь входят не только обычные синтетические DMARDs (csDMARD), такие как метотрексат (MTX), сульфасалазин, лефлуномид, но и биологические агенты (bDMARD), направленные на ингибирование различных цитокинов, таких как TNF- α , интерлейкин (IL)-12/23 и IL-17A, а также таргетные синтетические DMARDs (tsDMARDs), которые подавляют фосфодиэстеразы-4 (PDE4) или янускиназы (JAKs) [5,9,17,18]. Европейская антиревматическая лига (EULAR), Американская Коллегия Ревматологов (ACR) и Группа по исследованию и оценке псориаза и псориатического артрита (GRAPPA) предлагают следующие DMARDs для лечения ПсА [5,18,22]. (табл. 1).

Таблица 1

Болезнь-модифицирующие антиревматические препараты, одобренные EULAR, ACR и GRAPPA

Класс	ПсА
csDMARDs (conventional Synthetic)	MTX, leflunomide, sulfasalazine, cyclosporine
bDMARDs (biological)	и-TNF: etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol
	и-IL-17 : secukinumab, ixekizumab
	и-IL-12/23 : ustekinumab
	и-IL-23 : guselkumab
	и-Т-клеточной активации: abatacept
tsDMARDs	и-PDE4: apremilast
	и-JAK : tofacitinib
Другие	В/с введение ГКС
	НПВП

Примечание. MTX—methotrexate, и—ингибитор, TNF—tumor necrosis factor, PDE—phosphodiesterase, JAK—Januskinase, ГКС – глюкокортикостероиды, НПВП—нестероидные противовоспалительные препараты

Группа по исследованию и оценке псориаза и ПсА (GRAPPA) определила шесть клинических областей (disease-domain), которые могут быть связаны с ПсА: периферический артрит, энтезит, дактилит, псориаз, псориатическое поражение ногтей и осевое поражение скелета [17]. Важно отметить тип домена заболевания и его тяжесть, поскольку это может повлиять на варианты лечения и его эффективность (табл. 2).

Таблица 2

Рекомендуемое лечение ПсА исходя из «disease domain» вовлечения

Disease domain	Рекомендуемое лечение
Энтезит	I линия: НПВП, неадекватный ответ на НПВП: csDMARDs, и-TNF, и-IL-12/23, и-IL-17, и-JAK
Дактилит	I линия: csDMARD, неадекватный ответ на csDMARDs: и-TNF, и-IL-12/23, и-IL-17
Периферический артрит	I линия: csDMARDs, и-TNF, неадекватный ответ на предыдущий DMARDs: и-IL-12/23, и-IL-17, и- JAK, неадекватный ответ на предыдущий DMARD с поражением кожи: и-IL-17, и-IL-12/23
Псориаз ногтей	I линия: и-TNF, и-IL-12/23, и-IL-17, неадекватный ответ на предыдущий DMARDs: включить др.биолог. или и- PDE4
Аксиальное поражение	I линия: НПВП, неадекватный ответ на НПВП: и-TNF, неадекватный ответ на НПВП с поражением кожи: и-IL-17
Псориаз кожи	I линия: местное лечение, csDMARDs, в частности MTX, неадекватный ответ на csDMARDs: и-IL-17, и-IL-12/23, и-TNF, и-PDE4

EULAR разработала новые рекомендации по ведению больных ПсА в 2019г. Последние представляют обновленную версию рекомендаций 2015г., но введены некоторые видоизменения. Обновленные рекомендации включают 6 общих принципов (табл. 3) и 12 рекомендаций. Общие принципы касаются природы ПсА и разнообразия как опорно-двигательного аппарата, так и внескелетных проявлений; подчеркивается необходимость совместного ведения и совместного принятия решений [5,13].

EULAR рекомендации, 2019 г.

Основополагающие принципы
Псориатический артрит является неоднородным и потенциально тяжелым заболеванием, которое может потребовать междисциплинарного лечения
Лечение больных псориатическим артритом должно быть направлено на лучший уход и быть основанным на совместном решении пациента и ревматолога, учитывая эффективность, безопасность и расходы
Ревматологи – это специалисты, которые должны в первую очередь лечить опорно-двигательный аппарат больных псориатическим артритом; при наличии клинически значимого вовлечения кожи, ревматолог и дерматолог должны сотрудничать в диагностике и наблюдении
Основная цель лечения пациентов с псориатическим артритом заключается в максимизации качества жизни, связанного со здоровьем, путем контроля симптомов, профилактики структурных повреждений, нормализации функции и социального участия; подавление воспаления является важным компонентом для достижения этих целей
<i>НОВОЕ!!! – «disease domain» подход</i> При лечении пациентов с псориатическим артритом следует учитывать каждое проявление поражения опорно-двигательного аппарата, и решение о лечении принимается соответствующим образом
При работе с больными псориатическим артритом следует учитывать внемышечно-скелетные проявления (кожи, глаз и желудочно-кишечного тракта); наличие сопутствующих заболеваний, таких как метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания или депрессия

Рекомендация 1. Лечение должно быть направлено на достижение цели ремиссии или, в качестве альтернативы, низкой активности заболеваний, путем регулярной оценки активности заболеваний и надлежащей коррективной терапии.

В этой рекомендации выдвигается важность подхода «лечение к цели» (*treat to target-T2T*). T2T – это стратегия, которая определяет цель лечения (например, ремиссия или низкая активность заболевания) и применяет жесткий контроль (например, ежемесячные посещения и соответствующую коррективную терапию) для достижения этой цели. Ремиссией подразумевается подавление воспаления.

Рекомендация 2. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут быть использованы для облегчения признаков и симптомов поражения опорно-двигательного аппарата.

Преимущество и соотношение риска НПВП всегда должны быть тщательно рассмотрены, особенно в популяции с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. У пациентов с периферическим артритом НПВП должны быть объединены быстро с DMARDs, если это необходимо (см. также рекомендации 4 и 5). НПВП не показали никакой эффективности при псориазе кожи. Когда присутствует периферический артрит, монотерапия НПВП без DMARDs не должна превышать 1 месяца, если активность заболевания сохраняется, другие возможности лечения должны быть рассмотрены. Когда осевое или энтезиальное вовлечение доминирует в клинической картине, продолжительность терапии НПВП может быть продлена до 12 недель, при условии, что они уже индуцировали облегчение за 4 недели. Если цель лечения не достигнута, другие методы лечения должны быть предписаны, как подробно описано в последующих рекомендациях.

Рекомендация 3. Местные инъекции глюкокортикоидов следует рассматривать как вспомогательную терапию при псориатическом артрите; системные глюкокортикоиды можно использовать с осторожностью при самой низкой эффективной дозе.

Эта рекомендация остается неизменной по сравнению с рекомендацией 2015 г., но перефразирована, чтобы лучше соответствовать различным фазам лечения. Следует также отметить, что глюкокортикоидная терапия должна использоваться только в течение короткого периода. EULAR не рекомендует использовать системные глюкокортикоиды при осевом заболевании.

Рекомендация 4. У пациентов с полиартритом csDMARD следует начать быстро, с преобладающим поражением кожи предпочтительным препаратом является метотрексат.

EULAR группа определила полиартикулярное заболевание как пять или более припухших суставов. Пациенты с полиартикулярными заболеваниями должны получать csDMARD как препарат первой линии или после короткого курса НПВП. «Быстро» подразумевает скорейшее начало csDMARD, соизмеримо с тяжестью клинического проявления или сопутствующих состояний; задержки не должны превышать 2 недели. Метотрексат выделяется среди csDMARDs, в частности для пациентов с «соответствующим» («relevant») вовлечением кожи: «соответствующий» определяется либо как обширный (поражение поверхности тела >10%), либо более ограниченный псориаз, но ведущий к значительному влиянию на качество жизни пациента (например, лицо, руки, ноги, генитальные участки). Метотрексат доказал эффективность при псориазе кожи, рекомендуется при лечении псориаза и стал стандартным csDMARD для псориаза кожи во многих странах. Другие csDMARDs также показали эффективность при ПсА и могут быть рассмотрены на данном этапе (хотя и с меньшей эффективностью для кожи): включают лефлуномид и

сульфасалазин. Циклоспорин не рекомендуется для ПсА. Если улучшение не превышает 50% от исходной меры для ПсА в течение 3 месяцев или цель лечения не достигается в течение 6 месяцев, такая терапия csDMARD не должна проводиться дальше.

Рекомендация 5. У пациентов с моноартритом или олигоартритом, особенно с плохими прогностическими факторами, такими как структурные повреждения, высокая скорость оседания эритроцитов /С-реактивный белок, дактилит или поражения ногтей, следует назначить csDMARD.*

В этой рекомендации подчеркивается, что пациенты с олигоартрикулярным заболеванием должны (по аналогии с полиартрикулярными пациентами) быстро получать csDMARD при наличии плохих прогностических факторов.

Рекомендация 6. У пациентов с периферическим артритом и неадекватной реакцией, по крайней мере на один csDMARD, терапия с bDMARD должна быть начата; при наличии соответствующего вовлечения кожи предпочтительны ингибиторы IL-17 или ингибиторы IL-12/23.

Эта рекомендация касается пациентов с периферическим артритом, после отсутствия эффекта или непереносимости, по крайней мере одного csDMARD. У этих пациентов рекомендуется применение bDMARD. При выборе первого bDMARD необходимо учитывать дифференцированное воздействие на определенные проявления опорно-двигательного аппарата и внемышечно-скелетные проявления, а также сопутствующие заболевания, такие как метаболический синдром, кардиоваскулярная патология и т.д. И-IL-12/23 и и-IL-17 показали большую эффективность для кожи, чем и-TNF при испытаниях head-to-head псориаза и ПсА. Ингибирование IL-12/23 не может быть эффективным для осевого поражения скелета [6]. Ингибирование IL-17 может не подходить пациентам с сопутствующими воспалительными заболеваниями кишечника, для которых одобрены моноклональные антитела к ингибиторам TNF и ИЛ-12/23; и при наличии увеита моноклональное антитело к ФНО может быть предпочтительным первым и вторым bDMARD из-за соответствующего утверждения [3,6,20]. Обсуждался вопрос монотерапии с bDMARDs против комбинированной терапии с csDMARD. Текущая рекомендация заключается в продолжении метотрексата с bDMARD (используя последнюю в качестве дополнительной стратегии) у пациентов, уже принимающих этот препарат и переносящих его хорошо. Но целевая группа признала, что на сегодняшний день нет четких доказательств того, что комбинированная терапия является более эффективной, чем монотерапия, помимо небольшого снижения иммуногенности, которая имеет сомнительную клиническую значимость.

Рекомендация 7. У пациентов с периферическим артритом и неадекватной реакцией, по крайней мере на один csDMARD и на один bDMARD, или когда bDMARD не подходит, ингибитор JAK может быть рассмотрен.*

На данный момент единственным ингибитором JAK, одобренным для ПсА, является тофацитиниб [9]. Тофацитиниб может иметь аналогичную эффективность как и-TNF и адалимумаб для поражения суставов, но более низкую эффективность при кожном псориазе. По утверждению Европейского агентства лекарственных средств, тофацитиниб должен назначаться с метотрексатом. Сигналы безопасности существуют для некоторых инфекций, особенно для опоясывающего лишая, а также недавний сигнал тромбоза глубоких вен, особенно с высокой дозой тофацитиниба, который не одобрен для ПсА, но и обычные 10 мг/сут опасны при сердечно-сосудистых факторах риска и для пожилых пациентов.

*Рекомендация 8**. У пациентов с легким течением заболевания и неадекватной реакцией, по крайней мере на один csDMARD, которым не подходит ни bDMARD, ни ингибитор JAK, может быть рассмотрен ингибитор PDE4.*

Апремиласт применяется при лечении пациентов с относительно легким заболеванием. Легкое течение болезни определяется здесь как поражение нескольких суставов (четыре или менее, т.е. олигоарткулярное заболевание), снижение активности заболевания по составным баллам и/или ограниченное участие кожи. Радиографических данных, обеспечивающих болезнь-модифицирующий потенциал препарата по-прежнему не хватает для апремиласта, и поэтому этот препарат не может быть подходящим для пациентов с плохими прогностическими факторами [10].

*Рекомендация 9**. У пациентов с однозначным энтезитом и недостаточным ответом на НПВП или локальные глюкокортикоидные инъекции следует рассмотреть вопрос о терапии bDMARD.*

По сравнению с рекомендацией 8-й версии 2015 г., «активный энтезит» был заменен «однозначным энтезитом» (unequivocal enthesitis). У пациентов с энтезитом НПВП и местные глюкокортикоиды являются лечением первой линии. В случае недостаточной реакции, непереносимости или противопоказаний к НПВП, и учитывая, что csDMARDs не являются эффективными для энтезита, bDMARDs (таргетинг TNF, IL-17 или IL-12/23) могут быть использованы. «Энтезит» здесь относится к воспалению, а не энтезиальной боли, и термин «однозначный» в настоящее время был добавлен, чтобы избежать перелечивания триггерной точки боли, которая имеет другие основные причины (такие, как сопутствующие широко распространенные болевые синдромы). Все bDMARDs имеют аналогичного масштаба эффективность для энтезита.

*Рекомендация 10**. У пациентов с преимущественно осевой болезнью, которая активна и не имеет достаточной реакции на НПВП, следует рассмотреть вопрос о терапии с bDMARD, который в соответствии с текущей практикой является ингибитором TNF; при наличии соответствующего поражения кожи ингибитор IL-17 может быть предпочтительным.*

И-TNF по-прежнему представляют собой bDMARD первой линии при осевом поражении скелета. Целевая группа обсудила, что секукинумаб (и-IL-17) продемонстрировал эффективность при осевом поражении. Однако опыт с IL-17 ингибированием с точки зрения долгосрочной эффективности и безопасности при аксиальном ПсА ограничен. При преимущественно осевом ПсА, при наличии соответствующих поражений кожи (как определено в тексте, см. рекомендацию 4), и-IL-17 будет предпочтительным по сравнению с и-TNF, учитывая большую эффективность и-IL-17 для кожи. Важно, однако, что в случае сопутствующего заболевания кишечника или увеита предпочтительнее назначение и-TNF. Примечательно, что и-IL-12/23 не продемонстрировали эффективность при аксиальном поражении скелета.

*Рекомендация 11**. У пациентов, которые не реагируют адекватно или не переносят bDMARD, переход на другой bDMARD или tsDMARD должен быть рассмотрен, в том числе с одним переключением в классе.*

Эта рекомендация касается отсутствия эффекта или непереносимости bDMARD. Предлагается перейти либо к другому bDMARD, либо к tsDMARD, особенно и-JAK. Целевая группа обсудила место абатацепта, который был одобрен для использования при ПсА, и считает, что место абатацепта в текущем алгоритме должно быть ограничено потенциальным использованием после того, как другие bDMARD не эффективны, учитывая его относительно низкую эффективность.

Рекомендация 12. У пациентов с устойчивой ремиссией может быть рассмотрено осторожное, постепенное снижение (tapering) DMARDs.*

Эта новая рекомендация основана, главным образом, на широком консенсусе экспертов. Целевая группа решила предложить руководство по tapering, так как это является важным аспектом современного ведения, особенно если устойчивая ремиссия достигнута, чтобы смягчить связанные с лечением риски и побочные реакции, удовлетворить желания и требования пациентов, а также снизить стоимость лечения. Снижение (Tapering) считается целесообразным только в контексте устойчивой ремиссии, определяемой здесь как полная ремиссия (а не низкая активность болезни) в течение по крайней мере шести месяцев подряд [10].

(* отмечены новые, ** видоизмененные рекомендации 2019 г., по сравнению с 2015 г.)

Рекомендации обеспечивают стратегию лечения фармакологическими методами. Обобщая все рекомендации, можно подытожить, что в качестве начальной терапии предлагаются нестероидные противовоспалительные препараты и местные глюкокортикоидные инъекции; для пациентов с артритом и плохими прогностическими факторами, такими как полиартрит или моноартрит/олигоартрит, сопровождаемый такими факторами, как дактилит или повреждение суставов, рекомендуется быстрое начало обычными csDMARD. Если цель лечения не будет достигнута с помощью этой стратегии, следует инициировать биологические антиревматические препараты (bDMARDs), нацеленные на фактор некроза опухоли (TNF), IL-17A или IL-12/23 с учетом поражения кожи, когда это уместно. Если преобладает осевое заболевание, следует назначить ингибитор TNF или ингибитор IL-17 как препарат первой линии. Использование ингибиторов Janus kinase рассматривается в первую очередь после отсутствия эффекта от bDMARD. Ингибирование фосфодиэстеразы-4 предлагается пациентам, у которых все перечисленные препараты являются противопоказанными, как правило, при легком течении болезни. Если достигнута устойчивая ремиссия, необходимо обдуманно и постепенно снизить дозу DMARDs [8,13,17].

Перечисленные алгоритмы лечения помогут в повседневной работе врача при выработке и разработке индивидуального подхода к лечению каждого пациента.

Поступила 12.12.22

Փսորհատիկ արթրիտ. բուժման ժամանակակից մոտեցումները

**Մ. Լ. Էֆրեմիդու, Մ. Ա. Օսիպյան, Ի. Ս. Ղազինյան,
Ք. Վ. Գինոսյան**

Փսորհատիկ արթրիտը փսորիազի հետ ասոցացված, իմունմիջնորդավորված, հետերոգեն բորբոքային հիվանդություն է, որը ներառում է ինչպես հոդային, այնպես էլ արտահոդային կլինիկական դրսևորումներ: Վաղ ախտորոշումն ու բուժումը զգալիորեն կանխում են հիվանդության վատթարացումը և բարելավում բուժառումների կյանքի որակը: Բուժման նոր մեթոդներում խորհուրդ է տրվում հաշվի առնել հիվանդության կլինիկական «դոմենները» (disease domain)՝ արթրիտ, էնթեզիտ, դակտիլիտ, սպոնդիլիտ, մաշկի և եղունգների փսորիատիկ ախտահարում և ուղեկցող հիվանդությունների առկայություն: Բուժման ընթացքում հարկավոր է հավատարիմ մնալ «թիրախային բուժման» (T2T- treat to target) սկզբունքին:

Psoriatic Arthritis: Modern Approaches to Treatment

M. L. Efremidu, M. A. Osipyan, I. S. Ghazinyan, K. V. Ginosyan

Psoriatic arthritis is an immunomodulating, heterogen inflammatory disease associated with psoriasis, which has musculoskeletal and systemic clinical manifestations. Early diagnosis and treatment prevent the progression of the disease significantly and improve the patients' quality of life. In the new methods of treatment, it is recommended to take into account the clinical “domains” of the disease: arthritis, enthesitis, dactylitis, spondylitis, psoriatic lesions of the skin and nails, and comorbidities. During the treatment, it is important to follow the principle of “T2T-treat to target”.

Литература

1. *Коротаева Т.В.* Псориатический артрит: патогенетическое обоснование современных терапевтических подходов. Доктор.Ру. 2021; 20(7): 19–25. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-19-25
2. *Bell S. et al.* Psoriatic arthritis; overcoming the challenges by creating opportunities. Clin Immunol., 2020, 218:108519. doi: 10.1016/j.clim.2020.108519
3. *Blair H. et al.* Secukinumab: A Review in Psoriatic Arthritis. Drugs, 2021, 81(4):483-494. doi: 10.1007/s40265-021-01476-3.4
4. *Chang C.A. et al.* Management of psoriatic arthritis from the view of the dermatologist, Nat Rev Rheumatol., 2011, 7(10):588 598.DOI:10.1038/nrrheum.2011.125
5. *Gossec L. et al.* EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update, Ann Rheum Dis., 2020, 79(6):700–712. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217159
6. *Hao Li et al.* IL-23/IL-17 Axis in Inflammatory Rheumatic Diseases. Clin Rev Allergy Immunol., 2021, 60(1):31-45. doi: 10.1007/s12016-020-08823-4
7. *Haugeberg G. et al.* Impact of skin, musculoskeletal and psychosocial aspects on quality of life in psoriatic arthritis patients: A cross-sectional study of outpatient clinic patients in the biologic treatment era. RMD Open, 2020, 6-001223. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001223
8. *Husini ME et al.* The psychosocial burden of psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum., 2017, 351-360. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.05.010.2
9. *Keeling S. et al.* JAK inhibitors, psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis: a critical review of clinical trials. Expert Rev Clin Immunol., 2021, 17(7):701-715. doi: 10.1080/1744666X.2021.1925541
10. *Navarini L. et al.* Experimental and Investigational Pharmacotherapy for Psoriatic Arthritis: Drugs of the Future.J Exp Pharmacol. 2020; 12:487-502. doi: 10.2147/JEP.S265633
11. *Ogdie A, Hur P. et al.* Effect of Multidomain Disease Presentations on Patients with Psoriatic Arthritis in the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry; J Rheumatol., 2021, 48(5):698–706. DOI: 10.3899/jrheum.200371
12. *Perrotta F.M. et al.* New Insights in Physical Therapy and Rehabilitation in Psoriatic Arthritis: A Review. Rheumatol Ther., 2021, 8(2):639-649. DOI: 10.1007/s40744-021-00298-9
13. *Raychaudhuri S.P. et al.* Management of psoriatic arthritis: Early diagnosis, monitoring of disease severity and cutting edge therapies. J Autoimmun, 2017, 76:21-37. DOI: 10.1016/j.jaut.2016.10.009

14. Reich K, et al. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br Dermatol.*, 2019, 160(5):1040–1047. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.09023.x
15. Ritchlin Ch. et al. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.*, 2017, 376(10):957-970. doi: 10.1056/NEJMr1505557
16. Rudwaleit M., et al. Spondyloarthritis including psoriatic arthritis. *Dtsch Med Wochenschr.*, 2011, 136(40):2033-6. doi: 10.1055/s-0031-1286388
17. Saalfeld W. et al. Differentiating psoriatic arthritis from osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A narrative review and guide for advanced practice providers. *Rheumatol Ther.*, 2021 Dec, 8(4):1493-1517. DOI: 10.1007/s40744-021-00365-1
18. Singh JA., et al. Special Article, 2018, American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2019, 71(1):2–29. DOI: 10.1002/acr.23789
19. Stober C. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.*, 2021, 35-101694. DOI: 10.1016/j.berh.2021.101694
20. Thaci D., Blauvelt A. et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.*, 2015, 73(3):400-9. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.05.013
21. Toussi A., Maverakis N., Le S.T. et al. Updated therapies for the management of psoriatic arthritis. *Clin. Immunol.*, 2020, 220: 108536. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108536
22. Whang S. et al. Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Preventing Radiographic Progression in Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Pharmaceutics*, 2022, 14(10):2140. doi: 10.3390/pharmaceutics14102140

ՀՏԴ 616.7.2-002. 77-008.6-007

DOI: 10. 54503/0514-7484-2023-63. 2-32

Պարանեոպլաստիկ ռևմատիկ համախտանիշներ

Լ. Գ. Սևոյան, Ն. Գ. Եղիազարյան, Ս. Ա. Բազեյան,
Ք. Վ. Գինոսյան

ԵՊԲՀ, ռևմատոլոգիայի ամբիոն
0025, Երևան, Կոռյունի փ., 2

Բանալի բաներ. պարանեոպլաստիկ համախտանիշ, հիպերտրոֆիկ օստեոարթրոպաթիա, RS3PE, ռևմատիկ պոլիմիալգիա, վասկուլիտ, պարանեոպլաստիկ պոլիարթրիտ, ամիոնոպաթիա, պարանեոպլաստիկ հանգուցավոր երիթեմա

Իրականացված երկարատև հետազոտություններից հետո, որոնց նպատակն էր գտնել կապը որոշ ռևմատիկ համախտանիշների, սուլիդ ուռուցքների, ինչպես նաև հեմատոլոգիական հիվանդությունների միջև, ի վերջո որոշակի հաջողություններ գրանցվեցին: Այդ ախտանիշների բացահայտումը հնարավորություն ընձեռեց առավել վաղ հայտնաբերելու ուռուցքային պրոցեսի գոյությունն օրգանիզմում, ժամանակին սկսելու բուժումը և դրական վերջնարդյունք ստանալու [1]:

Պարանեոպլաստիկ համախտանիշի ռևմատոլոգիական դրսևորումները սահմանվում են որպես ռևմատիկ ախտանիշներ, որոնք առաջանում են չարորակ հիվանդության հետևանքով, որի պատճառները, սակայն, ուղղակիորեն կապված չեն ուռուցքի կամ նրա մետաստազների հետ: Հիմնականում ախտանիշները զարգանում են ամիսներ, անգամ տարիներ ավելի վաղ, քան բուն ուռուցքային պրոցեսն իրեն զգալ է տալիս, չեն պատասխանում կամ ոչ բավարար պատասխան են տալիս տվյալ իրադրության համար նախատեսված ավանդական բուժմանը, մինչդեռ գրեթե միշտ բարելավվում են հիմքում ընկած չարորակ նորագոյացության պատշաճ բուժման դեպքում: Պարանեոպլաստիկ ռևմատոլոգիական խնդիրների իմացությունն ու ճանաչումը կարող են հնարավոր դարձնել չարորակ նորագոյացությունների ավելի վաղ ախտորոշումը: Ախտորոշման պահին (փուլում) այս տեսակի ախտանիշներն առկա են քաղցկեղի բոլոր դեպքերի մոտավորապես 10%-ի մոտ: Քաղցկեղով հիվանդների մոտ

50%-ը հիվանդության ընթացքում գոնե մեկ անգամ ունենում են պարանեոպլաստիկ ախտանիշներ: Չնայած դրանք մեծ մասամբ էնդոկրին են, սակայն կարող են ունենալ նաև հեմատոլոգիական, ռևմատիկ և նյարդաբանական դրսևորումներ:

Ռևմատիկ հիվանդությունների(ՌՀ) կապը չարորակ նորագոյացությունների հետ կարող է շատ բազմազան լինել, սկսած մետաստազների առկայությունից ոսկրային համակարգում, մինչև բուն ռևմատիկ հիվանդությունների բուժման հետևանքով առաջացած չարորակ նորագոյացություններ: Տվյալ հոդվածում առավել մանրամասն քննարկվելու են պարանեոպլաստիկ ռևմատիկ համախտանիշները՝ ոչ մետաստատիկ պարանեոպլաստիկ ռևմատիկ հիվանդությունները: Սա ներառում է ուռուցքների ոչ մետաստատիկ հեռավար ազդեցությունները հենաշարժիչ համակարգի վրա: Պարանեոպլաստիկ ՌՀ-ի և բուն ՌՀ-ների հետ կապված ուռուցքների միջև հիմնական տարբերակիչ առանձնահատկությունն այն է, որ ռևմատիկ ախտանիշները սովորաբար խիստ նվազում և անգամ վերանում են հիմնական հիվանդությունը՝ տվյալ դեպքում ուռուցքը, հեռացնելուց կամ արմատական բուժելուց հետո: Բազմաթիվ համախտանիշների մասին գիտական տվյալները չափազանց քիչ են, ինչը լուրջ խնդիր է առաջացնում փոխկապակցված ուռուցքային հիվանդության վաղ հայտնաբերման, ինչպես նաև բուժման համար թանկարժեք ժամանակի աննպատակ կորստի տեսանկյունից:

Այն մասին, որ ռևմատիկ հիվանդությունը կարող է ազդարարել չարորակ նորագոյացության առկայության մասին, առաջին անգամ հաղորդվել է 1916 թվականին [4]: Այդ ժամանակվանից ի վեր սահմանվել են բազմաթիվ պարանեոպլաստիկ ՌՀ-ներ: Ստորև ներկայացված են առավել հաճախ հանդիպողները[6]:

Աղյուսակ

Առավել հաճախ հանդիպող պարանեոպլաստիկ ռևմատիկ համախտանիշներ

Պարանեոպլաստիկ համախտանիշ	Ասոցացված ուռուցք	Հիմնական ախտանիշներ
Հիպերտրոֆիկ օստեոարթրոպաթիա	թոքերի քաղցկեղի և պլևրալ մեզոթելիոմա	սրունքոսկրի և ազդրոսկրի ոսկրային ցավեր, արթրիտ, պերիօստեալ ռեակցիա
Պարանեոպլաստիկ պոլիարթրիտ (կարցինոմատոզ պոլիարթրիտ)	միելոդիսպլաստիկ սինդրոմ	սերունեզատիվ պոլիարթրիտ

Պարանեոպլաստիկ հանգուցավոր էրիթեմա	հոջկինյան, ոչ հոջկինյան լիմֆոմաներ և լեյկեմիա	
Փոխանցվող սերոնեզատիվ սիմետրիկ պոլիարթրիտ՝ սեղմվող այտուցով, RS3PE համախտանիշ	շագանակագեղձի ադենոկարցինոմա	սուր սկիզբ, բարորակ ընթացք
Ռևմատիկ պոլիմիալգիա	միելոդիսպլաստիկ ախտանիշ, միելոպրոլիֆերատիվ համախտանիշ	պրոքսիմալ մկանախմբերում ցավ, բարձր բորբոքային ցուցանիշներ
Պալմար ֆասցիիտ և պոլիարթրիտիկ սինդրոմ	ձվարանի քաղցկեղ	պալմար ֆասցիայի պնդացում, էրիթեմա, պինդ և ցավոտ հանգույցների գոյացում, ինչպես նաև մատների այտուց և կոնտրակտուրաներ
Ամիլոիդ արթրոպաթիա	միելոմա, ռենալ կարցինոմա, լիմֆոմա	հանգույցների առաջացում, մակրոգլոբինա
Վասկուլիտներ	լիմֆոպրոլիֆերատիվ հիվանդություն	
Ուռուցք-ասոցացված միոզիտ	կրծքագեղձի, ձվարանների քաղցկեղ, թոքի քաղցկեղ	մկանային և մաշկային դրսևորումները խիստ արտահայտված են, մաշկի խոցոտումներ: Թոքերի ինտերստիցիալ ախտահարումը քիչ է հանդիպում:
Ուռուցք-ասոցացված օստեոմալյացիա		պաթոլոգիական կոտրվածքներ, մկանային թուլություն, հասակի կորուստ, հիպոֆոսֆատեմիա, հիպերֆոսֆատուրիա և 1,25-դիհիդրօքսի-վիտամին D ₃ -ի նորմալ կամ ցածր մակարդակ
Երկրորդային հիպերուրիկեմիա և հոդատապ	լիմֆոպրոլիֆերատիվ հիվանդություններ	

Հիպերտրոֆիկ օստեոարթրոպաթիա

Հիպերտրոֆիկ օստեոարթրոպաթիան հիմնականում ասոցացված է թոքերի քաղցկեղի և պլևրալ մեզոթելիոմայի հետ, ինչպես նաև ներկայացված են նագոֆարինգեալ կարցինոմայի և կերակրափողի կարցինոմայի դեպքեր: Ամենաբնորոշ ոսկրամկանային ախտանիշներն են սրունքոսկրի և ազդրոսկրի ոսկրային ցավերը: Երբեմն վերոհիշյալ ոսկրերի հարակից հոդերում կարող են հանդիպել նաև սինովիտ, արթրալգիաներ, ինչպես նաև ռենտգեն հետազոտությամբ պերիօստեալ ռեակցիա: Մատների ձևափոխումը թմբկափայտիկների ձևով հիպերտրոֆիկ օստեոարթրոպաթիայի դրսևորումներից մեկն է, որն արտահայտվում է հարեղնգային էրիթեմայով, ինչպես նաև դիստալ միջփալանգային հոդերի գերճկունությամբ: Առավել քիչ լուսաբանված ախտանիշ է դաստակների ականտոզը, որը դերմատոզիֆիկ գծերի հիպերկերատոտիկ ընդգծվածություն է, ինչն ափերին հաղորդում է թավշյա տեսք [14]:

Հիմնական հիվանդության բուժումը նվազեցնում է ախտանիշներն ավելի քան 60% դեպքերում, հոդացավերն ու ոսկրամկանացավերը բավականին լավ արձագանքում են ՈՍՀԲԴ-ների օգտագործմանը, կան տվյալներ նաև գոլեդրոնաթթվի հաջողությամբ կիրառման մասին [12]:



Նկար. Հիպերտրոֆիկ օստեոարթրոպաթիա

Պարանեոպլաստիկ պոլիարթրիտ (կարցինոմատոզ պոլիարթրիտ)

Բնորոշ է կայծակնային սկզբով, սովորաբար թափառող է, առավել հազվադեպ ֆիքսված, ոչ էրոզիվ, ասիմետրիկ, պոլիարթրիկուլյար ախտահարում: Սովորաբար զուգակցվում է կոնստիտուցիոնալ ախտանիշներով, ինչպես նաև բորբոքային ցուցանիշների բարձրացմամբ: Ամենաբնորոշ նշանը, որը պետք է բժշկին նախազգուշացնի, ստերոիդային և բազիսային ցիտոստատիկ դեղորայքի նկատմամբ սիմպտոմների կայունությունն է: Որպես կանոն հիմքում ընկած է հեմատոլոգիական հիվանդություն՝ մասնավորապես միելոդիսպլաստիկ համախտանիշ, և կլինիկական պատկերն այդ դեպքում առավել նման է սերոնեգատիվ ռևմատոիդ արթրիտին: Երբեմն սովորական քաղցկեղների հետ նույնպես կարող է հանդիպել այս համախտանիշը՝ առավելապես թոքի և կրծքագեղձի[13,27]:

Պարանեոպլաստիկ հանգուցավոր էրիթեմա

Հանգուցավոր էրիթեման պանիկուլիտի տարատեսակ է, որը կարող է ասոցացված լինել որոշակի դեղորայքի, ինֆեկցիոն և ռևմատիկ հիվանդությունների հետ: Այն դեպքում, երբ հանգուցավոր էրիթեման տևում է 6 շաբաթից ավելի, անհրաժեշտ է մտածել պարանեոպլաստիկ հանգուցավոր էրիթեմայի հնարավոր առկայության մասին: Հանգուցավոր էրիթեման ասոցացվում է հոջկինյան, ոչ հոջկինյան լիմֆոմաների և լեյկեմիայի հետ:

Նկարագրված են դեպքեր, երբ այն հանդիպում է ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղի և ստորին վերջույթների խոշոր հոդերի մոտ կամ օլիգոարթրիտի հետ: Նկարագրված են նաև հանգուցավոր էրիթեմայի և լյարդաբջջային կարցինոմայի դեպքեր [8,9]:

Փոխանցվող սերոնեգատիվ սիմետրիկ պոլիարթրիտ՝ սեղմվող այտուցով (RS3PE համախտանիշ)

Ռևմատիկ հիվանդություն է, որը բնութագրվում է դրական կանխատեսումով, ռևմատոիդ գործոնի բացակայությամբ, երկկողմանի սիմետրիկ ախտանիշներով, ձեռքերի և ոտքերի մեջքային մակերեսի այտուցով, սուր սկզբով, ոսկրային էրոզիաների բացակայությամբ, C-ռեակտիվ սպիտակուցի և էՆԱ-ի բարձրացմամբ: Առավել հաճախ հանդիպում է տարեցների մոտ: 89 RS3PE համախտանիշ ունեցող պացիենտների հետազոտությամբ 24,7%-ի մոտ հայտնաբերվել է կապ ուռուցքային պրոցեսի հետ: Հիմնական տարբերակիչ գործոնը ՌՀ-ի հետ ստերոիդների նկատմամբ կայունությունն է: Կարող է հանդիպել

բազմաթիվ ուռուցքների, սակայն առավել հաճախ շագանակագեղձի ադենոկարցինոմայի հետ:

Այն նախկինում համարվում էր ռևմատոիդ արթրիտի ենթախումբ, սակայն այժմ դիտվում է որպես առանձին հիվանդություն/համախտանիշ: RS3PE-ի ախտորոշումը հեշտ չէ, քանի որ միշտ խանգարում են որոշակի ախտորոշիչ չափանիշների բացակայությունը և շատ տարածված ռևմատոլոգիական այլ խանգարումների առկայությունը, որոնք նմանակում են նրան:

Համաձայն վերջին տեղեկությունների՝ այս դեպքում բարձրանում է շիճուկի անոթային էնդոթելինային աճի գործոնը [20]:

Ռևմատիկ պոլիմիալգիա

Ռևմատիկ պոլիմիալգիան տարածված ռևմատիկ բորբոքային համակարգային հիվանդություն է: Կապը ուռուցքային հիվանդությունների հետ դեռևս լիարժեք ապացուցված չէ, այնուամենայնիվ ներկայացված են ռևմատիկ պոլիմիալգիայի, միելոպրոլիֆերատիվ և միելոդիսպլաստիկ համախտանիշների միաժամանակյա առկայության դեպքեր, ինչպես նաև կերակրափողի ադենոկարցինոմայի հայտնաբերման պարագայում: Եթե ռևմատիկ պոլիմիալգիա ունեցող տարեց մարդկանց մոտ ի հայտ է գալիս անբացատրելի ցիտոպենիա, ինչպես նաև հիվանդության ախտանիշները չեն վերանում ստերոիդների նշանակումից հետո, անհրաժեշտ է մտածել հեմատոլոգիական հիվանդությունների առկայության մասին [2,23,24]:

Պալմար ֆասցիիտ և պոլիարթրիտիկ սինդրոմ

Պալմար ֆասցիիտը կամ պալմար ֆիբրոմատոզը հազվադեպ համախտանիշ է, որը կարող է հանդիպել մի շարք ուռուցքային հիվանդությունների, բայց առավել հաճախ ձվարանի քաղցկեղի ժամանակ:

Սովորաբար դրսևորվում է պալմար ֆասցիայի պնդացմամբ և էրիթեմայով, պինդ և ցավոտ հանգույցների զարգացմամբ, ինչպես նաև մատների այտուցով և կոնտրակտուրաների առաջացմամբ, որը կարող է հիշեցնել Դյուայուիտրենի կոնտրակտուրաներ, բայց ավելի լայնատարած: Երբեմն այս իրավիճակը կարող է զուգակցվել պոլիարթրիտի հետ [7,11,17,21]:

Առկա է պալմար ֆասցիիտի կապը հետևյալ ուռուցքների հետ՝ ենթաստամոքսային գեղձի ադենոկարցինոմա, ոչ մանր բջջային և մանր բջջային թոքերի քաղցկեղ, կրծքագեղձի, շագանակագեղձի, ստամոքսի, հաստ աղիքի, միզուղիների անցումային բջջային, անհայտ

ծագման կարգինումա և հեմատոլոգիական չարորակ նորագոյացություններ [17,30]:

Ամիլոիդ արթրոպաթիա

Ամիլոիդ նյութը կարող է կուտակվել սինովիումում՝ հանգեցնելով ռևմատիկ սինպտոմների առաջացման: Հիմնականում ամիլոիդ նյութը կուտակվում է ուսահողերում, ծնկահողերում, նախադաստակֆալանգային և ճաճանչ-դաստակային հողերում: Այլ նշաններից են հանգույցների առաջացումը, որոնք շատ անգամ դժվար է տարբերակել ռևմատոիդ հանգույցներից, ինչպես նաև մակրոգլոսիան: Սինովիալ նստվածքի ներկումը կոնգո կարմիրով հաստատում է ամիլոիդ նյութի առկայությունը: Ամիլոիդ արթրոպաթիան հազվադեպ հանդիպում է միելոմայի ժամանակ:

Շարակցական հյուսվածքի խանգարման նշաններ

Ռեյնոյի համախտանիշը, ինչպես նաև սկլերոդերմիային նմանվող (scleroderma-like) համախտանիշը կարող է երբեմն լինել պարանեոպլաստիկ համախտանիշի դրսևորում: Ռեյնոյի համախտանիշի ժամանակ, երբ մատների ընդգրկվածությունն ասիմետրիկ է, կամ շատ արագ են տեղի ունենում Ռեյնոյի համախտանիշի առաջին սինպտոմների և նեկրոզի առաջացումը, անոթալայնիչների և սինպատէկտոմիայի նկատմամբ վատ պատասխանը, պետք է կասկած առաջանա պարանեոպլաստիկ համախտանիշի առկայության վերաբերյալ: Հաճախ կապիլյարոսկոպիայով մենք չենք հայտնաբերում Ռեյնոյի համախտանիշին բնորոշ պատկեր, ինչը ևս թույլ է տալիս տարանջատել իրական Ռեյնոյի համախտանիշը պարանեոպլաստիկ համախտանիշից: Մաշկի փոփոխությունները, որոնք շատ նման են սկլերոդերմիային, կարող են նաև հայտնվել օստեոսկլերոտիկ միելոմայի ժամանակ: Նման փոփոխությունները կոչվում են POEMS համախտանիշ, որը բնութագրվում է պոլիներոպաթիայով, օրգանոմեգալիայով, էնդոկրինոպաթիայով, մոնոկլոնալ գամմապաթիայով և մաշկի փոփոխություններով: Համակարգային սկլերոդերմիան առավել շատ հայտնաբերվում է կրծքագեղձի, արգանդի և թոքերի քաղցկեղի, իսկ օջախային սկլերոդերմիան՝ կարցինոմների և բրոնխոպլեուրիալ թոքային ուռուցքների ժամանակ:

Վասկուլիտներ

Բազմաթիվ պարանեոպլաստիկ համախտանիշներ ունենում են անոթային փոփոխություններով պայմանավորված մաշկային դրսևորումներ: Այդ դեպքում պրոցեսը պայմանավորված է առավելապես

սովիդ ուռուցքներով, որոնց հիմնական ախտանիշներն են թափառող թրոմբոֆլեբիտը և արյան գերմակարդելիությունը, մինչդեռ արյունաբանական նորագոյացությունները հիմնականում առաջացնում են վասկուլիտներ և էրիթրոմելալգիա:

Վասկուլիտների և ուռուցքաբանական պաթոլոգիաների համատեղ հանդիպման հաճախականությունը 8% է [8]:

Մաշկային լեյկոցիտոկլաստիկ վասկուլիտը և հանգուցավոր պոլիարթերիիտը վասկուլիտների ամենահաճախակի հանդիպող պարանեոպլաստիկ տիպն են [22]: Հիմնական կլինիկական նշանը ստորին վերջույթներին առաջացող շոշափվող պուրպուրան է, որը հաճախ ասոցացվում է լիմֆոպրոլիֆերատիվ հիվանդությունների և միելոդիսպլաստիկ համախտանիշների հետ: Սովիդ ուռուցքներին առավել հաճախ ուղեկցում է Շոնլեյն Հենոխի ծիրանացանը [15] առավելապես մեծահասակ բուժառուների շրջանակներում:

Երեխաների շրջանում պարանեոպլաստիկ վասկուլիտը շատ հազվադեպ հանդիպող խնդիր է, որը կարող է ասոցացված լինել ռաբդոմիոսարկոմայի հետ [5, 8, 22, 25]:

Էրիթրոմելալգիա

Հայտնի է նաև որպես էրիթերմալգիա կամ լաբիլ հիպերթերմիա, Էրիթրոմելալգիան հազվադեպ քրոնիկ համախտանիշ է, որի էթիոլոգիան ու պաթոգենեզն անհայտ են: Այն բնութագրվում է կրկնվող գրոհներով, որոնք բնութագրվում են վերջույթների՝ հիմնականում ձեռքերի և ոտքերի այրող ցավով, իսկ ավելի հազվադեպ՝ դեմքի և ականջների: Հիմնականում սիմետրիկ են, առաջացնում են հիպերեմիա և հիպերթերմիա, ինչպես նաև այտուց: Այն կարող է առաջանալ աստիճանաբար կամ կտրուկ: Շոգ եղանակը, ֆիզիկական ակտիվությունը, ինչպես նաև որոշակի դեղորայքի ընդունումը կարող են բարդացնել իրավիճակը, մինչդեռ հակառակը՝ ցուրտ եղանակը և սառույցի տեղադրումը վերջույթներին կարող են զգալի թեթևություն պարգևել: Էրիթրոմելալգիան կարող է լինել առաջնային՝ գենետիկ, և երկրորդային՝ աթերոսկլերոզի, զարկերակային հիպերտենզիայի, հղիության, շաքարային դիաբետի, աուտոիմուն խանգարումների, ինչպիսիք են կարմիր գայլախտը և ռևմատոիդ արթրիտը, դեղերի ընդունման և վասկուլիտի հետևանքով [15]:

Դեպքերի մոտ 20%-ը կապված է հեմատոլոգիական չարորակ նորագոյացությունների հետ, ինչպիսիք են թրոմբոցիտեմիան կամ պոլիցիտեմիան [15]:

Հիվանդության առաջացման և նորագոյացության ախտորոշման միջև ընկած ժամանակահատվածը գնահատվում է մոտավորապես

մինչև 2,5 տարի: Բուժումը ներառում է վարքագծային փոփոխություններ (վերջույթները սառը պահել, ցավը թեթևացնել սառը ջրով):

Վազոակտիվ դեղամիջոցները (կալցիումական անցուղիների պաշարիչներ, β -բլոկերներ) անարդյունավետ են: Հիմնական հիվանդության բուժումը զգալիորեն թեթևացնում է իրավիճակը, կարելի է կիրառել նաև ասպիրին և անալգետիկներ [16]:

Ուռուցք-ասոցացված միոզիտ

Դերմատոմիոզիտով 13-42% և պոլիմիոզիտով մոտ 3-18% պացիենտների զգալի տոկոսի մոտ առկա է որևէ չարորակ նորագոյացություն: Այն կարող է հանդիպել նախքան հիվանդության ի հայտ գալը, հիվանդության ի հայտ գալուն զուգահեռ, ինչպես նաև հիվանդությունն ախտորոշելուց հետո: Կանանց մոտ հիմնականում հաճախ հանդիպում է կրծքագեղձի և ձվարանի քաղցկեղը, իսկ տղամարդկանց մոտ՝ թոքինը:

Մկանային և մաշկային դրսևորումները խիստ արտահայտված են, անգամ կարող ենք ունենալ մաշկի խոցոտումներ: Սակայն թոքերի ինտերստիցիալ ախտահարում քիչ է հանդիպում [3,4]:

Ուռուցք-ասոցացված օստեոմալացիա

1947 թվականին Մաք Քենսը նկարագրել է 15-ամյա աղջկա դեպք ոսկրային ցավով, քայլվածքի խանգարումներով և շիճուկում ֆոսֆորի ցածր մակարդակով, որը չի արձագանքել վիտամին D₃-ի բարձր չափաբաժիններին, միայն ոսկրային ուռուցքի հեռացումից հետո ազդրոսկրի հետ կապված ախտանշաններն ամբողջությամբ վերացել են: Այնուհետև գրականության մեջ գրանցվել է նմանատիպ 300 դեպք, որից հետո նման իրավիճակն անվանվել է ուռուցքային օստեոմալացիա (TIO) կամ օնկոգեն օստեոմալացիա:

Բնութագրվում է պաթոլոգիական կոտրվածքներով, մկանային թուլությամբ, հասակի կորստով, հիպոֆոսֆատեմիայով, հիպերֆոսֆատուրիայով և 1,25-դիհիդրօքսիվիտամին D₃-ի նորմալ կամ ցածր մակարդակով:

Ախտորոշման ընթացքում պետք է բացառվեն գենետիկ և ձեռքբերովի հիպոֆոսֆատեմիայի այլ պատճառներ:

Երկրորդային հիպերուրիկեմիա և հոդատապ

Երկրորդային հիպերուրիկեմիան կամ հոդատապը հիմնականում ասոցացված է հեմատոլոգիական պաթոլոգիաների հետ (լիմֆոմա և լեյկեմիա), սակայն հիպերուրիկեմիան կարող է քիմիաթերապիայի հետևանքով ուռուցքային բջիջների ակտիվ քայքայման, հիպերկալցեմիայի և լյարդի վնասման հետևանք լինել [4]:

Լուսաբանելով պարանեոպլաստիկ համախտանիշները՝ հնարավորություն է ընձեռվում առավել ճանաչելի դարձնելու դրանք ինչպես նեղ մասնագետների ավելի լայն շրջանակի համար, այնպես էլ առաջնային առողջության պահպանման օղակում: Պարանեոպլաստիկ համախտանիշների ճանաչումը, ախտորոշումը և փոխկապակցված ուռուցքի հայտնաբերումը կարող են էապես փոխել հիմքում ընկած ուռուցքի բուժման ընթացքը և պրոգնոստիկ առումով տեսանելի դրական արդյունք գրանցել՝ թանկարժեք ժամանակ խնայելով: Ինչպես արդեն նշվեց, շատ դեպքերում պարանեոպլաստիկ ռևմատիկ ախտանիշները հայտնվում են շատ ավելի վաղ, քան բուն ուռուցքի հետ կապված ախտանիշները:

Ռևմատիկ ախտանիշներով պացիենտի համապատասխան բուժման անարդյունավետությունը կամ ոչ բավարար արդյունքը բուժող բժշկի համար պետք է ազդանշան հանդիսանա փոխկապակցված սուլիդ ուռուցք կամ հեմատոլոգիական պաթոլոգիա հայտնաբերելու հարցում: Տվյալ հիվանդների հետազոտությունը պետք է համապարփակ բնույթ կրի, հիմնված լինի հիմնական ախտանիշների, տարիքի, սեռի, ուղեկցող հիվանդությունների վրա: Հետազոտությունները սովորաբար ներառում են օնկոմարկերներ, աուտոհակամարմիններ, գործիքային հետազոտություն և ուռուցքի հիստոլոգիական հաստատում: Բուժումը փոխկապակցված՝ պատճառ հանդիսացող ուռուցքային պրոցեսի պատշաճ բուժումն է, անհրաժեշտության դեպքում սիմպտոմատիկ բուժման զուգակցումով, այն է՝ ոչ ստերոիդային հակաբորբոքայիններ, ստերոիդային դեղորայք, առավել հազվադեպ ցիտոստատիկներ:

Ընդունված է 12.12.22

Паранеопластические ревматические синдромы

Л.Г.Севоян, Н.Г.Егизарян, С.А.Базеян, К.В.Гиносян

Паранеопластические ревматические синдромы — это редкие синдромы, связанные с опухолью, но не вызываемые непосредственно ею или ее метастазами. Связь между опухолями и ревматическими синдромами изучается уже много лет. В итоге был обнаружен ряд синдромов, имеющих прямое отношение к опухолевым заболеваниям. Их распознавание, ранняя диагностика и адекватное лечение позволят раньше выявить опухолевый процесс, вовремя начать соответствующее лечение и добиться гораздо лучших результатов. Опыт показывает, что в большинстве описанных случаев паранеопластические синдромы появляются на месяцы и даже годы раньше, чем собственно опухолевые заболевания. Острое начало ревматических синдромов и неадекватная реакция на стандартное стероидное и/или цитостатическое лечение позволяют установить диагноз.

Наиболее распространенными паранеопластическими ревматическими синдромами являются гипертрофическая остеоартропатия, паранеопластический полиартрит, RS3PE, ревматическая полимиалгия, пальмарный фасциит с полиартритом, амилоидная артропатия, склеродермия, синдром Рейно.

Существуют также некоторые заболевания, при которых риск обнаружения опухолей значительно повышен. Это синдром Шегрена, дерматомиозит, а также различные виды опухолей, вызванные применением некоторых цитостатических препаратов, таких как циклофосфамид.

Paraneoplastic Rheumatic Syndromes

L. G. Sevoyan, N. G. Yeghiazaryan, S. A. Bazeyan, K. V. Ginosyan

Paraneoplastic rheumatic syndromes are rare syndromes that are associated with a tumor but are not directly caused by it or its metastasis. The relationship between tumors and rheumatic syndromes has been studied for many years. In the end, a number of syndromes were discovered, which are directly related to tumor diseases. Their recognition, early diagnosis and appropriate treatment will make it possible to detect the tumor process earlier, start the appropriate treatment in time and achieve much better results. Experience shows that in most of the described cases, paraneoplastic syndromes appear months or even years earlier than the actual tumor diseases. Acute onset of rheumatic syndromes and inadequate response to standard steroid and/or cytostatic treatment help in the diagnosis. The most common paraneoplastic rheumatic syndromes are hypertrophic osteoarthropathy, paraneoplastic polyarthritis, RS3PE, polymyalgia rheumatica with certain reservations, palmar fasciitis with polyarthritis, amyloid arthropathy, scleroderma, similar syndromes, Raynaud's syndrome. There are also some diseases in which the risk of finding tumors is greatly increased, which are Sjögren's syndrome, dermatomyositis, as well as some types of tumors caused by the use of certain cytostatic drugs, such as cyclophosphamide.

Գրականություն

1. *András C., Csiki Z., Ponyi A. et al.* Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Rheumatol Int* 26, 376–382 (2006). doi: 10.1007/s00296-005-0005-3.
2. *Enrique A.* More on Polymyalgia Rheumatica (PMR) as a Paraneoplastic Rheumatic Syndrome in the Elderly (Bicytopenia and PMR Preceding Acute Myeloid Leukemia). *JCR*: 2007 114 doi: 10.1097/01.rhu.0000260650.43402.b6.
3. *Blumbergs P., Roberts-Thomson P.* The incidence and associations of malignancy in a large cohort of patients with biopsy-determined idiopathic inflammatory myositis. *Rheumatol Int.*, 2013, 33(4):965-71. doi: 10.1007/s00296-012-2489-y.
4. *Bojinca V., Janta I.* Rheumatic diseases and malignancies. *Maedica (Bucur)*, 2012, 7(4):364-71.
5. *Buggiani G., Krysenka A., Grazzini M. et al.* Paraneoplastic vasculitis and paraneoplastic vascular syndromes. *Dermatol Ther.*, 2010, 23(6): 597-605. doi: 10.1111/j.1529-8019.2010.01367.
6. *Chakravarty; Mark C. et al.* Rheumatic syndromes associated with malignancy. *Current Opinion in Rheumatology*, 2003, 15(1) p 35- doi: 10.1097/00002281-200301000-00007.
7. *Docquier CH., Majois F., Mitine C.* (2002) Palmar fasciitis and arthritis: association with endometrial adenocarcinoma. *Clin Rheumatol.*, 21:63–65 doi: 10.1007/s100670200015.

8. *Fain O., Hamidou M., Cacoub P. et al.* Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum.*, 2007, 15;57(8):1473-80. doi: 10.1002/art.23085.
9. *Glinkov S., Krasnaliev I., Atanassova M. et al.* Hepatocellular carcinoma associated with paraneoplastic erythema nodosum and polyarthritis. *J Hepatol.*, 2003, 39(4):656-7. doi: 10.1016/s0168-8278(03)00248-4.
10. *Grados F., Houvenagel E., Cayrolle G. et al.* Two new cancer locations accompanied with palmar fasciitis and polyarthritis. *Rev Rhum Engl Ed.*, 1998, 65:212–214.
11. *Jayakar BA., Abelson AG., Yao Q.* Treatment of hypertrophic osteoarthopathy with zoledronic acid: case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.*, 2011, 41(2):291-6. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.01.007.
12. *Larson E., Etwaru D., Siva C. et al.* Report of anti-CCP antibody positive paraneoplastic polyarthritis and review of the literature. *Rheumatol Int.*, 2011, 31:1635–1638. doi: 10.1007/s00296-009-1294-8.
13. *Meyer, Hans-Jonas, Leifels, et al.* Secondary hypertrophic osteoarthopathy caused by non-pleural or pulmonary tumors. *Medicine*, September 2017, 96(36); 7985 doi: 10.1097/MD.0000000000007985.
14. *Mitsui H., Shibagaki N., Kawamura T. et al.* A clinical study of Henoch-Schönlein Purpura associated with malignancy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 2009, 23(4):394-401. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.03065.x.
15. *Mørk C., Kalgaard OM., Kvernebo K.* Erythromelalgia as a paraneoplastic syndrome in a patient with abdominal cancer. *Acta Derm Venereol.*, 1999, 79(5): 394. doi: 10.1080/000155599750010409.
16. *Manger B., Schett G.* Palmar fasciitis and polyarthritis syndrome-systematic literature review of 100 cases. *Semin Arthritis Rheum.*, 2014, 44(1): 105-111. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.03.005.
17. *Parperis, Konstantinos MD, FACR*; Constantinidou, Anastasia MD, PhD†; et al* Paraneoplastic Arthritides: Insights to Pathogenesis, Diagnostic Approach, and Treatment. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 27(8); 505-509. doi: 10.1097/RHU.0000000000001202.
18. *Racanelli V., Prete M., Minoia C. et al.* Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes. *Autoimmun Rev.*, 2008, 7(5):352-8. doi: 10.1016/j.autrev.2008.02.001.
19. *Sakamoto T., Ota S., Haruyama T. et al.* A Case of Paraneoplastic Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema Syndrome Improved by Chemotherapy. *Case Rep Oncol.*, 2017, 10(3); 1131-1137. doi: 10.1159/000484977.
20. *Santra G.* Paraneoplastic palmar fasciitis and polyarthritis syndrome. *J Assoc Physicians India.*, 2009, 57; 79-81.
21. *Solans-Laqué R., Bosch-Gil JA., Pérez-Bocanegra C. et al.* Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases. *J Rheumatol.*, 2008, 35(2):294-304.
22. *Umetsu A., Shimizu T., Iwamoto N. et al.* Paraneoplastic Syndrome Presenting with Polymyalgia Rheumatica-like Accumulations on 18F-fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *Intern Med.*, 2019, 15; 58(6): 861-864. doi: 10.2169/internalmedicine.1847-18.
23. *Varshney AN., Singh NK.* Syndrome of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema: a case series. *J Postgrad Med.*, 2015, 61(1): 38-41. doi: 10.4103/0022-3859.147038.
24. *Wester Trejo, Maria A.C. Bajema, et al.* cytoplasmic antibody-associated vasculitis and malignancy. *Current Opinion in Rheumatology*, 2018 - 30(1); 44-49 doi: 10.1097/BOR.0000000000000448.
25. *Yajima S., Ooeda T., Inoue M. et al.* Paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE), improved following surgical resection of prostatic carcinoma: A case report. *Urol Case Rep.*, 2020, 3(3) 2:101232. doi: 10.1016/j.eucr.2020.101232.
26. *Zupancic M., Annamalai A., Brennenman et al.* Migratory polyarthritis as a paraneoplastic syndrome. *J Gen Intern Med.*, 2008, 23(12):2136-9. doi: 10.1007/s11606-008-0794-7.

ՀՏԴ 616.5-002-02:616.97

DOI: 10. 54503/0514-7484-2023-63. 2-44

**Բազալբջջային քաղցկեղի տարբերակիչ ախտորոշումը և
կանխորոշող դերմատոսկոպիական գործոնների դերը
բուժման մեթոդի ընտրության հարցում**

**Ա.Պ. Թովյան, Ա.Ա. Քեշիշյան, Ա.Հ. Հակոբյան,
Խ.Մ. Խաչիկյան**

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

Բանալի բառեր. գունակային բազալբջջային քաղցկեղի դերմատոսկոպիական տարբերակումը, ոչ գունակային բազալբջջային քաղցկեղի դերմատոսկոպիական տարբերակումը, դերմատոսկոպիան իբրև պրեդիկտոր

**ԲԱԶԱԼԲԶԶԱՅԻՆ ՔԱՂՑԿԵՂԻ
ԴԵՐՄԱՏՈՍԿՈՊԻԱԿԱՆ ՏԱՐԲԵՐԱԿՈՒՄԸ**

ԲԲՔ-ի դերմատոսկոպիական տարբերակիչ ախտորոշման ժամանակակից մոդելի հիմքում գունակային ցանցի բացակայությունն է և 6 դրական չափանիշներից (ծառանման անոթներ, կապտագորշավուն ձվանման խոշոր բունոցներ, թխկատերևանման և անվաճաղանման կառույցներ կամ բազմաթիվ կապտագորշավուն կետեր-հատիկներ, խոցավորում) գոնե մեկի առկայությունը: Ընդ որում առաջին երեքը ամենավստահելի հատկանիշներն են [1, 7]:

**Հանգուցային գունակային բազալբջջային քաղցկեղի,
մելանոմայի և նևուսի կլինիկական և դերմատոսկոպիական
տարբերակումը (1-2-րդ նկարներ՝ 1ա, 1բ, 2ա և 2բ պատկերներ)**

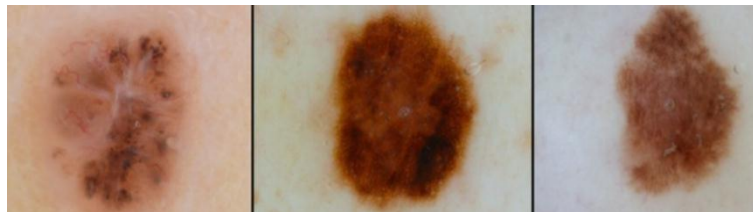
1-ին նկարում (1ա և 1բ պատկերներ) ներկայացված են հանգուցային գունակային ԲԲՔ-ի, մելանոմայի և նևուսի կլինիկական (1ա պատկեր՝ համապատասխանաբար ձախից, կենտրոնում և աջից) և դերմատոսկոպիական (1բ պատկեր՝ համապատասխանաբար ձախից, կենտրոնում և աջից) տարբերակման հիմքերը:

Հանգուցային գունակային ԲԲՔ-ի դեպքում (1բ պատկերում՝ ձախից) գունակային ցանցը բացակայում է, և ԲԲՔ-ի 6 բնորոշ հատկանիշներից դրական են 3-ը (ծառանման անոթների, կապտագոր-

շավուն ձվանման բուռնոցների և բազմաթիվ կապտագորշավուն կետեր-հատիկների հատկանիշները): Մելանոմայի դեպքում (1բ պատկերում՝ կենտրոնում) դիտվում է ասիպիկ գունակային ցանց, իսկ նեվուսի դեպքում (1բ պատկերում՝ աջից)՝ տիպիկ գունակային ցանց [1, 7]:



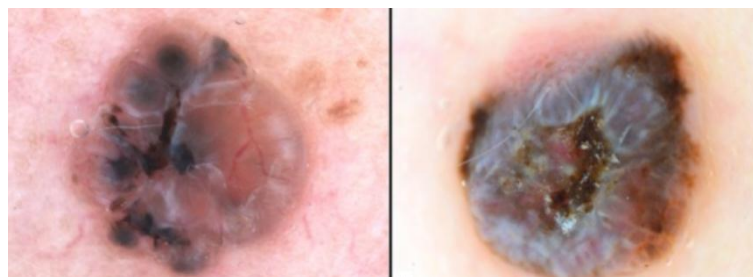
1ա



1բ



2ա



2բ

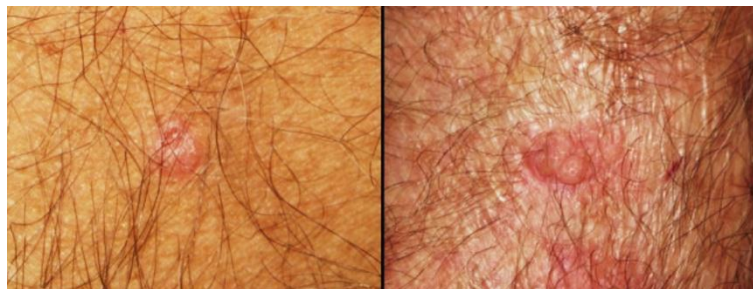
2-րդ նկարում (2ա և 2բ պատկերներ) ներկայացված են հանգուցային գունակային ԲԲՔ-ի և մելանոմայի կլինիկական (2ա պատկերում՝ համապատասխանաբար ձախից և աջից) և դերմատոսկո-

պիական (2բ պատկերում՝ համապատասխանաբար ձախից և աջից) տարբերակման հիմքերը:

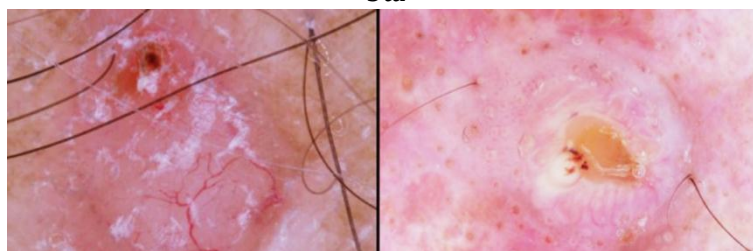
2բ-ձախ պատկերում գունակային ցանցը բացակայում է, և առկա են ծառանման անոթներ և կապտագորշավուն ձվանման բունոցներ (ԲԲՔ-ի ախտորոշման հիմքեր): 2բ-աջ պատկերում գունակային ցանցը, արդարև, նույնպես բացակայում է, սակայն առկա են կետային անոթներ, շագանակագույն-սև անկանոն հատիկներ և անկանոն ծայրամասային զոլեր (հանգուցային մելանոմայի ախտորոշման հիմքեր), [1, 7]:

**Հանգուցային ոչ գունակային բազալբջջային քաղցկեղի և
տափակ բջջային քաղցկեղի (ՏԲՔ) կլինիկական և
դերմատոսկոպիական տարբերակումը
(3-րդ նկար՝ 3ա և 3բ պատկերներ)**

3-րդ նկարում (3ա և 3բ պատկերներ) ներկայացված են կլինիկորեն միանման հանգուցային ոչ գունակային գոյացություններ (3ա պատկերում՝ ԲԲՔ և մելանոմա՝ համապատասխանաբար ձախից և աջից):



3ա



3բ

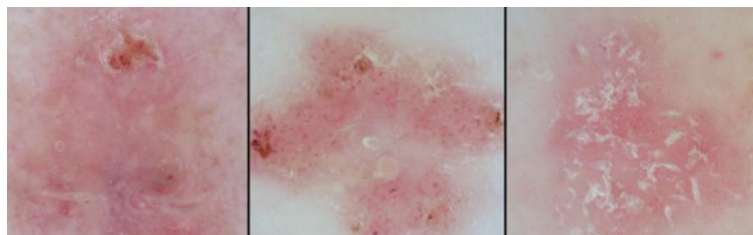
3բ-ձախ պատկերում հստակորեն տեսանշմարվում են ծառանման անոթներ (ԲԲՔ-ին խիստ բնորոշ հատկանիշներ), իսկ աջ 3բ-աջ պատկերում՝ կետային և գծային անկանոն անոթներ, կերատինային զանգված, շուրջֆոլիկուլային սպիտակ օղեր (ՏԲՔ-ին խիստ բնորոշ հատկանիշներ), [10]:

Մակերեսային բազալբջային քաղցկեղի, Բոուենի հիվանդության և պսորիազի կլինիկական և դերմատոսկոպիական տարբերակումը (4-րդ նկար՝ 4ա և 4բ պատկերներ)

4-ա պատկերում ձախից աջ մակերեսային բազալբջային քաղցկեղի, Բոուենի հիվանդության և պսորիազի միանման էրիթեմային և թույլ թեփոտվող կլինիկական օջախներն են:



4ա



4բ

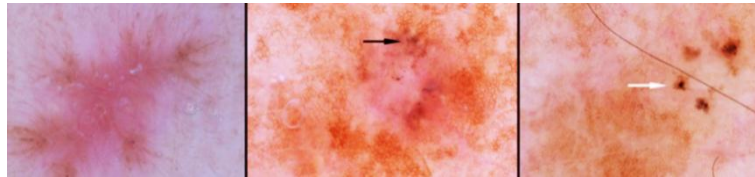
4բ-ձախ պատկերում դիտվում են մակերեսային նուրբ տելանգիեկտազիաներ, եզակի կապտագորշավուն կետեր, փայլուն սպիտակ/կարմիր անկառույց գոտիներ (մակերեսային ԲԲՔ), կենտրոնական 4բ-ում՝ կետային և կծիկային անոթներ ու դեղին կեղևներ (in-situ SCC՝ Բոուենի հիվանդություն), իսկ 4բ-աջ պատկերում՝ կանոնավոր բաշխված կետային անոթներ և սպիտակ փաթիլանման թեփի դրսևորումներ (պսորիազ), [9]:

Զարգացման վաղ շրջանում մակերեսային գունակավորված բազալբջային քաղցկեղի դերմատոսկոպիական հատկանիշները (5-րդ նկար՝ 5ա և 5բ պատկերներ)

Զարգացման վաղ շրջանում մակերեսային գունակավորված ԲԲՔ-ի ախտորոշման առանցքում դերմոսկոպիայի դերմալ գոտու գունակային գոյացություններն են (թխկատերևանման, անվաճադանման կառույցներ, կապտագորշավուն փոքր կետեր):



5ա



5բ

5ա պատկերում մակերեսային գունակավորված ԲԲՔ-ի կլինիկական 3 պատկերներն են (ձախից, կենտրոնում և աջից) զարգացման վաղ շրջանում (ակնհայտ է, որ կլինիկորեն հստակ ախտորոշելն անհնար է):

5բ-ձախ պատկերում մակերեսային գունակավորված ԲԲՔ-ն ներկայացված է թխկատերևանման շագանակավուն նոր ձևավորվող պատկերի ձևով (բավարար ձևավորված չէ, սակայն ավելի քան տիպիկ է), 5բ-կենտրոնական պատկերում (զարգացել է արևային լենտիգոյից)՝ կապտագորշավուն փոքր կետերի ձևով (սև սլաքներ) և 5բ-աջ պատկերում (զարգացել է դարձյալ արևային լենտիգոյից)՝ անվաճադանման կառույցների ձևով (սպիտակ սլաքներ), [5]:

ԲԱԶԱՆԲԱԶԱՅԻՆ ՔԱՂՑԿԵՂԻ
ԴԵՐՄԱՏՈՄԿՈՊԻԱԿԱՆ ՀԱՏԿԱՆԻՇՆԵՐԸ՝ ՈՐՊԵՍ
ԲՈՒԺՄԱՆ ՄԵԹՈԴԻ ԸՆՏՐՈՒԹՅԱՆ ՊՐԵԴԻԿՏՈՐՆԵՐ

Բազալբջային քաղցկեղի ախտահյուսվածքաբանական
ենթատիպը՝ որպես բուժման մեթոդի ընտրության
կանխորոշող գործոն

Առաջարկվող բուժման մեթոդը պայմանավորված է բազալբջային քաղցկեղի ախտահյուսվածքաբանական ենթատիպով: Օրինակ, մակերեսային ԲԲՔ-ի դեպքում առաջարկվում են բուժման ոչ աբլատիվ մեթոդներ: Նախկինում մակերեսային ԲԲՔ-ն բարձր ռիսկի ենթատիպ էր, ու միակ բուժական մոտեցումը վիրահատականն էր, իսկ հետվիրահատական բարդությունների հաճախականությունը՝ բարձր (մակերեսային ԲԲՔ-ին բնորոշ ծայրամասային աճի հակումը հաշվի չէր

առնվում, ոչ ամբողջական հատման պատճառով վիրահատական միջամտությունը լինում էր թերի ու հանգեցնում էր կրկնումների): Ներկայումս մակերեսային ԲԲՔ-ն բարձր ռիսկի ենթատիպ չէ, ու արդյունավետ են բուժման անգամ ոչ աբլատիվ մեթոդները (իմիքվիմոդը, ֆոտոդինամիկ բուժումն այսօր դիտվում են ԲԲՔ-ի բուժման մեթոդների առաջին շարքում):

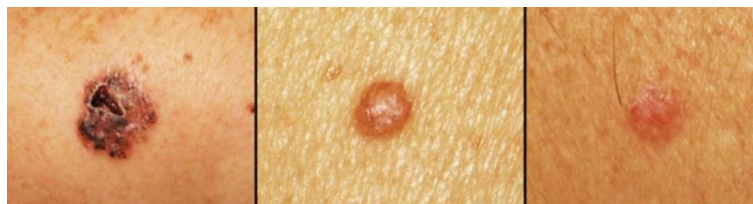
Հանգուցային ԲԲՔ-ի դեպքում, ընդհակառակը, վիրաբուժական մեթոդների արդյունավետությունը բարձր է (շուրջ 98%), իսկ ոչ աբլատիվ մեթոդներն արդյունավետ չեն:

ԲԲՔ-ի մյուս ձևերի դեպքում վիրաբուժական մեթոդների արդյունավետությունն ընդամենը 40% է, ոչ աբլատիվ մեթոդներինը՝ գրեթե զրոյական:

Բազալըջջային քաղցկեղի գունակավորումը՝ որպես բուժման մեթոդի ընտրությունը կանխորոշող գործոն

Շատ հաճախ կլինիկորեն ոչ գունակային ԲԲՔ-ն ոչ գունակային է միայն առերևույթ: Իրականում (դերմատոսկոպիորեն և ախտահյուսվածքաբանորեն) այն գունակային ԲԲՔ է, որը կլինիկորեն գունակայինի կվերածվի միայն ախտահյուսվածքաբանորեն գունակի միայն մեծ խտության դեպքում:

Քանի որ ԲԲՔ-ի ոչ գունակային ձևերի ոչ աբլատիվ մեթոդներով բուժման արդյունավետությունը 62-100% է, իսկ գունակային ձևերինը՝ ընդամենը 14%, ուստի կլինիկորեն ոչ գունակային ձևերի դեպքում ԲԲՔ-ի իրականում գունակային կամ ոչ գունակային լինելը պարզելու նպատակով կատարում են դերմատոսկոպիական հետազոտություն ու գունակայինի դեպքում հրաժարվում ոչ աբլատիվ մեթոդներից:



6ա



6բ

6-րդ նկարում (6ա և 6բ պատկերներ) ԲԲՔ-ի տարբեր կլինիկական տեսակներն են:

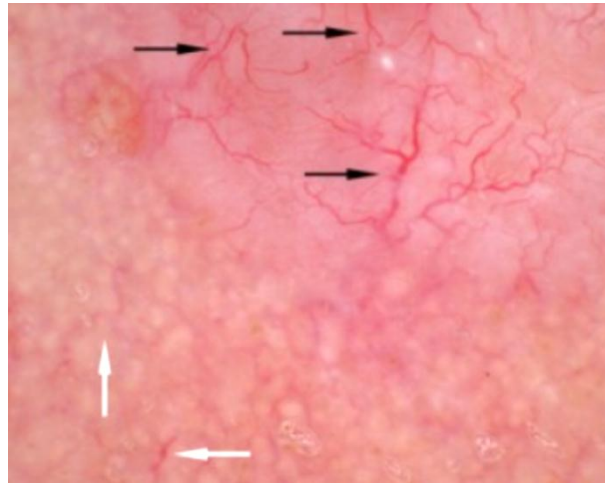
6ա-ձախ և 6բ-ձախ պատկերներում կլինիկորեն և դերմատոսկոպիորեն գունակի առկայությունն ակնբախ է: 6ա-կենտրոնական և 6բ-կենտրոնական պատկերներում նույնպես կլինիկորեն առկա մի քանի գունակային կետեր դերմատոսկոպիորեն համահարաբերակցվում են հստակ արտահայտված գունակային գոյացությունների, այն է՝ կապտամոխրավուն ձվանման բունոցների և կապտագորշավուն հատիկների հետ: Աջակողմյան 6ա-աջ պատկերում կլինիկորեն ԲԲՔ-ն անգունակային է, սակայն 6բ-աջ պատկերում դերմատոսկոպիորեն դիտվում են կապտագորշավուն հատիկներ: Այլ կերպ ասած, կլինիկորեն բացահայտ գունակային և հարաբերականորեն գունակային ԲԲՔ-ից բացի, դերմատոսկոպիորեն գունակային է նաև կլինիկորեն ոչ գունակային ԲԲՔ-ն [2, 6]:

Բազալբջջային քաղցկեղի անոթավորումը՝ որպես բուժման մեթոդի ու մասշտաբի ընտրությունը կանխորոշող գործոն

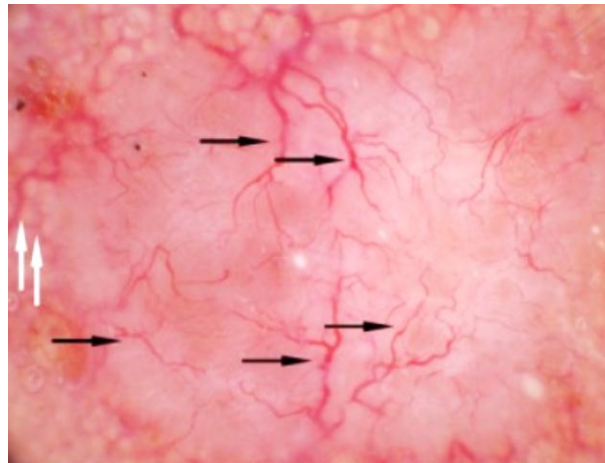
ԲԲՔ-ի կրկնումները, այո՛, պայմանավորված են բազմաթիվ գործոններով, մասնավորապես ուռուցքի կլինիկական ենթատեսակներով, վիրահատության ժամանակ նրա ոչ ամբողջական հեռացումով: ԲԲՔ-ի և ՏԲՔ-ի ագրեսիվ, արագորեն ընդարձակվող և հատկապես դեմքին տեղակայված ձևերի, երբեմն անգամ մեղանոմայի վիրահատական բուժման ոսկե ստանդարտը, անշուշտ, Մոհսի մեթոդն է (ուռուցքը հեռացվում է ամբողջովին պլյուս 3 մմ շրջագծով), որի դեպքում, սակայն, կրկնումները հասնում են 17%-ի [11, 13]:

Դերմատոսկոպիան հնարավորություն է ընձեռում առավել հստակ գնահատելու ուռուցքի տարածվածությունը, ավելի ճիշտ որոշելու սպասվելիք վիրահատության մասշտաբը (կտրվածքի տեղը)՝ այդպիսով նվազեցնելով կրկնումների հաճախականությունը: Ի տարբերություն ԲԲՔ-ի վառ կարմիր, խիստ ֆոկուսավորված և խիստ ճյուղավորված ծառանման անոթների՝ ուռուցքի ծայրամասի և հարուստ քայքային շրջանի արևավմասված մաշկի անոթները կարծես ջնջված լինեն, մուգ կարմիր են կամ մանուշակագույն [3]:

Եթե ԲԲՔ-ի ախտորոշման մեջ կապտագորշավուն ձվանման բունոցների, կապտագորշավուն հատիկների և թխկատերևանման կառույցների դերը հստակ է, ապա անոթների նշանակությունը միարժեք չէ: Ըստ Mun-ի և համահեղինակների՝ ԲԲՔ-ի կենտրոնական շրջանի ծառանման և տելեանգիէկտատիկ անոթները ոչ թե ուռուցքին բնորոշ յուրահատուկ անոթներ են, այլ ԲԲՔ-ն սնող անոթներ, որոնք կա-



7ա



7բ

րող են տարածվել նաև դեպի հարօջախային շրջան: Ուստի կտրելու չափերը որոշելու նպատակով անհրաժեշտ է կատարել դերմատոսկոպիական հետազոտություն: 7-րդ նկարում (7ա և 7բ պատկերներ) պատկերված են ուռուցքի կենտրոնական հատվածի վառ կարմիր և խիստ ֆոկուսավորված ու խիստ ճյուղավորված ծառանման անոթները (սև սլաքներ) և ուռուցքի ծայրամասի և հարուրուցքային շրջանի մաշկի կարծես ջնջված, մուգ կարմիր-մանուշակագույն անոթները, չճյուղավորվող տեղեանգիէկտատիկ անոթները (սպիտակ սլաքներ), [4]:

Այսպիսով, անհրաժեշտ է հասկանալ, թե հարօջախային շրջանում ինչ անոթներ են, ու մինչև որ հատվածը կատարել կտրվածքը՝ կրկնումները բացառելու համար:

Կլինիկական, դերմատոսկոպիական և ախտահյուսվածքաբանական քլիրենս

Մակերեսային ԲԲՔ-ի բուժման նպատակով հանձնարարելի են բուժման ոչ արևատիվ մեթոդները, սակայն բուժման արդյունավետությունը դժվար է գնահատել, քանի որ անհրաժեշտ է ընտրություն կատարել «սպասել և տեսնել» կոնսերվատիվ, ախտորոշիչ բիոպսիայի և այլ, ավելի ագրեսիվ թերապևտիկ մեթոդ ընտրելու ռազմավարության միջև: Բանն այն է, որ շատ մեծ է հարատևող ԲԲՔ-ի անբավարար բուժման (under-treatment) կամ արդեն իսկ բուժված հիվանդի հավելուրդային բուժման (over-treatment) ռիսկը, ուստի տնտեսական ծախսերի հեռանկարը [8, 12]:

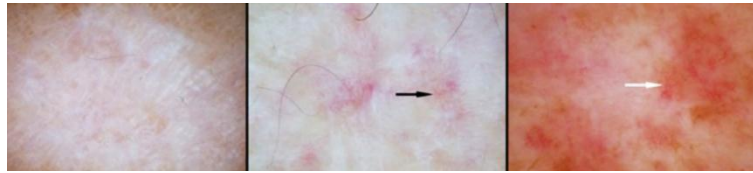
Դերմատոսկոպիական հետազոտությունը հստակորեն օգնում է արձանագրելու ԲԲՔ-ի հետբուժական ձևաբանական փոփոխությունները, նվազագրեելու շարադրյալ ռիսկերը և սպասվող ծախսերը:

Բուժման արդյունքում ԲԲՔ-ի դերմատոսկոպիական հատկանիշների անհետացումը հստակորեն վկայում է ախտահյուսվածքաբանական քլիրենսի մասին, այն դեպքում, երբ դրանց պահպանումը կամ նորերի առաջացումը՝ ոչ լիակատար քլիրենսի և ուստի կրկնման մեծ հավանականության մասին: Օրինակ, եթե բուժումից հետո մնացել են ԲԲՔ-ի դերմատոսկոպիական հատկանիշներ (ճյուղավորվող անոթներ, խոցավորումներ, երկնագույն-մոխրագույն ձվանման բուռնոցներ, թխկատերևանման կառույցներ ևն), ապա վստահաբար գործընթացը կրկնվելու է: Ինչ վերաբերում է բուժումից հետո կարմրասպիտակավուն կառույցների առկայությանը, ապա այն միանշանակ չի կարող գնահատվել (հնարավոր է կրկնում, հնարավոր է նաև, որ դրանք չկրկնվեն), [8]:

Անհրաժեշտ է հաշվի առնել նաև դերմատոսկոպիական կառույցների ապաճման տարբերությունները: Օրինակ, ծառանման անոթները, թխկատերևանման և անվաճադային կառույցներն ապաճում են արագորեն (եթե վաղ է սկսված բուժումը) այն դեպքում, երբ ձվանման բուռնոցները և կապտագորշավուն հատիկները միառժամանակ հարատևում են (վաղ կրկնման ախտանիշ է):



8ա



8բ

Ցա ձախակողմյան, կենտրոնի և աջակողմյան պատկերներում ԲԲՔ-ի օջախներն են բուժումից հետո, և կլինիկորեն կրկնման մասին վկայող որևէ պրեդիկտոր չկա (լիակատար քլիրենս): Ցբ նկարում նույն հիվանդների ձախակողմյան, կենտրոնի և աջակողմյան դերմատոսկոպիական պատկերներն են: Դերմատոսկոպիական քլիրենսը, սակայն, անբավարար է (ձախ պատկերում հիվանդն ապաքինվել է, կենտրոնի պատկերում առկա են եզակի մանր մակերեսային տելանգիեկտատիկ անոթներ (սև սլաք), իսկ աջ պատկերում՝ ծառանման անոթներ (սպիտակ սլաք): Սա վկայում է կրկնման մեծ հավանականության և բուժման անհրաժեշտության մասին [8]:

Ելնելով աշխարհում ԲԲՔ-ի դեպքերի աճի միտումից՝ առաջիկայում հիվանդության դեպքերը վստահաբար ավելանալու են: ԲԲՔ-ի և արևի հավելյալ ազդեցության միջև առկա ուժեղ կապը կարևորում է հասարակության լայն շերտերին այս մասին ծանոթացնելու, ռիսկի պոտենցիալ գործոնների մասին լուսավորչական աշխատանքներ կատարելու և կանխարգելման անհրաժեշտությունը: Հատկապես մանկական և պատանեկան տարիքում արևի ուժգին ճառագայթումից խուսափելը, պարբերականորեն արևապաշտպան միջոցներ կիրառելը և սոլյարիումների ծառայություններից հրաժարվելը մեծ նշանակություն կարող են ունենալ ԲԲՔ-ի կանխարգելման գործում:

Մաշկի ուռուցքային կազմափոխության վաղաժամ հայտնաբերման նպատակով անհրաժեշտ է սեփական մաշկը մշտապես ուսումնասիրելու և ինքնաախտորոշելու ենթամշակույթ ձևավորել:

Ընդունված է 15.11.22

Дифференциация базальноклеточного рака и роль дерматоскопических предикторов в выборе метода терапии

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

Диагноз и дифференциальный диагноз базальноклеточного рака кожи основывается на отсутствии пигментной сети и обнаружении одного из шести положительных дерматоскопических критериев (древовидные сосуды, изъязвление, большие сине-серые овальные гнезда, кленоволистоподобные и спицеподобные структуры, множественные сине-серые точки/глобулы). В этой статье пред-

ставлена дифференциальная диагностика базальноклеточного рака от меланомы, невуса, плоскоклеточного рака, болезни Боуэна, псориаза и т.д.

Мы представили решающую роль дерматоскопии в выборе метода терапии опухоли.

The Basal Cell Carcinoma Differential Diagnostics and the Role of Dermoscopic Predictors in the Choice of Therapy

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

The diagnosis of BCC is based on the absence of pigment network and the detection of one of six positive dermoscopic criteria: arborizing vessels, ulceration, large blue-gray ovoid nests, maple leaf-like areas, spoke wheel areas and multiple blue-gray dots/globules. In this article we present the differential diagnostics of basal cell carcinoma from melanoma, nevus, squamous cell carcinoma, Bowen's disease, psoriasis etc. We propose the crucial role of dermoscopy in the management of the tumor.

Գրականություն

1. Altamura D., Menzies S.W., Argenziano G. *et al.* Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol.*, 2010, 62: 67–75.
2. Arits A.H.M.M., Mosterd K., Essers B. A. *et al.* Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2013, 14: 647–54.
3. Carducci M., Bozzetti M., Foscolo A.M. *et al.* Margin detection using digital dermatoscopy improves the performance of traditional surgical excision of basal cell carcinomas of the head and neck. *Dermatol Surg.*, 2011, 37: 280–5.
4. Kyrgidis A., Vahtsevanos K., Tzellos T. G. *et al.* Clinical, histological and demographic predictors for recurrence and second primary tumours of head and neck basal cell carcinoma. A 1062 patient-cohort study from a tertiary cancer referral hospital. *Eur J Dermatol.*, 2010, 20: 276–82.
5. Lallas A., Apalla Z., Argenziano G. *et al.* The dermoscopic universe of basal cell carcinoma. *Dermatol Pract Concept*, 2014, 4(3): 11–24.
6. Lallas A., Argenziano G., Kyrgidis A. *et al.* Dermoscopy uncovers clinically undetectable pigmentation in basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.*, 2014, 170(1):192–5.
7. Menzies S. W., Westerhoff K., Rabinovitz H. *et al.* Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.*, 2000, 136: 1012–6.
8. Mun J-H., Jwa S-W., Song M. *et al.* Pitfalls of using dermatoscopy in defining surgical margins of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg.*, 2011, 37: 1704–5.
9. Pan Y., Chamberlain A. J., Bailey M. *et al.* Dermatoscopy aids in the diagnosis of the solitary red scaly patch or plaque-features distinguishing superficial basal cell carcinoma, intraepidermal carcinoma, and psoriasis. *J Am Acad Dermatol.*, 2008, 59: 268–74.
10. Rosendahl C., Cameron A., Argenziano G. *et al.* Dermoscopy of squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. *Arch Dermatol.*, 2012, 148: 1386–92.
11. Smeets N.W.J., Kuijpers D.I.M., Nelemans P. *et al.* Mohs' micro-graphic surgery for treatment of basal cell carcinoma of the face—results of a retrospective study and review of the literature. *Br J Dermatol.*, 2004; 151: 141–7.
12. Vidal D., Matias-Guiu X., Alomar A. Fifty-five Basal Cell Carcinomas Treated With Topical Imiquimod: Outcome at 5-Year Follow-up. *Arch Dermatol.*, 2007, 143(2): 264-276.
13. Walker P., Hill D. Surgical treatment of basal cell carcinomas using standard postoperative histological assessment. *Australas J Dermatol.*, 2006, 47: 1–12.

ՀՏԴ 612.171.7+618.36

DOI: 10. 54503/0514-7484-2023-63. 2-55

Պլազենտայի մորֆոֆունկցիոնալ խանգարումների դերը սրտի բնածին արատների ձևավորման մեջ

Գ.Կ.Ղարդյան^{1,2}, Ս.Հ. Աբրահամյան¹

¹ ԵՊԲՀ, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի թիվ 2 ամբիոն

² ԵՊԲՀ, ախտաբանական անատոմիայի և
կլինիկական մորֆոլոգիայի ամբիոն
0025, Երևան, Կոռյունի փ., 2

Բանալի բառեր. սրտի բնածին արատ, պլազենտապտոզային գործակից, պլազենտար աճի գործոն, հղիությանը հատուկ դեցիդուալ NK բջիջներ

Պտղի նորմալ զարգացումը կախված է մի շարք գործոններից, որոնցից մեկն էլ պլազենտայի կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ լիարժեքությունն է: Հայտնի է, որ պլազենտայի կառուցվածքային անոմալիաները և ֆունկցիոնալ փոփոխություններն անբարենպաստ ազդեցություն ունեն պտղի օրգանոգենեզի վրա: Արյան շրջանառությունը մայր-պլազենտա-պտուղ համակարգում որոշիչ նշանակություն ունի սրտի բնածին արատների ձևավորման մեջ: Ըստ ԱՀԿ- տվյալների՝ պտղի սրտի բնածին արատը տարածվածության առումով երրորդն է կենտրոնական նյարդային և հենաշարժիչ համակարգերի արատներից հետո: Յուրաքանչյուր տարի ծնված 1000 երեխայից 9-10-ն ունեն այս խնդիրը: Սրտի բնածին արատը նաև նորածնային մահացության ամենահաճախ հանդիպող պատճառն է բնածին արատների մեջ[29]:

Սրտի բնածին արատը բնածին արատների մեջ լայն տարածվածություն ունեցողներից մեկն է, որը հայտնաբերվում է նորածինների 1%-ի շրջանում[5]: Նրանցից միայն 15% դեպքերում է, որ սրտի բնածին արատը կապված է գենետիկ անոմալիաների հետ, իսկ մնացածը կապված են էպիգենետիկական և շրջակա միջավայրի գործոնների հետ[17]: Արատի ախտանիշները կախված են տեսակից և ծանրության աստիճանից: Հաճախ արտահայտվում են կյանքի առաջին օրերից, բայց կան արատներ, որոնք չեն հայտնաբերվում ամբողջ կյանքի ընթացքում[16]:

Պտղի սիրտը և պլացենտան ուղղակիորեն կապված են միմյանց հետ, որովհետև զարգանում են միաժամանակ՝ ընդհանուր կարգավորող և ազդանշանային ուղիներով: Բացի դրանից, պլացենտայի ասոցացված բարդությունները հաճախ հանդիպում են այն հղիների մոտ, ովքեր կրում են սրտի արատով պտուղ, և պտղի պատասխան ռեակցիան պլացենտար անբավարարությանը կարող է բերել սրտի ռեմոդելավորմանը և դրա պահպանմանը պոստնատալ շրջանում: Մեխանիզմները, որոնք ընկած են պլացենտա-պտուղ փոխհարաբերության հիմքում, ներառում են գենետիկ գործոնները, քրոնիկ հիպոօքսիան, օքսիդատիվ սթրեսը և անգիոգեն գործոնների դիսբալանսը:

Պլացենտայի նորմալ զարգացումը կախված է աղեկվատ իմպլանտացիայից, մոր իմունային տուլերանտությունից, պլացենտայի նորմալ տեղակայումից, բավարար օքսիգենացիայից և պլացենտայի միջով նյութափոխանակությունից, այս պայմանների համար անհրաժեշտ է մոր միոմետրիումի պարուրաձև զարկերակների տրանսֆորմացիա տրոֆորլաստի ինվազիայի ժամանակ: Տրանսֆորմացիան ենթադրում է մկանային շերտի ոչնչացում և փոխարինում ֆիբրինոլիդ նյութով: Արդյունքում արգանդի ու պլացենտայի միջև ձևավորվում է լիարժեք հաղորդակցություն, զարգանում է անոթային ցանց, որն ուղղակիորեն կախված է տրոֆորլաստի հաջող ինվազիայից, անգիոգենեզից և վասկուլյարիզացիայից:

Պտղի սրտի և պլացենտայի օրգանոգենեզն ընթանում է միաժամանակ: Սրտի նորմալ կառուցվածքի ձևավորումը մի շարք բարդ և համակցված գործընթացների ամբողջություն է, և այդ գործընթացի ցանկացած փուլի խախտումը հանգեցնում է դեֆեկտի առաջացման [28]: Էմբրիոնի սրտային խողովակի ձևավորումը տեղի է ունենում ձվազատումից հետո՝ երրորդ շաբաթվա ընթացքում, իսկ սրտի բաբախը լսելի է արդեն չորրորդ շաբաթից [23]: Այս ժամկետում ֆետո-պլացենտար արյունաշրջանառությունը կազմված է երկու բաղադրիչներից, մեկն ուղղված է դեպի դեղնուցապարկ (դեղնուցապարկային շրջանառություն), իսկ մյուսը՝ պլացենտա (խորիոնալ շրջանառություն), [27]: Դեղնուցապարկային շրջանառությունն առաջինն է ձևավորվում, և պտղի սրտի զարգացման գործում դրա դերն ավելի կարևոր է: Պլացենտայի պտղային մասը կոչվում է ճյուղավոր խորիոն, որի արյունամատակարարումը տեղի է ունենում պորտալարի երկու զարկերակների միջոցով, որոնք, բաժանվելով փոքր ճյուղերի, մտնում են խորիոնի թավիկների ցողուններ: Ավելի ուշ թավիկներում մեզոդերմալ բջիջները սկսում են տարբերակվել արյան բջիջների և արյունատար անոթների՝ կազմելով թավիկների մազանոթային համակարգը [1]: Պլացենտայի ռեմոդելավորումը և անոթավորումը վերջնականապես

ձևավորվում են առաջին եռամսյակի վերջում, երբ պլացենտան հասնում է իր վերջնական ձևավորմանը:

Պլացենտան ունի յուրահատուկ ֆունկցիա, քանի որ միաժամանակ և՛ որպես թթվածնի ու սննդանյութերի մատակարար է, և՛ ինքնատիպ պատնեշ ներքին գործոնների համար, որոնք բացասական ազդեցություն ունեն պտղի վրա: Երկու օրգանների զարգացման ընթացքում ընդգրկված են ընդհանուր գեները, սնուցող միկրոէլեմենտները (օրինակ՝ ֆոլատները) և աճի այնպիսի գործոններ, ինչպիսին է էնդոթելիալ աճի գործոնը (անգլ. vascular endothelial growth factor, VEGF), [22]: Այս բաղադրիչների անբավարարությունը կարող է հանգեցնել ինչպես պլացենտայի, այնպես էլ սրտի զարգացման անմալիաների:

Հղիության վաղ ժամկետներում պլացենտայի ձևավորման խանգարումը կարող է ունենալ երկարատև բացասական ազդեցություն պլացենտայի կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ ամբողջականության վրա ամբողջ հղիության ընթացքում: Պլացենտար շրջանառության խանգարումը կարող է բերել պլացենտայի ոչ նորմալ ձևին, տեղակայմանը, փոփոխել խորիոնի անոթավորումը և իջեցնել անոթային դիմադրությունը [6]: Այս նույն շեղումները դիտվում են նաև խորիոնի թավիկներում անոթային փոփոխությունների դեպքում, կարող են հանգեցնել թրոմբոտիկ վասկուլոպաթիայի՝ բարձրացնելով սրտի արատի զարգացման ռիսկը մոտ վեց անգամ [26]: Պլացենտար հեմոդինամիկայի այս փոփոխությունները կարող են ազդել նաև պորտալարի խոշոր անոթների վրա [32]:

Պլացենտայի մակրոսկոպիկ գնահատումը ծննդաբերություններից հետո փաստում է կապը պլացենտայի անոմալիաների և սրտի բնածին արատի միջև: Դանիայում կատարված լայնածավալ հետազոտությունները ցույց են տվել, որ սրտի բնածին որոշ արատներ կապված են պլացենտայի ցածր քաշի հետ, որը կապվում է ոչ միայն սրտի բնածին արատների, այլև պտղի ընդհանուր զարգացման խանգարումների հետ [20]: Պլացենտայի մակրոսկոպիկ և միկրոսկոպիկ ախտաբանությունները բնութագրելու համար ներդրվել են միասնական չափանիշներ և տերմիններ, օրինակ՝ խորիոնանգիոզը, որը հիպօքսիայի հետևանքով խորիոնի թավիկների անոթային փոփոխությունն է, բնութագրվում է որոշակի հատվածում դրանց հիպերպլազիայով, թավիկների մագանոթային մակերեսի մեծացմամբ, երբ 4-6 անոթի փոխարեն թավիկում հայտնաբերվում է 25-50 և ավելի անոթ [13]: Ջ. Ռիչիկը և համահեղինակները նկարագրել են 120 պլացենտաներ, որոնց ժամանակ դիտվել են սրտի տարատեսակ արատներ, և մեծամասնության դեպքում առկա էր պլացենտայի և նորածնի քաշի ան-

համապատասխանություն [25]: Նորմայում պլացենտայի և պտղի քաշի միջև գոյություն ունի որոշակի հարաբերակցություն՝ պլացենտա-պտղային գործակից, որը հասուն հղիության ժամանակ տատանվում է 1/5-1/7-ի սահմաններում: Ինչպես նկարագրվել է, դրանցում առկա են թրոմբներ (41%), խորիոնանգիոզ (18%), ինֆարկտներ (17%), անհաս թավիկներ (15%): Պլացենտայի քաշի փոփոխություններ, նվազած վասկուլյարիզացիայով անհաս թավիկներ, ֆիբրոտիկ փոփոխություններ հայտնաբերվել են նաև սրտի ձախ կեսի հիպոպլազիա ունեցող հղիների պլացենտայում [13]:

Ըստ Դ. Զ. Բարկերի հիպոթեզի՝ առողջ լինելը և ապագայում հիվանդանալու հակվածությունը կանխորոշվում են դեռ ներարգանդային շրջանում[2]: Նկարագրված են կոռեյացիաներ ներարգանդային շրջանում առկա պլացենտայի քրոնիկական անբավարարության և հետագայում հիպերտոնիկ հիվանդության ու սիրտ-անոթային համակարգի այլ հիվանդությունների միջև[21]:

Որոշ հետազոտությունների տվյալներով պլացենտայում օքսիդատիվ սթրեսն ունի ֆերմենտատիվ ճնշող ազդեցություն ջրածնի սուլֆիդի մակարդակի վրա: Ջրածնի սուլֆիդն ազդում է անոթների հարթ մկանային բջիջների վրա՝ բերելով անոթային դիմադրության նվազման, իջեցնում է պլացենտայի անոթների ռեմոդելավորմանը նպաստող ազդակների փոխանցումը: Ցույց է տրված, որ ջրածնի սուլֆիդով բուժումն արգելակում է այդ փոփոխությունները՝ ավելացնելով պլացենտայի սթրեսին դիմակայելու ունակությունը [19,30,35]:

Պաթոգենետիկ մեխանիզմով պլացենտայի անոմալիաների ուսումնասիրումը և նրա կապը օբստրուկտիվ տիպի սրտի արատների ձևավորման հետ ներկա պայմաններում ակտուալ է, որի լուծումը գտնելը որոշ չափով կապված է նաև արատի պաթոգենեզի ուսումնասիրության հետ: Ներկայումս հայտնի է, որ որոշ պրենատալ գործոններ կարող են հանգեցնել պտղի սրտի արատի զարգացման, չնայած կոնկրետ պատճառ մինչև այժմ անհայտ է: Չնայած նրան, որ հետծննդյան շրջանում պլացենտայի ուսումնասիրությունը հնարավորություն է տալիս հայտնաբերելու պլացենտայի տարբեր անոմալիաներ սրտի արատի ժամանակ, պլացենտայի կառուցվածքի և արյունամատակարարման պրենատալ գնահատումը մնում է խիստ անհրաժեշտ պլացենտայի ֆունկցիաների ավելի խոր գնահատման համար: Ի տարբերություն այլ օրգանների, ինչպիսիք են սիրտը և երիկամները, ներկա ժամանակում չկա լաբորատոր թեստ կամ վիզուալիզացիայի մեթոդ, որը կարող է առաջին հերթին քանակապես գնահատել պլացենտայի ֆունկցիան: Ուլտրաձայնային հետազոտությունը (ՈԻՁՀ) հնարավորություն է տալիս գնահատելու պլացենտայի ֆունկցիայի

երկրորդային ցուցանիշները: Երբեմն սրտի բնածին արատը կարող է փոփոխել պլացենտայի արյունամատակարարման ձևը՝ դրավերումետրիայով ներկայացնելով որպես առողջ պլացենտա, դրանով սահմանափակելով ՈւԶՀ-ի դերը [24]: Պլացենտայի անոմալիաների և օբստրուկտիվ արատների հաստատված կապը թույլ է տալիս փոփոխել բնածին արատների ախտորոշման տակտիկան:

Անգիոգենեզ և պրեէկլամպսիա

Պլացենտան և պտղի սիրտը անոթային օրգաններ են, ինչը բացատրում է նրանց զուգահեռ զարգացման կարևորությունը: Իրենց հետազոտության մեջ Մ. Վ. Ռուսելը և համահեղինակները ցույց տվեցին պրոանգիոգեն գեների ադդեցությունը սրտի զարգացման արատների գործում [15]: Այլ հետազոտություններով ցույց է տրվել, որ քրոնիկական հիպօքսիայի մարկերները, անգիոգեն գործոն VEGF-ն և հակաօքսիդանտային ակտիվությունը խիստ բարձրացած են արատով միոկարդի հյուսվածքներում՝ ստուգիչ խմբի համեմատ [3,18]: Բացի դրանից, պլացենտար աճի գործոնը (անգլ. placental growth factor, PlGF) իջած է արատի ժամանակ: Հետազոտությունները փաստել են, որ անոմալ անգիոգենեզի հետևանքով առաջացած պլացենտայի հիպօքսիան կարող է հանգեցնել սրտի զարգացման անոմալիաների: Այն մեխանիզմը, որի միջոցով տեղի է ունենում անգիոգեն դիսբալանսը և բերում է պլացենտայի անբավարարության, հետագա հետազոտությունների կարիք ունի: Մեկ այլ պատճառ պլացենտայի և արատի միջև կարող է հանդիսանալ պրեէկլամպսիան, որը սահմանվում է որպես 20-րդ շաբաթից հետո զարգացած հիպերտենզիա պրոտեինուրիայի զուգակցությամբ: Պրեէկլամպսիայի պաթոգենեզը բարդ է, բազմագործոնային և պահանջում է հետագա ուսումնասիրություններ: Ավելի հավանական է համարվում մոր էնդոթելիալ դիսֆունկցիան: Պլացենտայի անոմալ ձևավորումը բերում է ցիտոտոքսիկ կենսաբանական նյութերի արտազատման և անցման մոր օրգանիզմ, որն իր հերթին հանգեցնում է անոթային թափանցելիության բարձրացման, կոագուլոպաթիայի և բազմաօրգանային ախտահարումների: Նորվեգիայի բժշկական ռեգիստրի լայնածավալ հետազոտությունները ցույց են տվել, որ պրեէկլամպսիան մինչև 34-րդ շաբաթը որոշակիորեն կապված է սրտի ծանր արատի զարգացման բարձր ռիսկի, մասնավորապես ատրիովենտրիկուլյար դեֆեկտի հետ [11]:

Շրջանառող անգիոգեն գործոնների դիսբալանսը պրեէկլամպսիային բնորոշ գիծն է, PlGF և լուծվող Fms-նման թիրոզին կինազա 1-ը (անգլ. soluble Fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1) արտադրվում են

պլազենտայում և համարվում են որակական բիոմարկերներ պլազենտայի ֆունկցիայի և պրեէկլամպսիայի համար: Հղիության ժամանակ, որը բարդացած է պրեէկլամպսիայով, փոխվում է ինչպես նրանց շրջանառող մակարդակը, այնպես էլ պլազենտայում դրանց էքսպրեսիան, բացի այդ կան ապացույցներ, որ էքստրապլազենտար հյուսվածքները ևս կարող են նշանակություն ունենալ PIGF-ի և sFlt-ի արտադրության մեջ, ինչպես նորմալ, այնպես էլ պրեէկլամպսիայով ուղեկցվող հղիությունների դեպքում [4]:

Մայր-պտուղ համակարգում բջջային փոխազդեցության յուրահատկությունները

Հղիության ժամանակ իմպլանտացիան և պլազենտացիան առողջ հղիության և պտղի նորմալ զարգացման համար հիմնական գործոններ են: Այդ պրոցեսների ժամանակ մշտապես տեղի է ունենում ֆետալ և մայրական բջիջների փոխազդեցություն, որոնց թվում են տրոֆոբլաստի բջիջները և տարբեր տիպի դեցիդուալ բջիջները, ինչպիսիք են մակրոֆագերը, դենտրիտային և մեզենխիմալ բջիջները: Հայտնաբերված է, որ տրոֆոբլաստի և NK բջիջները հիմնական դեր ունեն մայր-պտուղ համակարգում և պատասխանատու են հաջող իմպլանտացիայի և առողջ հղիության պահպանման համար [34]:

Դեցիդուալ NK բջիջները տեղակայված են արգանդի պարուրաձև զարկերակների երկայնքով և բացի իրենց գլխավոր ֆունկցիայից, որն իմունային պաշտպանությունն է, պատասխանատու են գործոնների սինթեզի համար, որոնք անհրաժեշտ են պլազենտար հարթակի նորմալ զարգացման համար [10]: Այսպես, PIGF-ը սովորաբար էքսպրեսվում է արգանդի NK և տրոֆոբլաստի բջիջների կողմից, մասնակցում է արգանդի NK բջիջների պրոլիֆերացիային և տարբերակմանը [31]: Մարդկանց մոտ դեցիդուալ NK բջիջներն արտադրում են քեմոկիններ, ցիտոկիններ, անգիոգեն և աճի գործոններ, որոնք կարևոր են մայր-պտուղ համակարգում փոխազդեցության նորմալ զարգացման և պահպանման համար [33]:

Տրոֆոբլաստի բջիջների և դեցիդուալ NK բջիջների փոխազդեցությունն իրականանում է տարբեր ձևերով: Հայտնի է, որ տրոֆոբլաստը նախատեսված է ինվազիայի համար. լրացուցիչ ազդակներ է ստանում դեցիդուալ NK բջիջներից՝ տրոֆոբլաստի բջիջների վրա քեմոկինային ռեցեպտորների էքսպրեսիայի միջոցով (CXCR1, CXCR3), [10]: Տրոֆոբլաստի բջիջներն իրականացնում են էնդովասկուլյար ինվազիա, ձեռք են բերում էնդոթելիալ բջջի ֆենոտիպ և անմիջական կապի մեջ են գտնվում մոր արյան հետ, ընդ որում տրոֆոբլաստը

էքսպրեսուիմ է քեմոկիններ(CXCL12), որոնք գերում են NK բջիջներին և նպաստում դրանց սպեցիֆիկ միգրացիային դեպի դեցիդուալ թանթ[9]:

NK բջիջները բնածին իմուն համակարգի մասնագիտացված բջիջներ են, դրա հետ մեկտեղ օժտված են նաև իմունոլոգիական հիշողությամբ: Հաշվի առնելով այս փաստը՝ Մ.Գամիլիելը և համահեղինակներն իրենց հետազոտություններում համեմատել են դեցիդուալ NK բջիջներն առաջին և հաջորդական հղիությունների ժամանակ: Արդյունքում պարզ է դարձել, որ դեցիդուալ NK բջիջները հղիության ժամանակ տարբերվում են իրենց յուրահատուկ տրանսկրիպցիայով, ինչպես նաև մեծ քանակությամբ անգիոգեն գործոններ $INF-\gamma$, $VEGF-\alpha$ և ցիտոկիններ են արտադրում, որոնք ուժեղացնում են պլացենտայի հարթակի ռեմոդելավորումը [7]: Այդ բջիջներն անվանվում են հղիությանը հատուկ դեցիդուալ NK բջիջներ (անգլ. Pregnancy Trained decidual NK cells, PTdNKc): Մայր-պտուղ խաչաձև փոխազդեցության մեջ տվյալ բջիջները բնորոշվում են NK ռեցեպտորների(NKG2C)և լեյկոցիտար իմունոգլոբուլինի նմանման ռեցեպտորների(leukocyte immunoglobulin-like receptors,LILRB1) բարձր էքսպրեսիայով, սրանք էլ կապում են HLA-G և HLA-E լիգանդները, որոնք էքսպրեսվում են տրոֆոբլաստում [8]:

Ենթադրվում է, որ PTdNK-բջիջները պահպանվում են էնդոմետրիումում, հիշում են առաջին հղիությունը և հերթական հղիության ժամանակ գործում են բարձր արդյունավետությամբ, նպաստում են պլացենտար հարթակի ռեմոդելավորմանը՝ լավացնելով պլացենտացիան, ինչն իր հերթին փոքրացնում է պրեէկլամպսիայի ռիսկը:

Ընդունված է 11.11.22

Роль морфофункциональных нарушений плаценты в развитии пороков сердца

Г. К. Гардян, С. О. Абрамян

Развитие и здоровье человека закладывается с внутриутробной жизни и связано со здоровьем матери и течением беременности. Нормальное течение беременности невозможно без функциональной и структурной полноценности плаценты. Отсутствие последней приводит ко множественным патологиям, в том числе и к развитию пороков. Знание меняющейся системы мать—плацента—плод необходимо для ранней идентификации, визуализации плацентарной недостаточности, количественной оценки, а также для создания новых терапевтических методов в пренатальном периоде. Необходимы дальнейшие комплексные и широкомасштабные исследования для выявления связи между разными плацентар-

ными структурами, спецификой пренатального кровообращения, особенно среди тех беременных, у которых рождались дети с пороками.

Role of Placental Morphofunctional Changes in Development of Congenital Heart Malformations

G. K. Ghardyan, S. H. Abrahamyan

Human development and health start to evolve during intrauterine life and is influenced by woman's health status and course of pregnancy. Normal course of pregnancy is inconceivable without placental functional and structural wholeness. The absence of the last leads to pathologies, including congenital malformations. Full knowledge of a changing system mother-placenta-fetus is needed for early identification of changes, visualisation, quantitative evaluation and formation of new therapeutic approaches throughout pregnancy. Further complex and broad-scale researches are needed for highlighting connection of blood circulation between different placental structures, their anomalies, characteristics of prenatal blood circulation especially of those pregnancies with congenital malformations.

Գրականություն

1. *Burton G. J., Jauniaux E.* Development of the human placenta and fetal heart: synergic or independent? *Front Physiol.* 2018;9:373. <https://doi.org/10.3389/phys.2018.00373>.
2. *Barker D. J., Godfrey K. M., Gluckman P. D. et al.* Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*, 1993, 341(8850):938-41. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91224-a](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91224-a).
3. *Brodwall K., Leirgul E., Greve G. et al.* Possible common aetiology behind maternal preeclampsia and congenital heart defects in the child: a cardiovascular diseases in Norway project study. *Paediatr Perinat Epidemiol.*, 2016, 30(1):76-85. <https://doi.org/10.1111/ppe.12252>.
4. *Cahill L. S., Stortz G., Chandran A. R. et al.* Wave reflections in the umbilical artery measured by Doppler ultrasound as a novel predictor of placental pathology. *EbloMedicine*, 2021, 67:103326. <https://doi.org/10.1016/1.ebiom.2021.103326>.
5. *Deutekom A.W., Lewandowski A. J.* Physical activity modification in youth with congenital heart disease: a comprehensive narrative review. *Pediatr Res.*, 2020;89(7):1650-8. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-01194-8>.
6. *Fowden A., Forhead A., Coan P., Burton G.* The placenta and intrauterine programming. *J Neuroendocrinol.*, 2008, 20(4):439-50. <https://doi.org/10.1111/1.1365-2826.2008.01663.x>.
7. *Gamliel M., Goldman-Wohl D., Isaacson B. et al.* Trained memory of human uterine NK cells enhances their function in subsequent pregnancies, *Immunity*, 2018, 48(5):951-62. <https://doi.org/10.1016/Immuni.2018.03.030>.
8. *Goldman-Wohl D., Gamliel M., Mandelboim O., Yagel S.* Learning from experience: cellular and molecular bases for improved outcome in subsequent

- pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.*, 2019, 221 (3):183-93.<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.037><https://doi.org/10.1007/978-981-15-6755>.
9. *Hanna J., Wald O., Goldman-Wohl D. et al.* CXCL12 expression by invasive trophoblasts induces the specific migration of CD16- human natural killer cells. *Blood*, 2003, 102(5):1569-77. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-09-0517>.
10. *Hanna J., Goldman-Wohl D., Hamani Y. et al.* Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med.*, 2006, 12(49):1065-74. <https://doi.org/10.1038/nm1452>.
11. *Hertig A., Berkane N., Lefevre G. et al.* Maternal serum sFit1 concentration is an early and reliable predictive marker of preeclampsia. *Clin Chem.*, 2004, 50(9):1702-3. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.036715>.
12. *Johnson J. A., Canavan T.* Placental expression of vascular endothelial growth factor in patients with hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol.*, 2020, 75(11 Suppl 1):630. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(20\)31257-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(20)31257-2).
13. *Khong T. Y., Mooney E. E., Ariel I. et al.* Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam placental workshop group consensus statement. *Arch Pathol Lab Med.*, 2016;140(7):698-713.<https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0225-CC>.
14. *Kloesel Benjamin, DiNardo James A., Body Simon C.* (2016-9). Cardiac Embryology and Molecular Mechanisms of Congenital Heart Disease – A Primer for Anesthesiologists. *Anesthesia and analgesia* 123(3):551-569:
15. *Laakkonen J. P., Lähteenvujo J., Jauhainen S. et al.* Beyond endothelial cells: vascular endothelial growth factors in heart, vascular anomalies and placenta. *Vascul Pharmacol.*, 2019, 112:91-101. <https://doi.org/10.1016/ph.2018.10.005>.
16. *Lee B. Beerman*, Overview of Heart Defects, 2021.
17. *Lim T. B., Foo S.Y.R., Chen C. K.* The role of epigenetics in congenital heart disease. *Genes (Basel)*, 2021, 12(3):390. <https://doi.org/10.3390/genes12030390>.
18. *Llurba E., Sanchez O., Ferrer O. et al.* Maternal and foetal angiogenic imbalance in congenital heart defects. *Eur Heart J.*, 2014, 35(11):701-7.<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu389>.
19. *Lu L., Kingdom J., Burton G. J., Cindrova-Davies T.* Placental stem villus arterial remodeling associated with reduced hydrogen sulfide synthesis contributes to human fetal growth restriction. *Am J Pathol.*
20. *Matthiesen N. B., Henriksen T. B., Agergaard P. et al.* Congenital heart defects and indices of placental and fetal growth in a nationwide study of 924 422 liveborn infants. *Circulation*, 2016;134(20):1546-56.<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021793>.
21. *Menendez-Castro C., Rascher W., Hartner A.* Intrauterine growth restriction-impact on cardiovascular diseases later in life. *Mol Cell Pediatr.*, 2018, 5(1):4. <https://doi.org/10.1186/540348-018-0082-5>.
22. *Neufeld G., Cohen T., Gengrinovitch S., Poltorak Z.* Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J.*, 1999, 13(1):9-22.
23. *Reddy D. P., Viswamitra S.* Cardiac embryology. In: CT and MRI in congenital heart diseases. Springer, 2021, 29-54. <https://doi.org/10.1007/978-981-15-6755>.
24. *Russell M. W., Moldenhauer J. S., Rychik J. et al.* Damaging variants in proangiogenic genes impair growth in fetuses with cardiac defects.
25. *Rychik J., Goff D., McKay E. et al.* Characterization of the placenta in the newborn with congenital heart disease: distinctions based on type of cardiac

- malformation. *Pediatr Cardiol.*, 2018, 39(6):1165-71.<https://doi.org/10.1007/s00246-018-1876-x>.
26. Saleemuddin A., Tantbiroin P., Sirols K. *et al.* Obstetric and perinatal complications in placentas with fetal thrombotic vasculopathy. *Pediatr Dev Pathol.*, 2010, 13(6):459-64. <https://doi.org/10.2350/10-01-0774-0A.1>.
 27. Salman H. E., Alser M., Shekhar A. *et al.* Effect of left atrial ligation-driven altered inflow hemodynamics on embryonic heart development: Clues for prenatal progression of hypoplastic left heart syndrome. *Biomech Model Mechanobiol.*, 2021, 20(2):733-50. <https://doi.org/10.1007/10237-020-01413-5>.
 28. Schohen Frederick J., Richard N. Mitchell(2010):<<12.The heart>>:in Kumar Vinay, Abbas Abul K., Fausto Nelson.
 29. Shanthi Mendis, Pekka Puska, Bo Norrving, *World Health Organization* (2011):Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control:World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization:3,60:
 30. Shen Y., Shen Z., Luo S. *et al.* The cardioprotective effects of hydrogen sulfide in heart diseases: from molecular mechanisms to therapeutic potential. *Oxid Med Cell Longev.*, 2015, 2015:925167.<https://doi.org/10.1155/2015/925167>.
 31. Tayade C., Hilchie D., He H. *et al.* Genetic deletion of placenta growth factor in mice alters uterine NK cells. *J Immunol.*, 2007, 178(7):4267-75.<https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.7.4267>.
 32. Verburg B.O., Jaddoe V., Wladimiroff J.W. *et al.* Fetal hemodynamic adaptive changes related to intrauterine growth: the Generation R Study.
 33. Yagel S. The developmental role of natural killer cells at the fetal-maternal interface. *Am J Obstet Gynecol.*, 2009,201(4):344-50. <https://doi.org/10.1016/ajog.2009.02.030>.
 34. Yagel S., Cohen S. M., Goldman-Wohl D. An integrated model of preeclampsia: a multifaceted syndrome of the maternal cardiovascular-placental-fetal array. *Am J Obstet Gynecol.*, 2021 Mar, 9;50002-9378(20)31197-2. <https://doi.org/10.1016/ajog.2020.10.023>. [Online ahead of print].
 35. Zhao F., Lei F., Yan X. *et al.* Protective effects of hydrogen sulfide against cigarette smoke exposure-induced placental oxidative damage by alleviating redox imbalance via Nrf2 pathway in rats. *Cell Physiol Biochem.*, 2018, 48(5): 1815-28. <https://doi.org/10.1159/000492504>.

ՀՏԴ 616.831– 005.1

DOI: 10. 54503/0514-7484-2023-63. 2-65

**Պիրիմիդինային նուկլեոտիդները որպես ուղեղի արյան
շրջանառության խանգարումների շտկման հեռանկարային
նյարդապաշտպան միջոցներ**

Մ.Ս. Խաչատրյան

*Երևանի Մ.Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան,
ֆարմացիայի ամբիոն
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

*Բանալի բառեր. ուղեղային արյան շրջանառություն, ուրիդին, ցիտիդին, նյար-
դապաշտպանություն, իշեմիկ կաթված*

Ուղեղային արյան շրջանառության խանգարումների դեղաբանական շտկման բացառիկ կարևորությունը հիմնավորվում է ուղեղային հյուսվածքի բարձր մետաբոլիկ ակտիվությամբ և թթվածնի ու գլյուկոզի սպառման ամենաբարձր ցուցանիշով: Չնայած ուղեղի արյան շրջանառության ինքնականոնավորման մեծ հնարավորություններին՝ ուղեղային հյուսվածքը չափազանց զգայուն է նեյրոններում էներգետիկ պաշարների անբավարարության հանդեպ [30,35]:

Գլխուղեղի արյունամատակարարման խանգարումների հետևանքով գրանցվող մահացությունը և հաշմանդամությունը զբաղեցնում են առաջատար դիրք [36]՝ թեպետ վերջին տարիներին նյարդաբանության, ֆարմակոլոգիայի և ինտենսիվ թերապիայի ոլորտում հասած հաջողություններին: Ուղեղի արյան շրջանառության խանգարումների հիմքում ընկած մեխանիզմների բազմակողմանի ուսումնասիրությամբ հիմնավորվել են դրա դեղաբանական նյարդապաշտպան շտկման ժամանակակից մոտեցումները՝ ներառյալ կալցիումական մղանցքները, NMDA և AMPA ընկալիչների պաշարիչները, գլյուտամատի ձեռքագատման արգելակիչները, ԳԱԿԹ և ադենոզինային ընկալիչների ագոնիստները, նեյրոտրոֆիկ գործոնները, ազոտի օքսիդի սինթեզի արգելակիչները, հակաօքսիդանտները, հակաբորբոքային դեղերը, թաղանթ կայունացնող միջոցները և այլն [16,22,46]: Նշված դեղաբանական խմբերի կիրառումը արյան շրջանառության խանգարումների ամենատարածված պաթոլոգիայի՝ ինսուլտի դեպքում ուղղված է ուղեղի իշեմիզացված հատվածում արյան հոսքի

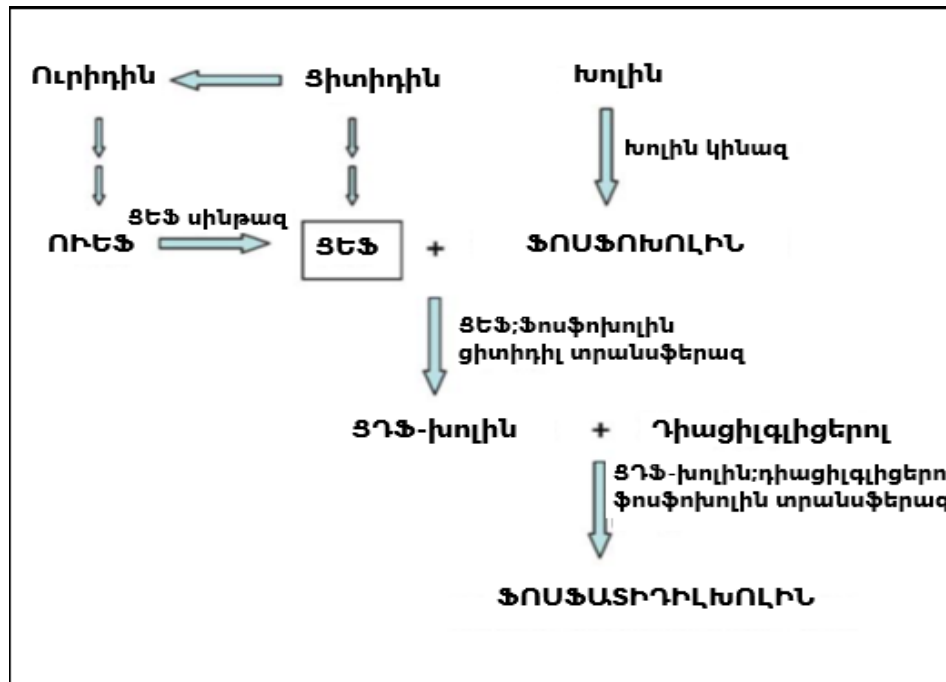
վերականգնմանը և իշեմիկ կիսաստվերում [penumbra] նեյրոնների պահպանմանը [9]: Այդ նպատակով կլինիկական պայմաններում արդյունավետություն է ցուցաբերել հյուսվածքային պլազմինոգենն ակտիվացնող գործոնը՝ rt-PA [20]: Իսկ նախակլինիկական հետազոտություններում փորձարկված նյարդապաշտպան մեծ քանակի միջոցներից միայն եզակիներն են կլինիկայում արդյունավետություն ցուցաբերել, այն էլ որոշակի սահմանափակումներով [29]: Նյարդապաշտպան դեղերի կիրառումը, ինչպես վկայում են կլինիկական փորձարկումները, հիմնականում ուղղված է հետիշեմիկ բարդությունները կանխելուն կամ վերացնելուն [26]:

Ինսուլտի նյարդապաշտպան թերապիայում իրենց ուրույն տեղն ունեն և մեծ հետաքրքրություն են ներկայացնում էնդոգեն միացությունների հիման վրա ստեղծված միջոցները: Դրա ապացույցն են ԳԱԿԹ-էրգիկ միացությունները, մի շարք պեպտիդներ, նուկլեոզիդներ [48]:

Էնդոգեն ծագման միացություններից բարձր արդյունավետությամբ կիրառվում են պիրիմիդինային նուկլեոզիդների նմանակները [21]: Հատկապես ուշադրության են արժանացել թաղանթապաշտպան հատկություններով օժտված ուրիդինը և ցիտիդինը: Նշված նուկլեոզիդները նախանյութեր են պիրիմիդինային նուկլեոտիդների՝ ցիտիդին մոնոֆոսֆատի (ՑՄՖ), ցիտիդին եֆոսֆատի (ՑԵՖ), ուրիդին դիֆոսֆատի (ՈւԴՖ), ուրիդին եֆոսֆատի (ՈւԵՖ) սինթեզի համար: Հայտնի է, որ ՑՄՖ-ը, ՈւԴՖ-ը և ՈւԵՖ-ը ընդգրկված են ԴՆԹ-ի և ՌՆԹ-ի սինթեզում, որոնք կարգավորում են բջջի մետաբոլիզմը և սպիտակուցի սինթեզը: Կենսաբանորեն ակտիվ այս պիրիմիդինային նուկլեոտիդները մասնակցում են նաև նյարդաթաղանթի ձևավորմանը, ուղեղում գլիկոգենի սինթեզին, նպաստում են միելինային թաղանթի վերականգնմանը՝ բարելավելով նյարդային ազդակների հաղորդման գործընթացը, մասնակցելով ուղեղի տարբեր ֆունկցիաներում [3,24,33,45]:

Այսպիսով, ցիտիդինը [որպես ՑԵՖ] և ուրիդինը, որն առաջին հերթին վերածվում է ՈւԵՖ-ի և այնուհետև ՑԵՖ-ի, նպաստում են նյարդաթաղանթի ֆոսֆատիդիլիտինի և ֆոսֆատիդիլթանոլամինի կենսասինթեզին՝ կազմելով Քենեդիի մետաբոլիկ ցիկլը [24,31], (նկար 1): Ցիտիդին-5-մոնոֆոսֆատը նույնպես մասնակցում է նյարդային թաղանթի ճարպերի սինթեզին, մասնավորապես սֆինգոմիելինի, որը միելինային թաղանթի հիմնական բաղադրիչն է: ՈւԴՖ-ն և ՈւԵՖ-ը մասնակցում են գլիկոլիզի գործընթացին ՈւԴՖ-գլյուկոզի սինթեզի միջոցով: Ուրիդին-5-եֆոսֆատը նաև նեյրոնների և միելինային թա-

դանթի գլխկոլիպիդների սինթեզի կոֆերմենտ է՝ լրացնելով ցիտիդին մոնոֆոսֆատի ազդեցությունը [1,33]:



Նկար. Ֆոսֆատիդիլիտի կենսասինթեզի Քենեդիի ուղի (24)

ՏԵՖ-ցիտիդին եոֆոսֆատ

Ուրեմ-ուրիդին եոֆոսֆատ

ՏԵՖ-ցիտիդին դիֆոսֆատ

Ավելին, հետազոտությունները ցույց են տվել նաև ուրիդինի փոխկապակցվածությունն այլ նյարդափոխադրիչ համակարգերի հետ: Այսպես, ապացուցված է, որ ուրիդինն ուղեղում նպաստում է զամմա ամինոկարապաթի մակարդակի բարձրացմանը, ինչպես նաև փոխադրում է դոֆամիներգիկ համակարգի հետ՝ նվազեցնելով դոֆամինային ընկալիչների քանակը [37,41]:

Ուրիդինը, ինչպես նաև այլ ուրիդինային նուկլեոտիդներ, ունեն նաև լրացուցիչ դեր կենտրոնական նյարդային համակարգում՝ որպես ազդանշանային մոլեկուլներ: Այսպես, ուրիդինային նուկլեոտիդների ազդեցության մեխանիզմների ուսումնասիրությունները վկայում են, որ վերջիններս, ինչպես նաև Ուրեմ-գլյուկոզը, գլխուղեղի վրա իրենց ազդեցությունն իրականացնում են՝ կապվելով պիրիմիդինային ընկալիչների տարատեսակների՝ P2Y2, P2Y4, P2Y6 և P2Y14 հետ [24,42]:

Հետաքրքիր տվյալներ են արձանագրված ուղեղի լուկալ (տեղային) իշեմիկ խանգարումների պայմաններում: Այսպես, փորձարարական հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ՈԻԵՖ-ը, սպեցիֆիկ P2Y պուրիներգիկ ընկալիչների ակտիվացմամբ միջնորդավորված, ցուցաբերում է անոթալայնիչ ազդեցություն, հատկապես կոլատերալների նկատմամբ, ինչի հետևանքով ուղեղային արյան հոսքը մեծանում է, փոքրանում են նեկրոտիկ տարածքը և ուղեղի այտուցը [42]:

Հանդիսանալով նեյրոակտիվ մոլեկուլ՝ ուրիդինն ընդգրկված է կարևորագույն կենտրոնական նյարդային ֆունկցիաների կարգավորման մեջ, ինչպիսիք են նրա քունը խթանող, հակաէպիլեպտիկ ազդեցությունները, հիշողության ֆունկցիաների և նեյրոնալ պլաստիկության բարելավումը [3]:

Օրգանիզմում ցիտիդինը ցիտիդին դեամինազա ֆերմենտի մասնակցությամբ վերափոխվում է ուրիդինի: Ընդ որում հայտնի է, որ մարդու օրգանիզմում շրջանառվող պիրիմիդիններից գերակշռում է ուրիդինը, իսկ առնետների մոտ՝ ցիտիդինը, ինչը պայմանավորված է պլազմայում ցիտիդին դեամինազ ֆերմենտի ակտիվության տարբերությամբ [24]:

Հիմնվելով Կոնֆորդի և Օլդենդորֆի [1975] հետազոտությունների վրա՝ ցույց է տրված, որ ուրիդինն ունակ է թափանցելու ուղեղարյունային պատնեշով, մինչդեռ ցիտիդինը և դրա համապատասխան հիմքերը չեն թափանցում: Սակայն նուկլեոզիդների փոխադրման վերաբերյալ հետագա հետազոտությունները ենթադրում են, որ ուրիդինը, ինչպես և ցիտիդինը, այնուամենայնիվ կարող են թափանցել ուղեղարյունային պատնեշով համապատասխան գրադիենտային փոխադրիչների միջոցով [3,24]: Ուրիդինը (ուրիդին մոնոֆոսֆատի ձևով) հայտնաբերվել է կերակրող մայրերի կաթում [43], ինչի հիման վրա հեղինակները ենթադրում են, որ այն ներգրավված է պլազմայում առկա միջնորդանյութերով կարգավորվող ուղեղի զարգացման մի շարք կոմպենսատոր մեխանիզմներում:

Բերված տվյալները, ինչպես նաև ուղեղի կողմից ուրիդինի զավթման բարձր մակարդակը [24], վերջինիս ցածր թունայնության [33] հետ մեկտեղ հիմք հանդիսացան դրա թերապևտիկ նպատակներով կիրառման համար:

Պիրիմիդինային նուկլեոտիդների բազմակողմանի կենսաբանական ակտիվությունը հիմք հանդիսացավ վերջիններիս լայն կիրառման համար տարբեր դեղերի և դեղային համակցումների ձևով [7, 17]: Հատկապես արժևորվում է դրանց թաղանթ կայունացնող հատկություններով պայմանավորված կիրառումը՝ որպես նյարդապաշտպան միջոցներ: Ուրիդինի և ցիտիդինի նուկլեոտիդների հիման վրա ստեղծ-

ված դեղերն ավելի քան 40 տարի կիրառվում են ծայրամասային նյարդային այնպիսի խանգարումների ժամանակ, ինչպիսիք են դիաբետիկ և ալկոհոլային նեյրոպաթիաները, եռանիստ նյարդի բորբոքումը և այլն [1, 6, 7, 23], ընդ որում, պայմանավորված պիրիմիդինների բացահայտվող նոր հատկություններով, այս ոլորտում անընդհատ աճում է հետաքրքրությունը դրանց հանդեպ, և ստեղծվում են նոր համակցված դեղամիջոցներ [21]: Մեծ ուշադրության է արժանանում նաև այս նուկլեոտիդների հիման վրա ստեղծված նոր համակցումների կիրառումը կենտրոնական նյարդային համակարգի խանգարումների դեպքում, ներառյալ ուղեղի իշեմիկ կաթվածը [27,32,34]:

Այսպես, ռեպերֆուզիայով պայմանավորված առնետների գլխուղեղի իշեմիայի փորձարարական մոդելների կիրառմամբ ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ ուրիդին 5'-եռֆոսֆատը 90 մկգ/կգ դեղաչափով ն/ո ներմուծման պայմաններում ցուցաբերել է վիճակագրորեն հավաստի պաշտպանիչ ազդեցություն [40]: Մեկ այլ հետազոտության մեջ ցույց է տրված, որ նորածին առնետների մոտ հիպերօքսիայով մակածված գլխուղեղի վնասման դեպքում ուրիդինի կիրառումը հինգ օր տևողությամբ փոքրացրել է ապոպտոտիկ բջիջների քանակը հիպոկամպի ինչպես CA1, այնպես էլ CA3 հատվածներում, որի շնորհիվ ուրիդինը բարելավել է ուսուցման և հիշողության գործընթացները գլխուղեղի վնասվածքից անգամ 40օր հետո [14]:

Որպես նեյրոակտիվ միացություն՝ ուսումնասիրվել են նաև ուրիդինի հակաէպիլեպտիկ ակտիվությունը [41] և Ալցհեյմերի հիվանդության ժամանակ հիշողության վրա ունեցած ազդեցությունը [4]: Արձանագրվել է նաև, որ ՌԻՄՖ-ի և դոկոսահեքսանաթթվի համատեղ ներմուծումը վերականգնում է դոֆամիներգիկ նյարդահաղորդականությունը Պարկինսոնի հիվանդության փորձարարական մոդելում [25]: Դե Բրունի և համահեղինակների կողմից կատարված հետազոտությունը ցույց է տվել, որ ուրիդինի և խոլինի կիրառումը հանգեցրել է ընտրողական ուշադրության և տարածական ուսուցման բարելավման ճանաչողական խանգարումների պայմաններում [8]: Վերջապես ուրիդին մոնոֆոսֆատի ներառումը գերբիլների օրական սննդակարգում չորս շաբաթվա ընթացքում բարձրացրել է ֆոսֆատիդիլիտին, ֆոսֆատիդիլէթանոլամին և ֆոսֆատիդիլինոզիտոլ ֆոսֆոլիպիդների մակարդակը [44]:

Ցիտիդինի նուկլեոտիդների ակտիվությունը նույնպես հիմք է հանդիսացել ուսումնասիրելու վերջիններիս արդյունավետությունը նյարդաբանական խանգարումների դեպքում: ՑԴՖ-ի նյարդապաշտպան ազդեցությունը բացատրվում է մի շարք մեխանիզմներով, ինչպիսիք են ապոպտոզի կանխումը, նեյրոնների թաղանթի կառուց-

վածքային ֆոսֆոլիպիդների կենսասինթեզին մասնակցությունը, ֆոսֆոլիպազա A2-ի քանակի նվազեցումը, ուղեղային նյութափոխանակության ակտիվացումը, նորադրենալինի, դոֆամինի քանակների բարձրացումը ԿՆՀ-ում, միտոքոնդրիալ կարդիոլիպինի (բացառիկ միտոքոնդրիալ ֆոսֆոլիպիդ, որը հարուստ է չհագեցած ճարպաթթուներով) քանակի պահպանումը [5,32]: Համաձայն Ռ. Գինեմեզի և համահեղինակների՝ նյարդապաշտպան ազդեցության դրսևորման մեջ դեր ունի նաև ՅԴՖ-ի ուղեղային հյուսվածքում թրոմբոցիտ ակտիվացնող գործոնի քանակությունը նվազեցնելու հատկությունը, ինչը պայմանավորված է վերջինիս սինթեզի համար պատասխանատու խոլինֆոսֆոտրանսֆերազ ֆերմենտի ինակտիվացումով [13]:

Այսպես, Քենեդիի ֆոսֆատիդիլխոլինի կենսասինթեզի գործընթացում որպես էնդոգեն միջանկյալ միացություն հանդիսացող ցիտիդին դիֆոսֆատ խոլինի (Ցիտիկոլինի) նյարդապաշտպան ակտիվությունը գնահատվել է սուր և քրոնիկ իշեմիկ ինսուլտի և գլխուղեղի տրավմատիկ վնասվածքի դեպքում ինչպես փորձարարական, այնպես էլ կլինիկական հետազոտություններում: Հետազոտությունների արդյունքում պարզվել է, որ ցիտիդին դիֆոսֆատը իշեմիկ ինսուլտով, էմբոլիկ իշեմիկ ինսուլտով, ներուղեղային արյունազեղման, ուղեղի հիպոքսիայի և ճանաչողական անբավարարության [27] դեպքում ցուցաբերում է դրական ազդեցություն շնորհիվ խոլինի բաղադրիչի, քանի որ ցիտիդին մոնոֆոսֆատը և ցիտիդինն առանձին չունեն որևէ ազդեցություն՝ ուղեղարյունային պատենշով դժվար թափանցելիության հետևանքով [24,45]:

Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ՅԴՖ-խոլինի ընդունումը բարելավում է Ալցհեյմերով հիվանդների մտավոր ունակությունը: Ցիտիկոլինով բուժվող անոթային դեմենցիայով հիվանդների հետազոտության արդյունքում հաստատվել է, որ ուղեղի արյունամատակարարման բարձրացման և կոգնիտիվ ֆունկցիաների բարելավման միջև առկա է կոռելյացիա [18]: Ավելին, ինսուլտի որոշ ձևերի կլինիկական հետազոտությունները վկայում են ՅԴՖ-խոլինի արդյունավետությունը [19]: Հաստատվել է, որ ցիտիկոլինի ներերակային ներմուծումը տարբեր դեղաչափերով տարբեր տևողությամբ բուժման ժամանակ նկատելիորեն բարելավել է նյարդաբանական ֆունկցիաները, նպաստել է շարժողական և կոգնիտիվ ֆունկցիաների վերականգնմանը [2,18]:

Ցույց է տրված, որ ցիտիդին 5'-դիֆոսֆոխոլինը (Ցիտիկոլինը) կանխում է իշեմիկ օջախի տարածումը ինսուլտով հիվանդների մոտ՝ շնորհիվ գլյուտամատի կոնցենտրացիայի նվազեցման: Դրա հետ մեկ-

տեղ այն տարածուն ինսուլինի դեպքում նպաստում է այտուցի փոքրացմանը գլխուղեղի տարբեր կառույցներում [19]:

Կան նաև հավաստի տվյալներ ցիտիկոլինի՝ ուղեղային արյունահոսքի վրա դրական ազդեցության վերաբերյալ [47]: Միջին ուղեղային զարկերակի կապման և սակավաշարժության պայմաններում ցիտիկոլինի միանվագ ներարկումը 12,5մգ/կգ դեղաչափով, ն/ո, բարելավում է ուղեղի տեղային արյան շրջանառությունը [50]: Ցիտիկոլինն ուղեղային արյան շրջանառությունը խթանելու ունակության հետ մեկտեղ օժտված է նաև սակավաշարժությամբ պայմանավորված վարքային փոփոխությունները [52] և տագնապը շտկելու ունակությամբ [38]:

Չափազանց կարևորվում է սուր իշեմիայի պայմաններում ցիտիկոլինի ազատ ռադիկալներ կապելու հատկությունը՝ դանդաղեցնելով բջջի վնասումը [12]:

Ընդհանուր քնային զարկերակի փորձարարական մոդելում [11] և սակավաշարժության պայմաններում [39,51] ցիտիկոլինի ազդեցության գնահատման հետազոտությունները ցույց են տվել, որ վերջինիս ներմուծումը կանխում է նյարդային բջիջների մահը, բարելավում է խափանված հիշողությունը և վարքը:

Մեկ այլ հետազոտության մեջ ցույց է տրվել, որ թունավոր կուպրիզոնով հարուցված դե- և ռեմիելինացիայով մկների մոդելներում ցիտիդին դիֆոսֆատ խոլինը բարելավել է միելինային պրոտեոլիպիդային սպիտակուցի էքսպրեսիան [15]: Ե. Նակագակիի և համահեղինակների կողմից կատարված հետազոտությունը վկայում է, որ ցիտիդին դիֆոսֆատ խոլինի և դոկոսահեքսանաթթվի համակցումը կանխում է հիպոկամպի CA1 հատվածում նյարդային բջիջների մահը երկկողմանի ընդհանուր քնային զարկերակի կապումով առաջացած փորձարարական իշեմիայի պայմաններում [10]:

Մեր կողմից կատարված հետազոտությունները, որոնք նվիրված են ցիտիդինի և ուրիդինի զուգակցման ազդեցության ուսումնասիրմանն ուղեղային արյան շրջանառության փորձարարական խանգարումների պայմաններում, ցույց են տվել դրանց նյարդապաշտպան ազդեցությունն ուղեղի տեղային իշեմիայի պայմաններում: Այսպես, ընդհանուր քնային զարկերակի կապման հետևանքով գրանցվող ուղեղային արյան շրջանառության խանգարման պայմաններում ինչպես ուրիդինի և ցիտիդինի 10մգ/կգ, այնպես էլ դրանց համակցման ն/ո ներարկումը ցիտիդին-5-մոնոֆոսֆատի 5մգ/կգ և ուրիդինի ֆոսֆատային աղերի 3մգ/կգ դեղաչափով ուղեկցվում է ուղեղի կեղևի տեղային արյան հոսքի խթանմամբ, որը բերում է ուղեղային արյու-

նամատակարարման բարելավման ընդհուպ մինչև նախաիշեմիկ մակարդակ [49]:

Միջին ուղեղային զարկերակի ինսուլտով մոդելավորված փորձարարական կաթվածի պայմաններում պիրիմիդինային նուկլեոտիդների համակցված կիրառումն ուղեկցվում է նյարդավարքային խանգարումների [28] և գլխուղեղի հյուսվածքի ձևաբանական փոփոխությունների շտկմամբ [53]: Համակցման ներմուծումից հետո գրանցվում են լոկալ իշեմիայով պայմանավորված ուղեղային հյուսվածքի մորֆոֆունկցիոնալ տարրերի պահպանում, տազնապանման վարքի համուղղում, ինչպես նաև խաթարված հիշողության և շարժողական կոորդինացիայի բարելավում:

Մեր լաբորատորիայում հայտնաբերված պիրիմիդինային նուկլեոտիդների նոր հատկությունները, հիմնավորված գրականության մեջ առկա ապացույցներով, հեռանկարներ են բացում առաջարկելու պիրիմիդինային նուկլեոտիդների՝ ուրիդինի և ցիտիդինի համակցումը, ինչպես նաև դրանց հիման վրա կառուցվող նմանակները՝ որպես պոտենցիալ նյարդապաշտպան միջոցներ, ուղեղի արյան շրջանառության խանգարումների համուղղման նպատակով:

Ընդունված է 28.04.23

Пиримидиновые нуклеотиды – перспективные нейропротекторы нарушенного мозгового кровообращения

М.С.Хачатурян

В обзоре представлена нейропротекторная способность пиримидиновых нуклеотидов на основе анализа литературных данных относительно их цереброваскулярных, метаболических и функциональных эффектов в условиях нарушений кровоснабжения мозга, являющихся одной из главных причин смертности и основной причиной инвалидизации населения. Принимая во внимание возрастающий интерес к эндогенным соединениям, пиримидиновые нуклеотиды представлены как потенциальные нейропротекторы для терапии инсульта – наиболее часто встречающейся патологии нарушений мозгового кровообращения.

Показано участие пиримидиновых нуклеотидов в формировании миелиновой оболочки, синтезе гликогена в мозговой ткани, передаче нервных импульсов, так же как и в различных функциях головного мозга. Благодаря своей разносторонней биологической активности, пиримидиновые нуклеотиды нашли широкое применение в виде различных лекарственных средств и лекарственных комбинаций в качестве нейропротекторов, особенно для лечения заболеваний периферической и центральной нервной системы. Представлены так же и выявленные новые свойства уридин- и цитидинфосфатов относительно их способности стимулировать локальный мозговой кровоток в условиях одностороннего нарушения кровоснабжения мозга, а также их участия в предотвращении нейро-

поведенческих последствий и морфологических изменений в тканях головного мозга, вызванных локальной ишемией.

Pyrimidine Nucleotides as Promising Neuroprotective Agents for the Correction of Cerebrovascular Disorders

M. S. Khachatryan

Presented review describes the neuroprotective ability of pyrimidine nucleotides based on the analysis of literature data regarding their cerebrovascular, metabolic and functional effects in conditions of impaired brain blood flow, which is one of the main causes of death and disability all over the world. Taking into account the growing interest in endogenous compounds, pyrimidine nucleotides are presented as potential neuroprotectors for the treatment of stroke - the most common pathology of cerebrovascular disorders. The participation of pyrimidine nucleotides in the formation of the myelin sheath, the synthesis of glycogen in the brain tissue, the transmission of nerve impulses, as well as in various functions of the brain, has been demonstrated. Due to their diverse biological activity, pyrimidine nucleotides have found wide application in the dosage form of various drugs and drug combinations as neuroprotectors, especially for the treatment of the peripheral and central nervous system diseases. New discovered properties of uridine and cytidine phosphates regarding their ability to stimulate local cerebral blood flow in the conditions of unilateral disturbances of brain blood supply, as well as their participation in prevention of neurobehavioral consequences and morphological changes in brain tissues caused by local ischemia, are also presented.

Գրականություն

1. *Alejandro Gella, Tania Martiñez et al.* "A Nucleotide-Based Drug Protects against Glutamate- and MPP+-Induced Neurotoxicity", *Neuroscience & Medicine*, vol.2, no.2, 2011, Article ID:5538,7 pages DOI:10.4236/nm.2011.22022.
2. *Andreas Rogalewski, Armin Schneider et al.*, "Toward a multimodal neuroprotective treatment of stroke", *Stroke*, 2006 Apr, 37[4]:1129-36. doi: 10.1161/01.STR.0000209330.73175.34. Epub, 2006 Mar 9.
3. *Árpád Dobolyi et al.* "Uridine Function in the Central Nervous System", *Current topics in medicinal chemistry*, 2011, 11, 1058-1067.
4. *Barry S. Baumel, P. Murali Doraiswamy et al.* "Potential Neuroregenerative and Neuroprotective Effects of Uridine/Choline-Enriched Multinutrient Dietary Intervention for Mild Cognitive Impairment" A narrative review, *Neurol Ther.*, 2021, 10:43–60 <https://doi.org/10.1007/s40120-020-00227-y>.
5. *Blunsom NJ., Cockcroft S.* "CDP-Diacylglycerol Synthases [CDS]: Gateway to phosphatidylinositol and cardiolipin synthesis", *Front Cell Dev Biol.*, 2020, 8:63. doi: 10.3389/fcell.2020.00063.
6. *Caner B., M Ilker Kafa et al.*, "Intraperitoneal administration of CDP-choline or a combination of cytidine plus choline improves nerve regeneration and functional recovery in a rat model of sciatic nerve injury", *A Journal of Progress in Neurosurgery, Neurology and Neuro Sciences*, 2013, <http://dx.doi.org/10.1179/1743132812Y.0000000003>.

7. *Dakar-Senegal, Lala Bouna Seck et al.*, “Efficacy and tolerance of combination of Cytidine 5'- monophosphate [CMP] and Uridine-5 ' Triphosphate Trisodium [UTP] in patients with diabetic neuropathy” International Journal of Medicine and Medical Sciences ISSN 2167-0404 vol. 5 [8], pp. 284-287, September, 2015, © International Scholars Journals.
8. *De Bruin NM., Kiliaan AJ. et al.* “Combined uridine and choline administration improves cognitive deficits in spontaneously hypertensive rats”, Neurobiol Learn Mem., 2003, 80[1]:63-79. doi: 10.1016/s1074-7427[03]00024-8.
9. *Diji Kuriakose and Zhicheng Xiao* “Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives”, Int. J. Mol. Sci., 2020, 21[20], 7609, <https://doi.org/10.3390/ijms21207609>.
10. *Eri Nakazaki, Eunice Mah et al.* “Citicoline and Memory Function in Healthy Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial”, The Journal of Nutrition, vol. 151, Issue 8, August 2021, pp. 2153–2160, <https://doi.org/10.1093/jn/nxab119>.
11. *Eri Nakazaki, Yasushi Yabuki et al.* “Combined citicoline and docosahexaenoic acid treatment improves cognitive dysfunction following transient brain ischemia”, Pharmacol Sci., 2019 Apr, 139[4]:319-324. doi: 10.1016/j.jphs.2019.02.003. Epub 2019 Feb 20.
12. *Gary B. Rajah, Yuchuan Ding* “Experimental neuroprotection in ischemic stroke: a concise review”, Review Neurosurg Focus, 2017 Apr, 42[4]: E2. doi: 10.3171/2017.1.FOCUS16497.
13. *Giménez R., Aguilar J.* “Cytidine [5'] diphosphocholine-induced decrease in cerebral platelet activating factor is due to inactivation of its synthesizing enzyme cholinephosphotransferase in aged rats”, Neurosci Lett., 2001 Feb 23, 299[3]:209-12. doi: 10.1016/s0304-3940[01]01513-0.
14. *Goren B., Cakir A. et al.* “Uridine treatment protects against neonatal brain damage and long-term cognitive deficits caused by hyperoxia”, Brain Res., 2017, 1676:57-68. doi: 10.1016/j.brainres.2017.09.010.
15. *Gudi V., Schäfer N. et al.* “Regenerative Effects of CDP-Choline: A Dose-Dependent Study in the Toxic Cuprizone Model of De- and Remyelination”, Pharmaceuticals [Basel], 2021, 14[11]:1156. doi: 10.3390/ph14111156.
16. *Jinsong Yang, Xiaohong Wu et al.* “NMDA Receptor-Mediated Neuroprotective Effect of the Scutellaria baicalensis Georgi Extract on the Excitotoxic Neuronal Cell Death in Primary Rat Cortical Cell Cultures” Scientific World Journal, 2014, Article ID 459549, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/459549>.
17. *José Alvarez-Sabín and Gustavo C. Román* “The Role of Citicoline in Neuroprotection and Neurorepair in Ischemic Stroke”, Brain Sci., 2013 Sep, 3[3]: 1395–1414. doi: 10.3390/brainsci3031395.
18. *Julio J. Secades* “Citicoline in the Treatment of Cognitive Impairment”, Journal of Neurology & Experimental Neuroscience, Published on: January 28, 2019, doi: 10.17756/jnen.2019-047.
19. *Julio J. Secades, José Alvarez-Sabín et al.* “Citicoline for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Formal Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trials”, Stroke Cerebrovasc Dis., 2016 Aug, 25[8]:1984-96. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.04.010. Epub 2016 May 24.
20. *Lawson T. R., Brown I. E., et al.* “Tissue plasminogen activator [rt-PA] in acute ischemic stroke: Outcomes associated with ambulation”, Restor Neurol Neurosci., 2015, 33[3]:301-8. doi: 10.3233/RNN-140480. PMID: 25698111.
21. *Maksym Almakaiev, Svitlana Gubar et al.* “Investigation of the combined injection solution ‘neuronucleos’ active components stability and compatibility”, Archives, 2021, vol.1, 145-155.
22. *Matteo Haupt 1, Stefan T. Gerner et al.* “Neuroprotective Strategies for Ischemic Stroke—Future Perspectives”, PMID: 36901765 PMCID: PMC10002358 DOI: 10.3390/ijms24054334, 2023 Feb 22;24[5]:4334.

23. *Manhães M., Cesar M. et al.*, “The role of nucleotides in glial cells during peripheral nerve trauma and compressive disorders”, *Peripheral Nerve Regeneration - From Surgery to New Therapeutic Approaches Including Biomaterials and Cell-Based Therapies Development* [Internet], London, IntechOpen, 2017, doi: 10.5772/68068.
24. *Mehmet Cansev* “Uridine and cytidine in the brain: Their transport and utilization” *Brain research reviews* 52, 2006, 389 – 397.
25. *Mehmet Cansev, Ismail H. Ulus et al.* “Restorative effects of uridine plus docosahexaenoic acid in a rat model of Parkinson's disease”, *Neuroscience Research*, vol. 62, Issue 3, November 2008, pp. 206-209, <https://doi.org/10.1016/j.neures.2008.07.005>
26. *Mei YUANXin-Xin, ZHANGXiao-Cui FUXia BI* “Enriched environment alleviates post-stroke cognitive impairment through enhancing $\alpha 7$ -nAChR expression in rats”, *Neuro-Psiquiatr.* 78 [10] , Oct 2020. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20200081>.
27. *Mikhail Yu. Martynov, Eugeny I. Gusev* “Current knowledge on the neuroprotective and neuroregenerative properties of citicoline in acute ischemic stroke” *Review Exp Pharmacol.*, 2015 Oct 1, 7:17-28. doi: 10.2147/JEP.S63544. e Collection 2015.
28. *Milena Khachatryan, Hakob Topchyan, Afrikyan Sh., Balyan L., Marina Balasanyan*, “Pyrimidine nucleoside-mediate prevention of neurobehavioral consequences related to cerebral ischemia in rat models”, *Archive Neurology and Neuroscience*, vol. 13, issue 4, 2022.
29. *Oh Young Bang*, “Neuroprotective strategies for acute ischemic stroke: recent progress and future perspectives”, *Precision and Future Medicine*, 2017, 1[3]: 115-121. DOI: <https://doi.org/10.23838/pfm.2017.00149>.
30. *Oliver Bracko, Jean C. Cruz Hernández et al.* “Causes and consequences of baseline cerebral blood flow reductions in Alzheimer’s disease” *Blood Flow Metab.*, 2021 Jul, 41[7]: 1501–1516. doi: 10.1177/0271678X20982383.
31. *Pawel Grieb* “Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues”, *CNS Drugs*, 2014, 28[3]: 185–193. doi: 10.1007/s40263-014-0144-8.
32. *Pietro Gareri, Alberto Castagna et al.* “The role of citicoline in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages, and doubts for an old drug with new perspectives”, *Clin. Interv. Aging*, 2015 Sep 3, 10:1421-9. doi: 10.2147/CIA.S87886. eCollection 2015.
33. *Piero L. Ipata* and Rossana Pesì* “Metabolic Regulation of Uridine in the Brain”, *Current Metabolomics*, 2015, 3, 000-000.
34. *Rao Muralikrishna Adibhatla and Hatcher J. F.* “Cytidine 5'-Diphosphocholine [CDP-Choline] in Stroke and Other CNS Disorders”, *Neurochem Res.*, 2005 Jan, 30[1]: 15–23. doi: 10.1007/s11064-004-9681-8.
35. *Reggie H. C. Lee, Michelle H. H. et al.* “Cerebral ischemia and neuroregeneration” *Neural Regen Res.*, 2018 Mar, 13[3]: 373–385. doi: 10.4103/1673-5374.228711.
36. *Rizaldy Taslim Pinzon, Raymond R. Tjandrawinata et al.* “Functional Outcomes for Patients with Acute Ischemic Stroke” *A Randomized Controlled Trial*, *Research Article*, *Open Access*, vol. 2021, Article ID 5541616, <https://doi.org/10.1155/2021/5541616>
37. Sponsor: Mclean Hospital Collaborator: National Institute of Mental Health [NIMH] Information provided by: Mclean Hospital, Effect of uridine on GABA and high energy phosphate levels in healthy volunteers [Uridine-GABA], USA, 2010.
38. *Grigoryan T. S., Balasanyan M. G.* “Anxiety as a consequence of hypokinesia and its correction by citicoline”, *WCN journal of the Neurological Science*, Vienna, Austria, 2013, p.639.
39. *Grigoryan T. S., Papyan A. V., Balasanyan M. G.* “Ischemic morphological damage improvement by citicoline in rat brain”, *Medical science of Armenia*, LVIII, N1, Yerevan, 2018, pp. 40-45.
40. *Tian ML., Zou Z. et al.* “Uridine 5'-triphosphate [UTP] protects against cerebral ischemia reperfusion injury in rats”, *Neurosci Lett.*, 2009, 465[1]:55-60. doi: 10.1016/j.neulet.2009.08.076.

41. Tianlin Wang, Xin Zhou et al. "Antiepileptic effect of uridine may be caused by regulating dopamine release and receptor expression in corpus striatum", Brain Res., 2018 Jun 1, 1688:47-53. doi: 10.1016/j.brainres.2018.03.011. Epub, 2018 Mar 17.
42. Von Kügelgen I., Hoffmann K. "Pharmacology and structure of P2Y receptors", Neuropharmacology, 2016, 104:50-61. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.10.030.
43. Wurtman R. J. "Synapse Formation and Cognitive Brain Development: effect of docosahexaenoic [DHA] and other dietary constituents", Metabolism. 2008 Oct; 57[Suppl 2]: S6-10. doi: 10.1016/j.metabol.2008.07.007.
44. Wurtman R.J., Ulus I.H. et al. "Synaptic proteins and phospholipids are increased in gerbil brain by administering uridine plus docosahexaenoic acid orally", Brain Res., 2006, 1088[1]:83-92. doi: 10.1016/j.brainres.2006.03.019.
45. Zsolt Kovács, Árpád Dobolyi et al. "5'-Nucleotidases, Nucleosides and their Distribution in the Brain", Pathological and Therapeutic Implications", Current Medicinal Chemistry, 2013, 20, 4217-4240.
46. Акопян В.П. Участие системы ГАМК в адаптационной перестройке мозгового кровообращения в условиях гипокинезии ЭКФ, 2003, т.66, 3, с.4-8
47. Пирадов М.А., Сергеев Д.В., Кроtenкова М.В. Применение пераксона в остром периоде полушарного ишемического инсульта: клиническая и КТ-перфузионная оценка, Анналы клинич. и эксперим. неврологии, 2012, 3, с.31-36.
48. Чекман И.С., Беленичев И.Ф. и соавт. Ноотропы в комплексной терапии хронической ишемии мозга, Наука та інновації. 2014, т. 10, 4, с. 61—75.
49. Բալասանյան Մ.Գ., Խաչատրյան Մ.Ս. «Պիրիմիդինային նուկլեոտիդների ազդեցությունը ուղեղի արյան շրջանառության վրա», ԵՊԲՀ Տարեկան հաշվետու գիտաժողով, 2012, էջ 86-92:
50. Գրիգորյան Ս.Ս. «Ցիտիկոլինի ազդեցությունն առնետների ուղեղային արյան շրջանառության վրա», Հայաստանի բժշկագիտություն, 2013, I_II, N2, էջ 71-77:
51. Գրիգորյան Ս.Ս. «Ցիտիկոլինի ազդեցությունը սակավաշարժությամբ պայմանավորված առնետների խաթարված հիշողության և գլխուղեղում ԳԱԿԹ-ի քանակական տեղաշարժերի վրա», Հայաստանի բժշկագիտություն, 2018, LVIII, N2, էջ 47-54:
52. Գրիգորյան Ս.Ս. Բալասանյան Մ.Գ. «Ցիտիկոլինի ազդեցությունը գլխուղեղի լոկալ իշեմիայով պայմանավորված առնետների վարքագծային փոփոխությունների վրա», Հայաստանի բժշկագիտություն, 2013, I_II, N1, էջ 28-34:
53. Խաչատրյան Մ.Ս., Թովիցյան Հ.Վ., Գասպարյան Հ.Վ., Բալասանյան Մ.Գ., Երիցյան Է.Լ., Բուլոյան Ս.Ս., Բեկյան Ռ.Ս. «Պիրիմիդինային նուկլեոտիդների ազդեցությունն առնետների ուղեղային հյուսվածքի կառուցվածքային փոփոխությունների վրա տեղային իշեմիայի պայմաններում», Գիտաբժշկական հանդես, 2019;59[1]:45-54:

Роль хирургического лечения в комбинированной терапии рака шейки матки

Г.А. Джилавян, Ам.Г. Джилавян

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

Ключевые слова: рак шейки матки, заболеваемость и смертность, хирургическое лечение, показания, классификация, осложнения

Введение

Рак шейки матки (РШМ) является одной из наиболее распространенных патологий в онкогинекологии. Лечение данного заболевания включает в себя операцию, лучевое лечение и, в последние годы, химиотерапию. Очередность и показания к тому или иному этапу лечения до настоящего времени вызывают споры среди клиницистов. Несомненно, хирургическое лечение является одним из основных методов в терапии рака шейки матки. Не случайно разные этапы оперативного лечения постоянно усовершенствуются и модифицируются. В настоящей статье мы остановимся на некоторых аспектах хирургического лечения рака шейки матки.

Материал и методы

Клиническим материалом послужили данные о 403 больных гистологически доказанным РШМ, оперированных в онкогинекологическом отделении НЦО МЗ РА. Кроме того, материалом для настоящей статьи послужили данные анализа отечественной и зарубежной литературы.

Результаты и обсуждение

РШМ – одна из наиболее частых злокачественных опухолей женских гениталий. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, ежегодно в мире РШМ заболевают около 500 000 женщин и около 200 000 женщин умирают от этой патологии. В США рак шейки матки является третьей наиболее часто встречающейся формой рака среди

женщин в возрасте до 39 лет. Каждую минуту у одной из женщин диагностируется предраковое поражение шейки матки, каждый час ставится диагноз РШМ и каждые 2 часа от данной патологии умирает одна женщина [9,14,16].

Выживаемость зависит от стадии заболевания, если при начальных стадиях 5-летняя выживаемость составляет 91% , то при поздних стадиях 5 лет живут лишь 16 из 100 женщин (16%) [4,15].

Лечение рака шейки матки также напрямую зависит от степени распространенности процесса. При начальных стадиях заболевания показано хирургическое лечение, с нарастанием стадии больные нуждаются в радиотерапии и при распространенных формах с метастатическим раком шейки матки и, особенно, при рецидивах заболевания показана химиотерапия.

Наиболее частыми видами операций при раке шейки матки являются [20,24]:

- Операция Вертгейма, выполняемая абдоминальным доступом;
- Операция Вертгейма, выполняемая лапароскопически;
- Трахелэктомия (у лиц репродуктивного возраста);
- Передняя и задняя тазовые экзентерации (при прорастании опухоли в смежные органы и при центральных рецидивах заболевания).

В настоящее время для лечения инвазивного РШМ начальных стадий наиболее распространенным и часто применяемым во всем мире хирургическим вмешательством является операция, известная повсеместно как «операция Вертгейма», которая в корне отличается от расширенных экстирпаций матки.

История хирургического лечения инвазивного РШМ насчитывает более 100 лет. Первые операции по поводу РШМ были выполнены в Европе во второй половине XIX века. Приоритет разработки и внедрения радикальных хирургических вмешательств при РШМ, безусловно, принадлежит австрийскому врачу-гинекологу Вертгейму (Wertheim) и датируется 1902 г. В монографии Вертгейма 1911 г. «Расширенная абдоминальная операция при раке шейки матки» описаны результаты 500 расширенных гистерэктомий.

Неоднократно предпринимались попытки классифицировать хирургические вмешательства при РШМ. Наиболее широкое распространение получила классификация, предложенная M. River et al. в 1974 г. [23]:

I тип — экстрафасциальная экстирпация матки;

II тип — модифицированная расширенная экстирпация матки (подразумевает удаление медиальной половины кардинальных и крестцово-маточных связок и тазовую лимфаденэктомию); операция производится в основном при раке эндометрия.

III тип — расширенная экстирпация матки (подразумевает удаление большей части кардинальных и крестцово-маточных связок, тазовую лимфаденэктомию);

IV тип — расширенная экстирпация матки (этот вариант операции включает пересечение верхних пузырных артерий, удаление клетчатки, окружающей мочеточники, и до трех четвертей влагалища);

V тип — комбинированная расширенная экстирпация матки (подразумевает удаление дистальных отделов мочеточников и резекцию мочевого пузыря, по сути это передняя экзентерация малого таза) [22,24].

Показания к операции Вертгейма [1,26] :

- IA и IB стадии заболевания, в некоторых случаях допустима операция во IIA и IIB стадиях;
- больные формами рака, нечувствительными к лучевой терапии;
- отсутствие технической возможности проведения лучевой терапии (дефекты развития: атрезии, аплазии влагалища, стенозы);
- психические заболевания, препятствующие проведению лучевой терапии;
- стойкие осложнения (лейкопения, цистит, ректит, кровотечение), возникающие в результате проведения сочетанной лучевой терапии у больных IB и II стадиями рака шейки матки, не позволяющими закончить лечение в оптимальном режиме;
- при рецидивах заболевания после лучевой терапии РШМ, при условии технической возможности выполнения хирургического вмешательства.

Противопоказания к операции Вертгейма [1,12,26]:

- распространение опухолевой инфильтрации до стенок таза;
- прорастание смежных органов или крупных сосудов;
- ожирение III—IV степени;
- пожилой возраст, когда наиболее целесообразно лучевое лечение;
- тяжелые формы различных экстрагенитальных заболеваний, при которых радикальная операция опасна для жизни. К ним относятся декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы, нефрозо-нефриты, тяжелые или острые заболевания легких, печени и тяжелый диабет;
- острые и подострые воспалительные процессы придатков матки и тазовой клетчатки.

Основные принципы хирургического лечения инвазивного РШМ [1,12,17]:

- яичники и маточные трубы поражаются только у 0,5% больных плоскоклеточным РШМ, поэтому аднексэктомия в детородном возрасте не улучшает результаты лечения;
- необходимо удалять влагалище до средней трети;

- удаление лимфатических узлов с окружающей клетчаткой является неотъемлемой частью операции и должно быть как можно более полным;
- операция в запланированном объеме теряет смысл при интраоперационном выявлении экстрагенитальных органных метастазов, неудалимых конгломератов метастатически измененных поясничных лимфатических узлов и опухолевых инфильтратов в параметральных пространствах с прорастанием опухоли в крупные сосуды;
- транстуморальное оперирование при РШМ недопустимо. Операция на этом этапе прекращается, и по завершении послеоперационного периода больной проводится лучевая терапия или химиолучевое лечение;
- следует избегать полной отсепаровки мочеочника от кардинальной связки у его устья, так как это увеличивает риск возникновения мочеочниковых свищей.

Расширенная абдоминальная экстирпация матки, называемая часто операцией Вертгейма, является одной из наиболее сложных в хирургии. Из всех гинекологических операций это вмешательство — самое тяжелое и травматичное для больной.

Важным этапом является отбор больных на оперативное лечение. Одной из наиболее частых ошибок при хирургическом лечении РШМ является неправильный отбор больных из-за неполноценной предоперационной диагностики и, как следствие, недооценка распространенности процесса, вследствие чего у больных раком шейки матки очень часто наблюдается изменение стадии после операции, так называемая «миграция стадий».

Причины изменения стадии в послеоперационном периоде могут быть как объективными, здесь речь в основном идет о поражении лимфоузлов: у части больных, отнесенных в группу No, после операции с последующим гистологическим исследованием установлено метастатическое поражение лимфоузлов, так и субъективными, возникшими в результате недостаточной адекватной оценки, в частности символа Т и степени инфильтрации парацервикального пространства [3].

Согласно данным последнего Ежегодного отчета FIGO о результатах лечения злокачественных опухолей женских половых органов [4,21,27], общая 5-летняя выживаемость больных РШМ, которым проведено только хирургическое лечение, составляет:

- при IA1 стадии – 98,2%,
- при IA2 стадии – 99,0%,
- при IB1 стадии – 94,8%,
- при IB2 стадии – 87,4%,
- при IIA стадии – 83,8%,

- при IB стадии – 82,1%.

Определяющим фактором прогноза у операбельных больных РШМ IB–IIA стадий является метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов.

В последнее десятилетие активно развивается органосохраняющее лечение инвазивного РШМ. Если раньше такое лечение ограничивалось лишь РШМ IA1 стадии, то сейчас его проводят и при РШМ IB стадии. Онкологически безопасной альтернативой расширенной экстирпации матки и лучевому лечению для больных РШМ, позволяющей сохранить детородную функцию у молодых больных, является расширенная трахелэктомия – хирургическое вмешательство, включающее удаление шейки матки с параметральной клетчаткой и верхней третью влагалища, двустороннюю тазовую лимфаденэктомию и наложение анастомоза между телом матки и влагалищем [5-7].

Показаниями для трахелэктомии в настоящее время считаются [6,7]:

- возраст до 40 лет, желание сохранить детородную функцию;
- отсутствие бесплодия;
- размер опухоли менее 2 см, IA–IB1 стадии (FIGO);
- отсутствие опухоли в крае резекции шейки матки, отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах.

В настоящее время расширенную трахелэктомию выполняют влагалищным (лапароскопически-ассистированная операция), абдоминальным и лапароскопическим (единичные сообщения) доступами [10,11]. Все большее место занимают операции с использованием робототехники [13,18]. По сравнению с влагалищной абдоминальная расширенная трахелэктомия обеспечивает более радикальное удаление параметриев, особенно при лигировании маточных сосудов у места их отхождения от внутренних подвздошных сосудов. Сохранение кровоснабжения матки через яичниковые сосуды позволяет обеспечить жизнеспособность матки у всех больных и менструальный цикл у 93% больных. Опыт выполнения расширенной трахелэктомии продолжает накапливаться. Уже сейчас ясно, что эта операция займет свое место среди хирургических вмешательств, выполняемых при инвазивном РШМ [6].

И в заключение хотелось бы сказать несколько слов об осложнениях во время и после хирургического лечения рака шейки матки.

Наиболее частыми интраоперационными осложнениями при выполнении расширенной гистерэктомии являются [8,25]:

- ранение мочевого пузыря (<1%);
- мочеточников (<2%);
- крупных сосудов (<2%);
- повреждение тонкой и толстой кишки (<1%), которые устраняются во время операции.

В раннем послеоперационном периоде самые грозные осложнения:

- кровотечения (1%);
- эмболия легочной артерии (<2%);
- спаечная кишечная непроходимость (1%).

Характерными отсроченными осложнениями операции Вертгейма являются:

- образование мочеточниково-вагинальных и пузырно-вагинальных свищей (1-2%),
- гипо- и атония мочевого пузыря и мочеточников (10%) с развитием восходящей инфекции (30-50%);
- образование ложных забрюшинных лимфатических кист (5-10%) [1,28].

В нашем отделении мы проанализировали частоту осложнений среди 403 больных раком шейки матки, которым была выполнена операция Вертгейма. Было установлено, что:

- частота развития мочеполовых свищей составила 0,8%;
- лимфатических кист – 5,5%;
- гипо- и атония мочевого пузыря и мочеточников – 15,8%;
- параметриты – 14,6%;
- циститы – 7,7%;
- тромбозы – 6,2%.

Наш опыт, а также опыт ряда авторов [1,19,28] показывает, что основными путями профилактики интра- и послеоперационных осложнений являются:

- тщательный гемостаз;
- наименьшая травматизация мочеточников – благодаря бережному обращению с мочеточниками и их отсепаровке на небольшом протяжении удастся резко снизить количество послеоперационных мочеточниковых свищей;
- предупреждение попадания инфекции из влагалища в брюшную полость;
- тщательная диссекция при работе с сосудами;
- отказ от перитонизации;
- мощная антибактериальная терапия в интра- и послеоперационном периодах;
- адекватное дренирование параметриев.

Хочется еще раз подчеркнуть, что операция Вертгейма тяжела не только для больной, но трудна и для хирурга. Радикальность этой операции зависит от техники ее выполнения. Многие авторы подчеркивают, что если хирург не владеет соответствующей техникой, то он сводит оперативное вмешательство к простой экстирпации матки с бесполезной при этом методе оперирования отсепаровкой и травматизацией мочеточников [1,2,19]. В заключение хочется привести знаменитое высказывание:

«Если эта операция и не всегда продлевает жизнь больным, то зато всегда укорачивает жизнь хирурга» (Wertheim) [26].

Поступила 27.12.22

Վիրաբուժական բուժման դերը արգանդի վզիկի քաղցկեղի համակցված թերապիայի մեջ

Գ.Ա.Ջիլավյան, Ամ. Գ.Ջիլավյան

Արգանդի վզիկի քաղցկեղը գինեկոլոգիական ուռուցքաբանության ամենատարածված պաթոլոգիաներից է: Այս հիվանդության բուժման հիմնական մեթոդներից մեկը վիրահատությունն է: Ամենատարածված վիրաբուժական միջամտությունը Վերտհեյմի վիրահատությունն է: Այս վիրաբուժական միջամտությունն ամենադժվարներից է ուռուցքաբանության մեջ: Վիրահատության համար կան հստակ ցուցումներ և հակացուցումներ: Բազմաթիվ հեղինակների կարծիքով Վերտհեյմի վիրահատությունից հետո հնարավոր են մի շարք բարդություններ, որոնցից խուսափելու համար անհրաժեշտ է խստորեն պահպանել մշակված առաջարկությունները:

The Role of Surgical Treatment in Combination Therapy for Cervical Cancer

G. A. Jilavyan, Am. G. Jilavyan

Cervical cancer is one of the most common pathologies in gynecological oncology. One of the main methods of treatment of this disease is surgery. The most likely surgical intervention is the Wertheim operation. Surgical intervention is one of the most common detection of oncogynecology. The presence of clear indications and contraindications for the operation. According to many authors, a number of complications are possible after Wertheim's operation, including the need to clearly formulate the developed formulations.

Литература

1. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. Л., 1989.
2. Васильковская О. В. с соавт. Осложнения после расширенных онкогинекологических операций. Современные проблемы науки и образования, 2013, 2.
3. Джилавян Ам. Г. Особенности «феномена миграции стадий» у онкогинекологических больных. Автореф. канд. дис. Ереван, 2016.
4. Макарова Е. В., Сеньчукова М. А. Влияние некоторых клинико-морфологических факторов прогноза на 5-летнюю выживаемость пациенток с I

- стадий рака шейки матки. Research'n Practical Medicine Journal. 2019, 6(4),34-44.
5. Новикова Е.Г., Антипов В.А. и др. Органосохраняющее и функционально-щающееся лечение при раке шейки матки. Вопросы онкологии, 2006, т.52, 1, с. 79-82.
 6. Новикова Е.Г. с соавт. Радикальная лапароскопическая трахелэктомия с влагалищной ассистенцией при лечении инвазивного рака шейки матки. Акушерство и гинекология, 2018.
 7. Чернышова, А.Л., Коломиец Л. А., Чернов В. И. Радикальная трахелэктомия при раке шейки матки, Сиб.отд., НИИ онкологии Томского НИМЦ. Новосибирск: СО РАН, 2020. – 147 с. -ISBN 978-5-6044349-7-0.
 8. Чупрынин В. Д., Цыганкова Л. А. Восстановление повреждений органов мочевой системы во время гинекологических операций. Новые технологии в гинекологии. М., 2003, с. 216.
 9. Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2019 global survey. Geneva: World Health Organization, 2020.
 10. Bogani G. et al. Effect of laparoscopic versus abdominal radical hysterectomy on major surgical complications in women with stage IA-IIB cervical cancer in China, 2004–2015, Gynecologic oncology, vol. 156, Issue 1, 2020, pp. 115-123.
 11. Bogani G. et al. Laparoscopic versus open abdominal management of cervical cancer: long-term results from a propensity-matched analysis J. Minim. Invasive Gynecol., vol. 21, Issue 5, September–October 2014, pp. 857-862.
 12. Bogani G. et al. Systemic therapy in cervical cancer: 30 years in review Critical Reviews in Oncology/Hematology, vol. 137, 2019, pp. 9-17.
 13. Boggess J. F., Gehrig P. A., Cantrell L., Shafer A., Ridgway M., Skinner E.N. et al. A case-control study of robot-assisted type III radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection compared with open radical hysterectomy. Am J Obstet Gynecol., 2008, 199:357.e1–357.e7.
 14. Cantrell L. A., Mendivil A., Gehrig P. A., Boggess J. F. Survival outcomes for women undergoing type III robotic radical hysterectomy for cervical cancer: a 3-year experience. Gynecol Oncol., 2010, 117:260–265.
 15. de Martel C., Georges D., Bray F., Ferlay J., Clifford G.M. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. Lancet Glob Health., 2020, 8(2):e180-e190.
 16. 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.
 17. Fujii S. et al. Precise anatomy of the vesico-uterine ligament for radical hysterectomy. Gynecol. Oncol., 2007.
 18. Geisler J. P., Orr C. J., Khurshid N., Phibbs G., Manahan K. J. Robotically assisted laparoscopic radical hysterectomy compared with open radical hysterectomy. Int J Gynecol. Cancer, 2010, 20:438–442.
 19. Marin F., Pleșca M., Bordea C.I., Voinea S.C., Burlănescu I. I., Ichim E. et al. Postoperative surgical complications of lymphadenohysterocolpctomy. J Med Life, 2014 Mar 15, 7(1): 60-66.
 20. Mota F., Vergote I., Trimbos J. B., Amant F., Siddiqui N., Del Rio A., Verheijen R., Zola P. Classification of radical hysterectomy adopted by the Gynecological Cancer Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Int J Gynecol Cancer, 2008, 18:1136–1138.

21. Papp Z., Csapó Z., Mayer A., Hupuczi P. Wertheim-operation: 5-year survival of 501 consecutive patients with cervical cancer. *Orvosi Hetilap*, 01 Mar 2006, 147(12):537-545.
22. Pikaart D. P., Holloway R.W., Ahmad S., Finkler N. J., Bigsby G. E., 4th, Ortiz B. H. et al. Clinical-pathologic and morbidity analyses of Types 2 and 3 abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *Gynecol Oncol.*, 2007, 107:205–210.
23. Piver M. S., Ghomi A. The twenty-first century role of Piver-Rutledge type III radical hysterectomy and FIGO stage IA, IB1, and IB2 cervical cancer in the era of robotic surgery: a personal perspective. *J Gynecol Oncol.*, 2010 Dec 30, 21(4): 219–224.
24. Querleu D., Morrow C. P. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol.*, 2008, 9: 297-300. doi:10.1016/S1470-2045(08)70074-3.
25. Serati M. et al. Sexual function after radical hysterectomy for early-stage cervical cancer: is there a difference between laparoscopy and laparotomy? *J. Sex. Med.*, 2009.
26. Thiery M. Ernst Wertheim (1864-1920) and the operation of Wertheim. *Gynecological Surgery*, November 2008, vol. 5, Issue 4, pp. 333-334.
27. Verleye L., Vergote I., Reed N., Ottevanger P.B. Quality assurance for radical hysterectomy for cervical cancer: the view of the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynecological Cancer Group (EORTC-GCG). *Ann Oncol.*, 2009, 20:1631-1638. doi:10.1093/annonc/mdp196.
28. Zullo M.A. et al. Vesical dysfunctions after radical hysterectomy for cervical cancer: a critical review. *Crit. Rev. Oncol. Hematolog.*, 2003.

ՀՏԴ 614.2:616-007

DOI: 10. 54503/0514-7484-2023-63. 2-86

**Կորոնար զարկերակների գնահատումը ստորին
վերջույթների զարկերակների օկլուզիոն ախտահարմամբ
պացիենտների մոտ**

Ռ.Լ. Մանվելյան , Կ. Մ. Համբարձումյան, Տ. Ս. Կոստանյան

*«ԲԵՍԹ ԼԱՅՖ» հայ-ճապոնական բժշկական կենտրոն
0052, Երևան, Ֆանարջյան փող., 55 շենք*

*Բանալի բառեր. պերիֆերիկ զարկերակների հիվանդություն, զարկերակների
օկլուզիա, սրտի իշեմիկ հիվանդություն, աթերոսկլերոզ*

Ներածություն

Պերիֆերիկ զարկերակների հիվանդությունը ստորին վերջույթների զարկերակների նեղացումը կամ խցանումն է, որի հետևանքով նվազում կամ դադարում է արյունահոսքը դեպի վերջույթներ, և զարգանում է իշեմիա: Դրա հիմնական պատճառը աթերոսկլերոզն է, ինչը բերում է անոթների պատում խոլեստերինային վահանիկների զարգացման, արդյունքում՝ լուսանցքի նեղացման: Վերջույթների բավականաչափ արյունահոսք չստանալու պատճառով կարող են առաջանալ ոտքերի ցավ քայլելիս և այլ սիմպտոմներ [4]:

Պերիֆերիկ զարկերակային ախտահարումն աշխարհում տարեկան հայտնաբերվում է 230 մլն մարդկանց մոտ, ինչը բարձրացնում է կարդիովասկուլյար հիվանդացությունը և մահացությունը:

Ավանդական սիրտ-անոթային ռիսկի ֆակտորները, ներառյալ ավելորդ քաշը, ծխելը, շաքարային դիաբետը, զգալիորեն մեծացնում են պերիֆերիկ զարկերակային հիվանդության ռիսկը:

Պերիֆերիկ զարկերակային հիվանդությունների ախտորոշման նշանակությունն աճել է վերջին տարիներին, ինչը հանգեցրել է համաճարակաբանական կարևոր նոր պատկերացումների թրոմբոզի, բորբոքման, դիսլիպիդեմիայի, միկրովասկուլյար հիվանդության հետ կապված: Պերիֆերիկ զարկերակների ախտահարումն ընդհանուր առմամբ ոչ բարենպաստ կանխատեսում ունի հիվանդացության և մահացության, կյանքի որակի նվազման առումով [5]:

Առանց անդամահատման վերջույթներին սպառնացող քրոնիկական իշեմիայի հետ կապված 5-ամյա մահացությունը գնահատվում է 55-65%, ինչը գերազանցում է բազմաթիվ չարորակ նորագոյացությունների 5-ամյա մահացությունը:

Սրտի իշեմիկ հիվանդություն

Բնորոշվում է էպիկարդիալ զարկերակներում աթերոսկլերոտիկ վահանիկների առկայությամբ, ընդ որում պաթոլոգիկ պրոցեսը կարող է լինել օբստրուկտիվ և ոչ օբստրուկտիվ: Հիվանդությունը կարող է ունենալ երկարատև ստաբիլ ընթացք, սակայն ցանկացած պահի դառնալ ոչ ստաբիլ՝ բերելով սուր աթերոթրոմբոտիկ պատահարի՝ աթերոսկլերոտիկ վահանիկի պատռումով կամ էրոզիայով:

Քրոնիկ կորոնար սինդրոմով պացիենտների մահացությունը զարգացած երկրներում վերջին տարիներին զգալիորեն նվազել է, սակայն դեռևս ներառում է >35 տ մեծ մարդկանց մահվան դեպքերի 1/3-ը: Զարգացող երկրներում շարունակում է մահացության աճը վերոնշյալ հիվանդությունից, ինչը ցույց է տալիս ամբողջ աշխարհում առաջնային կանխարգելման արդյունավետ մեթոդների ներդրման անհրաժեշտությունը, ռիսկի խմբերի բացահայտումը և հնարավոր գործոնների կանխարգելումը [2]:

Կորոնար զարկերակների հիվանդությամբ պացիենտների մոտ 42%-ը ունեն պերիֆերիկ զարկերակների հիվանդություն, որով տառապում է 200 մլն մարդ աշխարհում [1]:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտության մեջ ընդգրկված են պացիենտներ, որոնք ունեն սրտի իշեմիկ և պերիֆերիկ զարկերակների հիվանդություն: Հոսպիտալացվել են պերիֆերիկ զարկերակների հիվանդություն ախտորոշմամբ ռևասկուլյարիզացիայի նպատակով:

Հիվանդների հետազոտման ալգորիթմը ներառում է.

1. ստորին վերջույթների դուալեքս հետազոտություն,
2. պերիֆերիկ անոթների համակարգչային տոմոգրաֆիա՝ կոնտրաստավորմամբ,
3. կորոնարոգրաֆիա (անգիոգրաֆիա),
4. սրունք/բազկային ինդեքսի գնահատում (նորմայում՝ 0,8-0,9):

Հետազոտությունն ընդգրկում է 10 պացիենտ, որոնք անամնեզում ունեն սրտամկանի ինֆարկտ և կոմորբիդ հիվանդություններ:

Նախկինում տարել են աորտոկորոնար շունտավորում, կորոնար զարկերակների ստենտավորում, կամ որևէ միջամտություն չի կատարվել:

Հաշվի առնելով անամնեզը՝ պացիենտներին կատարվել է կորոնարոգրաֆիա: Վերոնշյալ պացիենտներին անոթային վիրահատությունից առաջ կորոնարոգրաֆիա իրականացնելը հիմնավորվում է նրանով, որ հնարավոր է վիրահատության ընթացքում կամ հետվիրահատական շրջանում սուր կորոնար սինդրոմի, արդյունքում սրտամկանի սուր ինֆարկտի զարգացում, ինչն իր հերթին կարող է մեծացնել մահացությունը: Կորոնարոգրաֆիայի արդյունքում որոշվել է շարունակել պահպանողական բուժումը՝ չգնալով կորոնար ռևասկուլյարիզացիայի: Վերլուծելով պացիենտների հիվանդության պատմությունը՝ նշենք, որ նրանցից 8-ը (80%) տղամարդ է, 2-ը (20%)՝ կին, 8-ը (80%)՝ >60տ, 9-ը (90%) նշում է սրտամկանի ինֆարկտ տարած: Կոմորբիդ հիվանդություններից բոլորն ունեն զարկերակային հիպերտենզիա, 5-ը (50%) ունեն 2-րդ տիպ շաքարային դիաբետ, 2-ը (20%)՝ տարած գլխուղեղի արյան շրջանառության սուր խանգարում, 2-ը (20%)՝ սրտի ռիթմի խանգարում-նախասրտերի ֆիբրիլյացիամշտական ձև: Հատուկ պետք է նշել պերիֆերիկ անոթային հիվանդության ախտորոշումը, ինչն ընդհանուր է գրեթե բոլորի մոտ, հետևաբար՝ նման է նաև վիրահատության պլանը:

Ծայրամասային զարկերակների հիվանդություն, մակերեսային ազդրային զարկերակի կրիտիկական իշեմիա ախտորոշմամբ պացիենտներին կատարվել է մակերեսային ազդրային զարկերակի բալոն դիլատացիա, որոնցից 4-ին՝ նաև ստենտավորում: Թվարկված պացիենտների հետվիրահատական շրջանն անցել է բարեհաջող, գտնվում են դինամիկ հսկողության տակ անոթային վիրաբույժների և սրտաբանների կողմից:

Արդյունքները և քննարկումը

Պացիենտների մոտ, որոնց կատարվել են կորոնարոգրաֆիա և համապատասխան կարդիոթերապիա, ստորին վերջույթների ռևասկուլյարիզացիայի ընթացքում և հետվիրահատական շրջանում չի զարգացել սուր կորոնար համախտանիշ:

Պերիֆերիկ զարկերակների ախտահարմամբ պացիենտների ռևասկուլյարիզացիան թույլ է տվել պահպանել վերջույթը, բարելավել պացիենտների կյանքի որակը և բերել ստորին վերջույթների իշեմիայի կոմպենսացման կամ բարելավման:

Պերիֆերիկ զարկերակային հիվանդություններն ուղեկցվում են կյանքի որակի անկումով և բարձր մահացությամբ: Ստորին վեր-

ջութների քրոնիկ սպառնացող իշեմիայի դեպքերի 25%-ն ուղեկցվում են մահացությամբ, 30%-ը՝ ամպուտացիայով և միայն մնացած 45%-ի ելքն է բարեհաջող [3]:

Համաձայն միջազգային տվյալների՝ սրտի իշեմիկ հիվանդությամբ պացիենտների բուժումը պետք է նշանակել հաշվի առնելով նաև պերիֆերիկ անոթային հիվանդության առկայությունը կամ բացակայությունը:

Ընդ որում բուժման առանցքը կազմող անտիագրեգանտ և ստատինային թերապիան պետք է լինի լիարժեք և առանց ընդհատման՝ ենթարկվելով մշտադիտարկման:

Ընդունված է 09.02.23

Оценка коронарных сосудов у пациентов с окклюзионными поражениями нижних конечностей

Р.Л.Манвелян, К.М. Амбарцумян, Т.С. Костанян

Около 42% пациентов с ишемической болезнью сердца страдают заболеваниями периферических артерий, последние наблюдаются у 200 миллионов человек во всем мире.

10 пациентов, включенных в исследование, имеют вышеуказанные заболевания. Пациенты госпитализированы для реваскуляризации периферических артерий. Им выполняли коронароангиографию для оценки необходимости реваскуляризации коронарных артерий.

Было принято решение продолжить кардиотерапию вместо коронарной реваскуляризации. При реваскуляризации периферических артерий и в послеоперационном периоде у пациентов не развился острый коронарный синдром. В результате реваскуляризации нижние конечности сохранены.

Evaluation of Coronary Arteries on Patients with Lower Extremity Arterial Occlusive Disease

R. L. Manvelyan, K. M. Hambardzumyan, T. S. Kostanyan

About 42% of patients with coronary artery disease suffer from peripheral arterial disease, the latter being observed in 200 million people worldwide.

Ten patients included in the study have the above diseases. The patients were hospitalized for revascularisation of peripheral arteries. They underwent coronary angiography to evaluate the need for revascularisation of the coronary arteries. The decision was made to continue cardiotherapy instead of coronary revascularization.

During peripheral arterial revascularisation and in the postoperative period, the patients did not develop acute coronary syndrome. As a result of revascularization, the lower extremities were preserved.

Գրականություն

1. American College of Cardiology
Gerhard-Herman MD., Gornik HL., Barrett C., Barshes NR., Corriere MA., Drachman DE., Fleisher LA., Fowkes FG., Hamburg NM., Kinlay S., et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*, 2017.
2. *Hamm CW., Bassand JP., Agewall S., Bax J., Boersma E., Bueno H., Caso P., Dudek D., Gielen S., Huber K., Ohman M., Petrie MC., Sonntag F., Uva MS., Storey RF., Wijns W., Zahger D., Bax et al.* <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Chronic-Coronary-Syndromes>.
3. European Society for Vascular Surgery [https://www.ejves.com/article/S1078-5884\(19\)30380-6/fulltext](https://www.ejves.com/article/S1078-5884(19)30380-6/fulltext) Managment of chronic limb threatening ischemia.
4. https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/peripheral-artery-disease/symptoms-causes/syc-20350557?fbclid=IwAR1sufJCTowyz3mNiKQ8wqcNNII0BaSoGDtEkbP_R1Yy6aHX6 Peripheral artery disease (PAD).
5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/coreutils/nwds/img/logos/AgencyLogo.svg> Pubmed- Epidemiology of Peripheral Artery Disease and Polyvascular Disease.

УДК 616.441-07-089

DOI: 10. 54503/0514-7484-2023-63. 2-91

Применение метода интраоперационного нейромониторинга при хирургии щитовидной железы (наш первый опыт)

**А.М. Варжапетян^{2,4}, Р.Н. Месропян¹, Д.И. Петросян^{2,4},
Л.А. Варжапетян³**

ЕГМУ им. Мхитара Гераци, ¹кафедра хирургии N 1

²кафедра общей хирургии

³ЕГМУ им. Мхитара Гераци, студентка

0025, Ереван, ул. Корюна, 2

⁴Медицинский центр «Астхик»

0032, Ереван, ул. Д. Варужана, 28/1

Ключевые слова: интраоперационный нейромониторинг, парез гортани, тиреоидэктомия, возвратный гортанный нерв, щитовидная железа

Введение

Паралич возвратного гортанного нерва (ВГН) является одним из наиболее часто встречающихся и опасных осложнений в хирургии щитовидной железы [3,7,11,12]. В 1938 году Lahey впервые предложил рутинную идентификацию ВГН во время операции на щитовидной железе, которая, как было показано, снижает частоту послеоперационных парезов гортани [13]. В последующем данный тезис был подтвержден рядом проспективных исследований, которые предложили применение интраоперационного нейромониторинга (ИОНМ) ВГН как «золотой стандарт» безопасной хирургии щитовидной железы [9, 21]. Тем не менее паралич ВГН сохраняется как одно из самых серьезных осложнений хирургии щитовидной железы [1]. Сообщается, что частота повреждения нервов достигает 20% и больше, особенно в группе пациентов, оперированных по поводу рака щитовидной железы и болезни Грейвса, при повторных операциях, медиастинальном зобе и при недостаточном опыте хирурга [23]. Паралич гортани проявляется различной степени ухудшением голоса и внешнего дыхания, влияет на качество жизни пациента, может привести к снижению или утрате трудоспособности, часто бывает причиной судебных разбирательств [14]. ИОНМ используется как обязательный протокол в ряде стран Европы и в США [6, 15]. Однако, по результатам ряда клинических исследований, статистически достоверной разницы в группах с применением ИОНМ и без его применения не обнаружено. Сама

процедура ИОНМ требует дополнительного времени и повышает стоимость операции примерно на 5-7% , поэтому целесообразность обязательного его включения в протокол операции некоторыми авторами оспаривается [17, 20].

В данной работе проанализирован первый опыт применения ИОНМ в Армении, оценена его эффективность для предупреждения послеоперационного пареза гортани.

Материал и методы

Нами произведен ретроспективный анализ результатов 656 тиреоидэктомий по поводу первичного рака щитовидной железы, произведенных одним и тем же хирургом с 2018 по 2021 гг. Все больные были распределены на две исследуемые группы. Операции первой (основной) группы производились под ИОНМ, при тиреоидэктомиях второй (контрольной) группы удаление щитовидной железы производилось под визуальным контролем ВГН. Предоперационная диагностика основывалась на данных УЗИ, тонкоигольной аспирационной биопсии и измерения сывороточного кальцитонина. 476 пациентов были подвергнуты тотальной тиреоидэктомии, 169 – тотальной тиреоидэктомии с лимфодиссекцией VI уровня, а 11 перенесли завершающую тиреоидэктомию. 520 пациентов были женского пола, а 136 – мужского. Средний возраст составлял 51 год (от 15 до 87 лет). Всем пациентам производилась предоперационная и послеоперационная ларингоскопия. Операции выполнялись со стандартным разрезом Кохера. Интраоперационно в обязательном порядке идентифицировался и визуализировался ВГН. Интраоперационный нейромониторинг проведен у 357 пациентов. Все пациенты подверглись общей интубационной анестезии. Применялась специальная интубационная трубка компании «Иномед» с внедренным в него электродом, принимающим сигнал с голосовых связок, к которому он плотно прилегал. После настройки нейромонитора (Иномед C2) регулярно в течение операции проверялся сигнал с ларингеального нерва с применением поискового моно- и биполярного электродов. Информация нейромиографии фиксировалась в базе данных нейромонитора на этапах до удаления доли щитовидной железы и после тиреоидэктомии.

357 пациентов первой группы, которым производился ИОНМ, по характеру выполненных операций распределены следующим образом: 255 (71,42%) тиреоидэктомий, 4 (1,12%) завершающих тиреоидэктомий и 98 (27,45%) тотальных тиреоидэктомий в сочетании с лимфодиссекцией VI уровня.

Из 299 пациентов контрольной группы, у которых не применялся нейромониторинг, 221 (73,91%) произведена тиреоидэктомия, 7 (2,34%)

завершающая тиреоидэктомия и 71(23,74%) тотальная тиреоидэктомия в сочетании с лимфодиссекцией VI уровня (табл. 1).

Таблица 1

Тип операции	Пациенты первой группы	Пациенты второй группы
Тиреоидэктомия	255(71,42%)	221 (73,91%)
Завершающая тиреоидэктомия	4 (1,12%)	7 (2,34%)
Тиреоидэктомия с лимфодиссекцией VI уровня	98 (27,45%)	71(23,74%)
Всего	357	299

Группы были сопоставимы по возрасту, полу пациентов, диагнозу и типу операции. Парез гортани нами расценивался как «транзиторный» при восстановлении подвижности голосовых связок в течение первых 12 месяцев.

Параметры были проанализированы с использованием критерия Хи-квадрат. Показатель p менее 0,01 считался значимым.

Результаты и обсуждение

Дифференцированная карцинома, как окончательный диагноз, установлен у 626 пациентов, что составило 95,4% (512 папиллярный и 114 фолликулярный рак). Медуллярный рак определен в 30 случаях (4,6%).

Ипсилатеральное метастазирование в лимфатических узлах было обнаружено у 64 пациентов (макрометастазы в 7,62%, микрометастазы в 2,13%). Метастазы с двух сторон центрального компартмента наблюдались у 64 больных (9,75%).

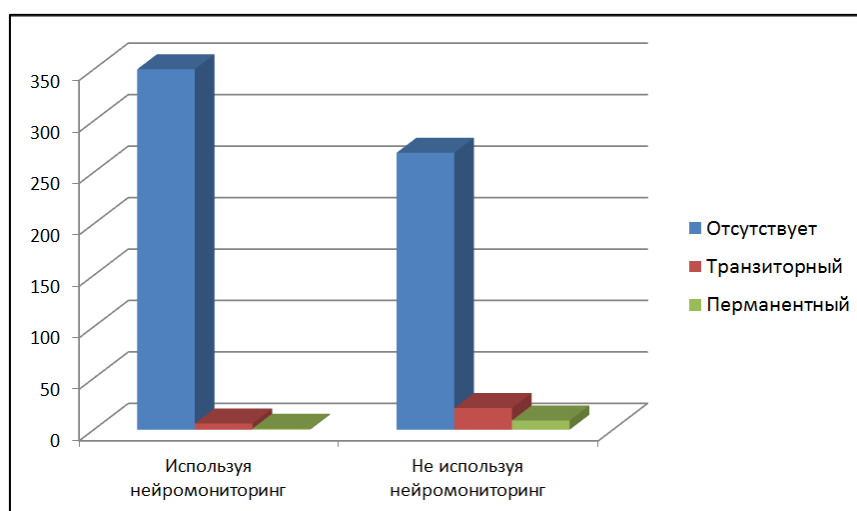
Среднее послеоперационное пребывание в стационаре составило 1,5 дня в обеих группах. Полное динамическое наблюдение в течение одного года было выполнено для всех пациентов, смертность составила 0%.

В первой группе парез возвратного гортанного нерва наблюдался у 7 пациентов (1,96%), при этом нарушение было преходящее в 6 случаях (1,68%), а постоянный парез определен у одного пациента (0,28%). Двусторонний паралич гортани ни в одном случае не наблюдался, но в 3 из 7 описанных случаев из-за потери сигнала при ИОНМ, тиреоидэктомия произведена в два этапа.

Во второй группе нарушения функции возвратного гортанного нерва наблюдались у 30 пациентов (10,03 %), у 21 (7,02 %) из которых парез был преходящим, а у 9 (3,01 %) постоянным. Двусторонний паралич наблюдался в 4 из 30 случаев (1,34%) (табл. 2, рисунок).

Таблица 2

Метод контроля ВГН	Пациенты	Парез гортани отсутствует	Парез гортани транзиторный	Парез гортани перманентный
Используя нейромониторинг	357	350	6	1
Визуальный контроль	299	269	21	9
Всего	656	619	27	10



Рисунок

По результатам статистического анализа применение ИОНМ достоверно снижает риск развития пареза ВГН (табл. 3).

Таблица 3

Факторный признак	Результативный признак			Сумма
	отсутствие пареза	транзиторный парез	перманентный парез	
Операции с ИОНМ	350	6	1	357
Операции без ИОНМ	269	21	9	299
Всего	619	27	10	656

Примечание. Число степеней свободы равно 2; значение критерия χ^2 составляет 20,364; критическое значение χ^2 при уровне значимости $p=0,01$ составляет 9,21. Связь между факторным и результативным признаками статистически значима при уровне значимости $p<0,01$; уровень значимости $p<0,001$

Многими исследованиями показано, что прецизионная хирургия щитовидной железы, обязательная идентификация возвратного гортанного нерва и его визуальный контроль во время операции резко снижают риск развития послеоперационного пареза гортани. Конечно же важное значение имеют опыт и специализация оперирующего хирурга [8, 18, 19].

Однако идентификация гортанных нервов часто бывает затруднена при повторных операциях, при раке щитовидной железы, болезни Грейвса, загрудинном расположении щитовидной железы, тиреоидите, наличии нестандартных вариантов анатомического расположения нерва и в случаях операций после лучевой терапии.

Использование ИОНМ в последнее время получает все более широкое распространение в хирургии щитовидной железы. Например, в США примерно 40%, а в Германии почти 90% операций на щитовидной железе производятся с применением данной методики. Тем не менее эффективность ИОНМ рядом авторов ставится под сомнение [5, 16].

Так, Chan et al. в крупном одноцентровом исследовании показали, что нейромониторинг не дает никакой статистически достоверной пользы в снижении риска повреждения нерва по сравнению с рутинной его идентификацией, причем это касается как временного, так и постоянного пареза гортани [10]. К такому же выводу пришли Dralle et al. [12], правда, определив, что неспособность визуально идентифицировать нерв была связана с более высоким уровнем травматизма, и отметив, что частота повреждения нерва также была выше для клиники хирургов с небольшим объемом тиреоидэктомий. Последний факт был также подтвержден рядом других исследователей [3, 19, 20].

С другой стороны, крупное нерандомизированное многоцентровое исследование, проведенное в Германии, в котором приняли участие более 16 000 пациентов, показало, что ИОНМ может помочь снизить риск травмы нерва [22]. Данный факт подтвержден и другими исследованиями, причем статистически достоверная разница найдена как в отношении постоянного, так и транзиторного пареза гортани [2, 16]. В исследовании Barczynski et al. показано, что использование ИОНМ позволило снизить риск повреждения ларингеального нерва на 3,7%: снижение на 3% риска временного и снижение на 0,7% риска постоянного пареза. Улучшение этих результатов сопровождалось также значительным повышением радикальности удаления ткани щитовидной железы в группе с ИОНМ, по оценке данных процента поглощения I^{131} в послеоперационном периоде [4].

В нашем исследовании показатели послеоперационного пареза возвратного гортанного нерва у пациентов, оперированных по поводу рака щитовидной железы, существенно отличались и были в значительной степени низкими в группе с применением ИОНМ. Частота транзиторного и постоянного параличей возвратного гортанного нерва составила 1,68% и 0,28% в первой группе (с ИОНМ), а во второй группе (интраопера-

ционный визуальный контроль нерва) –7,02% и 3,01 % соответственно. По нашему мнению, ИОНМ значительно помогает при идентификации нерва, особенно в таких сложных ситуациях, как повторная хирургия, операция по поводу рака с лимфодиссекциями, загрудинном расположении больших узлов. И мы считаем, что ИОНМ должен применяться рутинно, так как технически трудные ситуации не всегда предсказуемы до операции. К этому добавим тот факт, что, применяя ИОНМ, мы гарантированно избегаем двустороннего паралича гортани с возможным острым нарушением внешнего дыхания, что может угрожать жизни пациента. Так в нашем исследовании в 3 случаях потери сигнала в группе с ИОНМ, удаление второй доли отложена и тиреоидэктомия произведена в два этапа, что позволило избежать вышеотмеченного осложнения. Также отметим, что применение ИОНМ повышает комфорт и снижает стресс для оперирующего хирурга, а документированные данные нейромониторинга могут помочь при судебных разбирательствах.

Таким образом, применение ИОНМ при хирургии щитовидной железы делает операцию безопасной, эффективной и надежной, значительно снижает риск травмы ВГН, особенно в сложных случаях, может изменить оперативную стратегию, чтобы предотвратить риск двустороннего повреждения в случае потери сигнала с одной стороны при ИОНМ.

Поступила 02.02.23

Ներվիրահատական նեյրոմոնիթորինգի մեթոդի կիրառումը վահանաձև գեղձի վիրաբուժության մեջ (մեր առաջին փորձը)

**Ա.Մ. Վարժապետյան, Ռ.Ն. Մեսրոպյան, Դ.Ի. Պետրոսյան,
Լ.Ա. Վարժապետյան**

Հետազոտության նպատակն է գնահատել թիրեոիդեկտոմիաների ժամանակ հետադարձ կոկորդային նյարդերի նեյրոմոնիթորինգի դերը և ազդեցությունը բուժման արդյունքներում:

Կատարվել է 2018-2021 թթ. ընթացքում թիրեոիդեկտոմիայի ենթարկված 656 հիվանդների բուժման արդյունքների ռետրոսպեկտիվ վերլուծություն: Հիվանդները բաժանվել են 2 համարժեք խմբի: 357 հիվանդի վիրահատության ընթացքում (առաջին խումբ) իրականացվել է հետադարձ կոկորդային նյարդերի նեյրոմոնիթորինգ, ստուգիչ երկրորդ խմբում (299 հիվանդ) նեյրոմոնիթորինգ չի իրականացվել: Առաջին խմբում հետադարձ կոկորդային նյարդի վնասում արձանագրվել է 7 դեպքերում (6-ի մոտ անցողիկ պարեզ (1,68%), 1-ի մոտ՝ կայուն պարալիչ (0,28%), երկրորդ խմբում հետադարձ կոկորդային նյարդի վնասում արձանագրվել է 30 դեպքերում (21-ի մոտ՝ անցողիկ պարեզ (7,02%), 9-ի մոտ՝ կայուն պարալիչ (3,01 %): Բուժման արդյունքների համեմատական վերլուծությունը Քի-квадрат կրիտերիայի

կիրառմամբ թույլ է տալիս եզրակացնել, որ թիրեոիդէկտոմիաների ժամանակ հետադարձ կոկորդային նյարդերի նեյրոմոնիթորինգի կիրառումը վիճակագրորեն հավաստի ($p < 0.001$) նվազեցնում է նշված նյարդի վնասման և հետվիրահատական պարեզների/պարալիչների առաջացման հավանականությունը:

Application of the Method of Intraoperative Neuromonitoring in Surgery of the Thyroid Gland (Our First Experience)

**A. M. Varzhapetyan, R. N. Mesropyan, D. I. Petrosyan,
L. A. Varzhapetyan**

The purpose of the study is to assess the role of neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerves during thyroidectomy and its effect on the treatment results.

A retrospective analysis of the treatment results of 656 patients, who underwent thyroidectomy during 2018-2021, was carried out. The patients were divided into 2 equal groups. Intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerves was performed in 357 patients (first group), neuromonitoring was not performed in the second control group (299 patients). In the first group, recurrent laryngeal nerve damage was recorded in 7 cases (transient paresis in 6 cases (1,68%), permanent paralysis in one case (0,28%)), in the second group, recurrent laryngeal nerve damage was recorded in 30 cases (transient paresis in 21 cases (7,02%), permanent paralysis in 9 cases (3,01 %)). The comparative analysis of the treatment results using the Xi-square criteria allows us to conclude that the use of neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerves during thyroidectomies statistically reliably ($p < 0,001$) reduces the probability of damage and the occurrence of postoperative paresis/paralysis to the above mentioned nerve.

Литература

1. Alesina P. F., Hinrichs J., Meier B., Cho E. Y., Bolli M., Walz M. K., Intraoperative neuromonitoring for surgical training in thyroid surgery: its routine use allows a safe operation instead of lack of experienced mentoring, *World J. Surg.*, 38 (2014) 592-598.
2. Atallah I., Dupret A., Carpentier A. S., Weingertner A. S., Volkmar P. P., Rodier J. F., Role of intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve in high-risk thyroid surgery, *J. Otolaryngol. Head. Neck Surg.*, 38 (2009) 613-618.
3. Barczynski M., Konturek A., Cichon S. Randomized clinical trial of visualization versus neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves during thyroidectomy, *Br. J. Surg.*, 96 (2009) 240-246.
4. Barczynski M., Konturek A., Stopa M., Hubalewska-Dydejczyk A., Richter P., Nowak W. Clinical value of intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerves in improving outcomes of surgery for well-differentiated thyroid cancer, *Pol. Przegl Chir.*, 83 (2011) 196-203.
5. Calo P. G., Tatti A., Farris S., Piga G., Mallocci A., Nicolosi A. Il gozzocervicome-diastrinico: nostrasperienza, *Ann. Ital. Chir.*, 76 (2005) 331-335.
6. Cernea C.R., Branda L.G. Brand ~ o, J. ~ao, Neuromonitoring in thyroid surgery, *Curr. Opin. Otolaryngol. Head. Neck Surg.*, 20 (2012) 125-129.

7. Chiang F. Y., Lee K. W., Chen H. C. et al. Standardization of intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerve in thyroid operation, *World J.Surg.*, 34 (2010) 223-229.
8. Chiang F. Y., Lu I. C., Kuo W. R., Lee K. W., Chang N. C., Wu C. W. The mechanism of recurrent laryngeal nerve injury during thyroid surgery - the application of intraoperative neuromonitoring, *Surgery*, 143 (2008) 743-749.
9. Chiang F. Y., Lu I. C., Chen H. C. et al. Intraoperative neuromonitoring for early localization and identification of recurrent laryngeal nerve during thyroid surgery, *Kaohsiung J. Med. Sci.*, 26 (2010) 633-639.
10. Chan W. F., Lang B. H., Lo C.Y. The role of intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerve during thyroidectomy: a comparative study on 1000 nerves at risk, *Surgery*, 140 (2006) 866-872.
11. Dralle H., Sekulla C., Haerting J. et al. Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery, *Surgery*, 136 (2004) 1310-1322.
12. Dralle H., Sekulla C., Lorenz K., Brauckhoff M., Machens, the German IONM Study Group, Intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery, *World J. Surg.*, 32 (2008) 1358-1366.
13. Dionigi G., Chiang F. Y., Dralle H. et al. Safety of neural monitoring in thyroid surgery, *Int. J. Surg.*, 11 (S1) (2013) S120-S126.
14. Higgins T. S., Gupta R., Ketcham A. S., Sataloff R. T., Wadsworth J. T., Sinacori J. T. Recurrent laryngeal nerve monitoring versus identification alone on postthyroidectomy true vocal fold palsy: a meta-analysis, *Laryngoscope*, 121(2011) 1009-1017.
15. Ho Y., Carr M. M., Goldenberg D. Trends in intraoperative neural monitoring for thyroid and parathyroid surgery amongst otolaryngologists and general surgeons, *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 270 (2013) 2525-2530.
16. Loch-Wilkinson T. J., Stalberg P. L., Sidhu S. B., Sywak M. S., Wilkinson J. F., Delbridge L. W. Nerve stimulation in thyroid surgery: is it really useful? *ANZ J. Surg.*, 77 (2007) 377-380.
17. Sanabria A., Silver C. E., Suarez C. et al. Neuromonitoring of the laryngeal nerves in thyroid surgery: a critical appraisal of the literature, *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 270 (2013) 2383-2395.
18. Sanabria A., Ramirez A., Kowalski L. P. et al. Neuromonitoring in thyroidectomy: a meta-analysis of effectiveness from randomized controlled trials, *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 270 (2013) 2175-2189.
19. Sari S., Erbil Y., Sümer A., et al. Evaluation of recurrent laryngeal nervemonitoring in thyroid surgery, *Int. J. Surg.*, 8 (2010) 474-478.
20. Shindo M., Chheda N. N. Incidence of vocal cord paralysis with and without recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroidectomy, *Arch. Otolaryngol. Head. Neck Surg.*, 133 (2007) 481-485.
21. Sturgeon C., Sturgeon T., Angelos P. Neuromonitoring in thyroid surgery: Attitudes, Usage patterns, and Predictors of Use Among endocrine surgeons, *World J. Surg.*, 33 (2009) 417-425.
22. Thomusch O., Sekulla C., Machens A., Neumann H. J., Timmerman W., Dralle H. Validity of intra-operative neuromonitoring signals in thyroid surgery, *Langenbecks Arch. Surg.*, 389 (2004) 499-503.
23. Zheng S., Xu Z., Wei Y., Zeng M., He J. Effect of intraoperative neuromonitoring on recurrent laryngeal nerve palsy rates after thyroid surgery - a meta-analysis, *J. Formos. Med. Assoc.*, 112 (2013) 463-472.

COVID-19-ի ազդեցությունն ուսանողների սիրտ-անոթային համակարգի հարմարվողական հնարավորությունների վրա

Է.Ս.Գևորգյան, Կ.Վ. Բաղդասարյան

*ԵՊՀ, կենսաբանության ֆակուլտետ, Տ.Մուշեղյանի անվան մարզու և
կենդանիների ֆիզիոլոգիայի ամբիոն
0025, Երևան, Ա.Մանուկյան փ., 1*

Բանալի բառեր. զարկերակային ճնշում, թագավարակ, հեծանվավազ-
քաչափական ծանրաբեռնվածություն, սրտի կծկումների
հաճախություն, արյան շրջանառության ինքնակարգա-
վորման տիպ

Վերջին տարիներին բժշկականաբանական հետազոտություն-
ների շրջանում զգալի հետաքրքրություն է դիտվում սովորողների
առողջական վիճակի, հոգեմարմնական խանգարումների ձևավորման
և կանխարգելման խնդիրներին վերաբերող հարցերի հանդեպ: Այն
պայմանավորված է բարձրագույն կրթության բարեփոխումների ներ-
կա փուլում ուսանողների օրգանիզմի գործառական վիճակի վրա
բացասական ազդեցություն ունեցող սթրեսաձին գործոնների քանակի
անընդհատ աճով [3,4], որոնք էլ ավելի են շատանում COVID-19-ի
համավարակի պայմաններում:

Բազմաթիվ հետազոտությունների արդյունքները վկայում են, որ
թագավարակն առավել վտանգավոր է տարեց և քրոնիկ հիվանդու-
թյուններ ունեցող մարդկանց համար: Երիտասարդներն այն տանում
են ասիմպտոմ կամ ընդհանրապես չեն վարակվում: Սակայն վերջին
երկու տարվա համաճարակը ցույց տվեց այդ պնդման սահմանափակ
լինելը: Հետքովիդային շրջանում նույնիսկ երիտասարդների մոտ
COVID- 19-ը կարող է առաջացնել ոչ միայն թոքաբորբ, շնչառական
պրոբլեմներ, հոտի և համի կորուստ, այլ նաև շաքարային դիաբետ,
երիկամային հիվանդություններ, առիթմիաներ, սրտի ռիթմի այլ խան-
գարումներ՝ սինուսային տախիկարդիա, փորոքային և վերփորոքային
էքստրասիստոլաներ, նախասրտերի ֆիբրիլյացիա, վերփորոքային
պարոքսիզմալ տախիկարդիա, թրոմբոէմբոլիաներ և այլն: Բազմաթիվ

կլինիկական տվյալները հաստատում են, որ COVID-19-ը կարող է առաջացնել ինչպես սրտի առաջնային հիվանդություն, այնպես էլ խորացնել արդեն գոյություն ունեցող սիրտ-անոթային հիվանդությունները: Ընդ որում այդ հիվանդություններն այն անձանց մոտ են առավել արտահայտված եղել, որոնց մոտ թագավարակն ընթացել է ասիմպտոմ և դրսևորվել COVID-19-ից 6-12 ամիս հետո [6,10,13]:

Ըստ Ե.Կ. Ստոկեսի և համահեղինակների՝ սիրտ-անոթային հիվանդությունները կարծես թե չեն մեծացնում COVID-19-ով վարակվելու վտանգը, սակայն այն ավելի ծանր են դարձնում: 6 անգամ մեծացնում են հոսպիտալացման վտանգը, 12 անգամ մեծացնում են COVID-19-ից մահացության ռիսկը: Դա դիտվում է COVID-19-ով հոսպիտալացված յուրաքանչյուր երրորդ հիվանդի մոտ և այս հիվանդության ամենատարածված համակցված ախտաբանությունն է [11]: Ըստ Վ.Ն. Լարինայի և համահեղինակների՝ ARIC (atherosclerosis risk in communities studi) հեռանկարային խմբային դիտարկումը ցույց է տվել, որ բոլոր պացիենտներն ունեցել են սրտի իշեմիկ հիվանդության և գլխուղեղի կաթվածի զարգացման բարձր հավանականություն [5]: Ինֆեկցիոն գործընթացից 90 օր անց դիտարկվել են սրտի իշեմիկ հիվանդությամբ 1312 պացիենտ, իսկ ուղեղի կաթվածով՝ 712, որոնք նախկին մեկից երկու տարիների ընթացքում ունեցել են ինֆեկցիոն վարակ: Սրտի իշեմիկ հիվանդություն ունեցող 1312 պացիենտներից 119-ը (9,1%) ունեցել են հիվանդանոցային վարակ, իսկ 366-ը (27,9%)՝ ամբուլատոր պայմաններում զարգացած: Ընդ որում հիվանդանոցային վարակը սիրտ-անոթային երևույթների ավելի հզոր խթան էր, քան ամբուլատորը ($p < 0,05$): Մեծ հետաքրքրություն են առաջացնում այն ախտաֆիզիոլոգիական փոփոխությունները, որոնք դիտվում են սիրտ-անոթային համակարգում և պայմանավորված են թագավարակի ազդեցությամբ:

Մինչ օրս COVID-19-ով հիվանդների դիախեռձման նմուշների սրտամկանի հիստոլոգիաների մեծ մասը բացահայտում է միոպաթիայի միայն ընդհանուր նշաններ, ինչպիսիք են այտուցը, երբեմն-երբեմն մոնոնուկլեար ինֆիլտրատները և մեղմ հիպերտրոֆիան: Թեև COVID-19-ով մարդկանց 30-ից 50%-ը ցույց է տալիս սրտի դիսֆունկցիայի կլինիկական նշաններ, սրտում COVID-19-ի հիստոլոգիական ապացույցները մնում են անորոշ [9]: COVID-19-ից հետո սիրտ-անոթային համակարգը վերականգնելու համար, հատուկ դեղամիջոցներ ընդունելուց բացի, բժշկների կողմից հիվանդին խորհուրդ է տրվում առողջ, վիտամիններով հարուստ սննդակարգ, ֆիզիոթերապիա: Ֆիզիկական գործունեության որոշ տեսակների հակացուցումների բացակայության դեպքում պացիենտը պետք է հնարավորինս շատ

շարժվի: Ընդհակառակը, շատ վնասակար է նստակյաց ու պառկած ապրելակերպը: Նույնիսկ 10 րոպե տևողությամբ ամենօրյա առավոտյան վարժությունները կօգնեն ամրացնել սրտամկանը և արյունատար անոթները, բարելավել արյան շրջանառությունը և օրգաններն ապահովել սննդաբար նյութերով և թթվածնով: Վերականգնողական բժշկության տվյալներով անհրաժեշտ ակտիվության բացակայության դեպքում օրգանիզմում դիտվում են զգայական համակարգերի գործառույթների բացասական վերափոխումներ [3,4,8]: Արտաքին միջավայրի բազմաթիվ գործոնների, այդ թվում նաև ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության նկատմամբ հարմարվողականության գործընթացները բնութագրվում են արյան շրջանառության համակարգի ցուցանիշներով, որոնք կարող են դիտվել որպես ամբողջական օրգանիզմի հարմարվողական ռեակցիաների չափանիշ:

Ուստի ներկայացվող աշխատանքի նպատակն է եղել ուսումնասիրել հետազոտությունից 6-12 ամիս առաջ բազմաթիվ կլինիկական ախտանիշներով SARS-CoV-2 տարած ուսանողների կարդիոհեմոդինամիկ ցուցանիշների փոփոխությունները բնականոն պայմաններում և կարճատև հեծանվավազքաչափային ծանրաբեռնվածությունից անմիջապես հետո:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտվել են ԵՊՀ-ի կենսաբանական ֆակուլտետի 24 ուսանողուհիներ, որոնցից 10-ը չեն վարակվել COVID-19-ով (ստուգիչ խումբ), 24-ը հետազոտությունից առաջ՝ 6-12 ամիսների ընթացքում, հիվանդացել են թագավարակով (փորձնական խումբ): Հետազոտություններն իրականացվել են 2 փուլով.

1. մինչև ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունը (ֆիզիոլոգիական նորմա), 2. «Proteus Pes 3320» մակնիշի հեծանվավազքաչափի վրա, հինգրոպեանոց ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից անմիջապես հետո: Գնահատվել և հաշվարկվել են կարդիոհեմոդինամիկայի հետևյալ ցուցանիշները [1]՝ սրտի կծկումների հաճախությունը (ՄԿՀ), սիստոլային զարկերակային ճնշումը (ՍԶՃ), դիաստոլային զարկերակային ճնշումը՝ (ԴԶՃ), անոթազարկային ճնշումը՝ ԱԶՃ=ՍԶՃ-ԴԶՃ, միջին դինամիկական ճնշումը՝ ՄԴՃ=ԴԶՃ+0.43(ՍԶՃ-ԴԶՃ), արյան սիստոլային ծավալը՝ ԱՄԾ=90,97+0,54 · ԱԶՃ-0,54 · ԴԶՃ-0,61·S, որտեղ S-ն փորձարկվողի տարիքն է, արյան թոպեական ծավալը՝ ԱԴԾ=ԱՄԾ·ՄԿՀ:

ՄԿՀ-ի և զարկերակային ճնշման հիմնական ցուցանիշների (ՍԶՃ և ԴԶՃ) չափումները կատարվել են BALANSE KH 8097 տեսակի

ավտոմատիկ ճնշաչափով: Ուսանողների գործառնական հնարավորությունների մակարդակը գնահատելու նպատակով հաշվարկային եղանակով որոշվել են նաև հետևյալ գործակիցները՝ դիմացկունության ցուցիչը՝ $\Gamma_3=10 \cdot U_{\text{ԿՀ}}/U_{\text{ԶՃ}}$, արյան շրջանառության հարմարվողականության ցուցիչը՝ $\Delta_3=0,011 \cdot U_{\text{ԿՀ}}+0,014 \cdot U_{\text{ԶՃ}}+0,008 \cdot \Gamma_{\text{ԶՃ}}+0,0014 \cdot$ տարիք $+0,009 \cdot \text{քաշ}-0,009 \cdot \text{հասակ}-0,27$, արյան շրջանառության ինքնակարգավորման տիպը՝ $ԱՇԻՏ=\Gamma_{\text{ԶՃ}}/U_{\text{ԿՀ}} \cdot 100$, ծայրամասային անոթների ընդհանուր դիմադրությունը՝ $\text{ԾԱԸԴ}=\text{ՄԴՃ} \cdot 1330 \cdot 60/U_{\text{ԱԴԾ}}$, միոկարդի արդյունավետության ցուցիչը՝ $\text{ՄԱՅ} = \text{ՄԱԱՑ}/\text{ՄԼՑ}$:

Արյան շրջանառության հարմարվողականության ցուցիչի (Δ_3) մեծությունը՝ մինչև 2,1 միավոր, վկայում է օրգանիզմի գործառնական լավ հնարավորությունների և հարմարվողականության բավարարվիչակի, 2,11-ից մինչև 3,2 գործառնական լարվածության, 3,2-ից բարձր՝ հարմարվողականության խախտման մասին:

Առողջ բնակչության օրգանիզմի փոխհատուցողահարմարվողական ռեակցիաների բնութագրերն արտացոլող տեղեկատվական ինտեգրալ ցուցանիշներից մեկը ԱՇԻՏ-ն է: Կենտրոնական հեմոդինամիկայի բաղադրիչների հարաբերակցության վերլուծությունը ցույց է տվել, որ մարդիկ սովորաբար ունենում են արյան շրջանառության ինքնակարգավորման երեք տեսակ՝ սրտային, անոթային և սիրտ-անոթային: ԱՇԻՏ մեծության տատանումը 90-110-ի սահմաններում վկայում է արյան շրջանառության ինքնակարգավորման սիրտ-անոթային տիպի, 110-ից բարձր՝ անոթային տիպի, 90-ից ցածր՝ սրտային տիպի գերակշռման մասին [2]: ԱՇԻՏ - ի որոշումը հնարավորություն է տալիս գնահատելու սիրտ-անոթային համակարգի կարգավորման լարվածության մակարդակը:

Անոթային տիպի գերակայությունը վկայում է սիրտ-անոթային համակարգի պահուստային գործառնական հնարավորությունների աճի մասին, որոնք ապահովում են երկարաժամկետ հարմարվողականություն: Սրտային տիպի գերակշռումը վկայում է գործառնական լարվածության մասին, որն ապահովում է անսպասելի և կարճատև անհանգստացնող գործոններին հարմարվելու գործընթացը: Սիրտ-անոթային տիպը վկայում է հարմարվելու գործընթացում արյան շրջանառության համակարգի առավել օպտիմալ հավասարակշռված ինքնակարգավորման մասին:

Կատարվել է նաև հետազոտվողների հոգեբանական թեստավորում: Ըստ Սպիլբերգեր-Խանինի՝ որոշվել է նրանց անհատական անհանգստության (ԱԱ) մակարդակը: Յուրաքանչյուր թեստ-հարցաթերթիկ կազմված է 20-ական հարցից: Մինչև 30 նիշը՝ անհանգստության ցածր մակարդակ, 30-45-ը՝ միջին, 45-ից ավելին՝

բարձր [7]: Հատուկ հարցաթերթիկի միջոցով գրանցվել են հետազոտվող ուսանողների անտրոպոմետրիական ցուցանիշները՝ տարիքը, քաշը, հասակը, որոնք օգտագործվել են վերը նշված հեմոդինամիկական ցուցանիշների հաշվարկային բանաձևերում:

Ուսումնասիրված ցուցանիշների միջին մեծությունների և դրանց իրավիճակային փոփոխությունների հավաստիության գնահատումը կատարվել է համակարգչային “Biostat” ծրագրով, ըստ Ստյուդենտի t չափանիշի:

Արդյունքները և քննարկումը

Հետազոտություններից առաջ՝ հարաբերականորեն հանգիստ օրվա ընթացքում, իրականացվել է հետազոտվածների հոգեբանական թեստավորում, որը ցույց է տվել, որ COVID-19 տարած ուսանողներին բնորոշ է եղել ԱԱ-ի բարձր մակարդակ: Ստուգիչ խմբի փորձարկվողներն ունեցել են ԱԱ-ի միջին մակարդակ:

Համաձայն ստուգիչ խմբի տվյալների՝ հինգրոպեանոց հեծանվավազքաչափական ծանրաբեռնվածությունից հետո նրանց մոտ նկատվում է սրտի ռիթմի և արյան զարկերակային ճնշման տարբեր ցուցանիշների բարձրացում՝ ՄԿՀ, 37,7%, ($p < 0,001$), ՍԶՃ՝ 17,2% ($p < 0,001$), ԱԶՃ՝ 44,1% ($p < 0,01$): Այն դեպքում, երբ ԴԶԸ և ՄԴՃ մակարդակները նվազել են համապատասխանաբար 7,4% ($p < 0,001$) և 10,9% ($p < 0,001$), (աղ.1): Զարկերակային ճնշման ցուցանիշների տարառողոված փոփոխությունները, ըստ երևույթին, կարող են պայմանավորված լինել ՍԱՀ-ի անբավարար մարզվածությամբ, ինչը բերում է վեգետատիվ հավասարակշռության անհամաչափ տեղաշարժի:

Սրտի քրոնոտոպ ֆունկցիայի բարձրացումը հանգեցրել է ԱԲԾ արտահայտված աճի (69,0%, $p < 0,001$), այն դեպքում, երբ ԱՄԾ-ն փոխվել է 20,45%-ով, $p < 0,01$: Վերջինս թույլ է տալիս դատել ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության նկատմամբ հետազոտվողների սիրտ-անոթային համակարգի հարմարվողական հնարավորությունների լարվածության միջին մակարդակի մասին: Դրա մասին է վկայում նաև ՀՑ տեղաշարժը գործառնական համակարգերի հարմարվելու լավ հնարավորությունների տիրույթից գործառնական թույլ արտահայտված լարվածության տիրույթ (1,67-ից դեպի 2,08), ինչպես նաև ԴՑ աննշան աճը՝ 5,14 %: Հեծանվավազքաչափական ծանրաբեռնվածության պայմաններում դիտվող ԱԶՃ-ն, ԱՄԾ-ի և ԱԲԾ-ի վերը նշված ավելացումները պայմանավորված են եղել ինչպես ՄԿՀ-ի ավելացմամբ, այնպես էլ ԾԱԸԴ-ի նվազմամբ՝ 38,8%, $p < 0,001$ ($1479 \pm 41,51$ մինչև $906,6 \pm 64,12$): Դիտվել է նաև ԱՇԻՏ-ը բնութագրող ցուցանիշի տեղա-

շարժ արյան շրջանառության ինքնակարգավորման սիրտ-անոթային տիպից դեպի սրտային տիպի գերակշռումը ($93,41 \pm 5,04$ պ.մ. մինչև $53,29 \pm 4,31$ պ.մ.): Վերջինիս հետ են կապված նաև ստուգիչ խմբում դիտվող միոկարդի արդյունավետության ցուցիչի՝ ՄԱՑ-ի նվազումը և միոկարդի լարվածության ցուցիչի՝ ՄԼՑ-ի հավաստի աճը ($35,9\%$, $p < 0,001$):

Աղյուսակ 1

Ստուգիչ խմբի ուսանողների կարդիոհեմոդինամիկական ցուցանիշների փոփոխությունները հեծանվավազքաչափական ծանրաբեռնվածության պայմաններում

Ցուցանիշներ	Նորմա	Ֆիզ. ծանրաբեռնված. անմիջապես հետո	P=
ՍԿՀ(զ/րոպե)	$80,62 \pm 3,15$	$110,5 \pm 3,21$	0,000
ՍԶՃ(մմ սս)	$98,6 \pm 3,4$	$115,6 \pm 6,2$	0,000
ԴԶՃ(մմ սս)	$70,8 \pm 4,51$	$65,6 \pm 3,21$	0,006
ԱՍԾ(մլ)	$58,04 \pm 4,11$	$69,91 \pm 4,62$	0,018
ԱԲԾ(լ)	$4,78 \pm 0,09$	$8,08 \pm 0,08$	0,000
ԱԶՃ(մմ սս)	$32,6 \pm 2,46$	$47,0 \pm 3,68$	0,014
ՄԴՃ(մմ սս)	$87,35 \pm 6,53$	$77,89 \pm 5,32$	0,006
ՀՑ(պ.մ.)	$1,67 \pm 0,08$	$2,08 \pm 0,03$	0,009
ԴՑ(պ.մ.)	$24,88 \pm 2,62$	$26,16 \pm 2,80$	0,07
ԾԱԸԴ (պ.մ.)	$1479 \pm 41,51$	$906,6 \pm 64,12$	0,004
ՄԼՑ(պ.մ.)	$8,43 \pm 0,22$	$11,46 \pm 1,14$	0,003
ՄԱՑ(պ.մ.)	$0,75 \pm 0,08$	$0,61 \pm 0,05$	0,05
ԱՇԻՏ(պ.մ.)	$93,41 \pm 5,04$	$53,29 \pm 4,31$	0,001

Արյան շրջանառության ինքնակարգավորման սիրտ-անոթային տիպը վկայում է հարմարվելու գործընթացում արյան շրջանառության համակարգի առավել օպտիմալ հավասարակշռված ինքնակարգավորման մասին, այն դեպքում, երբ սրտային տիպն առավել կայուն է անհանգստացնող գործոնների անսպասելի և կարճատև ազդեցությունների հանդեպ, սակայն էներգետիկական տեսանկյունից այն ձեռնտու չէ օրգանիզմի համար: Հետևաբար՝ մեր հետազոտություններում հետծանրաբեռնվածության շրջանում դիտվող արյան շրջանառության ինքնակարգավորման սրտային տիպի գերակշռումը վկայում է ստուգիչ խմբի ուսանողների օրգանիզմի ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությանը հարմարվելու գործընթացում սիրտ-անոթային համակարգի

չափավոր լարվածության և էներգածախսերի մասին, պայմանավորված նրանց թույլ մարզվածությամբ և թերշարժուն կենսակերպով:

Փորձնական խմբի ուսանողների կարդիոհեմոդինամիկական ցուցանիշների ուսումնասիրումը ցույց տվեց, որ նորմայում նրանք գտնվել են ավելի բարձր մակարդակում, քան ստուգիչ խմբի ուսանողների ցուցանիշները (աղ.2): Վերջինս կարող է պայմանավորված լինել թագավարակի ախտահարիչ ազդեցությամբ սրտի և անոթների կառուցվածքագործառնական վիճակի վրա, ինչի մասին են վկայում բազմաթիվ կլինիկական հետազոտությունների արդյունքները [5,6]: Covid-19 տարած ուսանողների ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությանը հեմոդինամիկական ցուցանիշների արձագանքման բնույթը տարբերվել է ստուգիչ խմբում դիտվող փոփոխություններից: Ինչպես երևում է աղյուսակ 2-ից, ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից հետո դիտվել են ՍԿՀ-ի, ՍԶԸ-ի, ԴԶԸ-ի, ՄԴՃ-ի, ԱԶԸ-ի միաուղղված փոփոխություններ: ՍԿՀ-ի աճը կազմել է 42 գ/րոպե (47,29 %, $p < 0,001$): ՍԶԸ-ի մակարդակը նորմայի ցուցանիշի համեմատ բարձրացել է 30,63%-ով, $p < 0,001$, այն դեպքում, երբ ԴԶԸ-ի մակարդակն աճել է ընդամենը 10,8%, $p < 0,001$: ՍԶԸ-ի և ԴԶԸ-ի փոփոխությունները պայմանավորել են

Աղյուսակ 2

COVID-19 տարած ուսանողների կարդիոհեմոդինամիկական ցուցանիշների փոփոխությունները ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության պայմաններում՝ փորձնական խումբ

Ցուցանիշներ	Նորմա	Ֆիզ. ծանրաբեռնված. անմիջապես հետո	P=
ՍԿՀ(գ/րոպե)	88,62±3,15	130,5±3,21	0,000
ՍԶԸ(մմ սս)	103,8±5,30	135,6±4,60	0,04
ԴԶԸ(մմ սս)	66,6±3,01	73,8±4,21	0,001
ԱՍԾ(մլ)	61,84±7,11	70,68±2,42	0,002
ԱԲԾ(լ)	5,01±0,09	8,36±0,60	0,000
ԱԶԸ(մմ սս)	37,0±2,60	65,59±3,82	0,000
ՄԴՃ(մմ սս)	82,29±14,70	91,12±10,02	0,005
ՀՅ(պ.մ.)	1,83±0,02	2,53±0,03	0,007
ԴՅ(պ.մ.)	21,04±2,92	24,81±1,80	0,013
ԾԱԸԴ (պ.մ.)	1285±35,51	871,6±59,32	0,000
ՄԼՅ(պ.մ.)	8,46±0,92	14,62±1,71	0,001
ՄԱՅ(պ.մ.)	0,59±0,05	0,46±0,02	0,001
ԱՇԻՏ(պ.մ.)	84,47±7,03	58,51±3,81	0,000

նան ԱԶԸ-ի աճը 77,3 %-ով, $p < 0,001$, ինչը վկայում է սրտի գերֆունկցիայի մասին՝ ուղղված օրգանիզմի էներգետիկ հավասարակշռության ապահովմանը: Փորձնական խմբի ուսանողների ԱԶԸ, ԴԶԸ, ՄԿՀ և ՍԶԸ արժեքների համարյա կրկնակի աճը ստուգիչ խմբի նույն ցուցանիշների համեմատ կարող է վկայել օրգանիզմի գործառնության համակարգերի գերլարվածության մասին՝ ուղղված ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությամբ պայմանավորված լարվածության հաղթահարմանը: Զարկերակային ճնշման բոլոր ցուցանիշների աճի պատճառներից մեկը կարող է հանդիսանալ նաև սրտային արտամղման փոփոխված մեծության և ծայրամասային անոթային դիմադրության միջև եղած ներդաշնակության խախտումը:

Հեծանվավազքաչափական ծանրաբեռնվածությունից հետո դիտվել է նաև ԱՄԾ-ի և ԱԲԾ-ի բարձրացում՝ համապատասխանաբար 14,2 % և 78,8 % ($p < 0,001$): Տվյալ պայմաններում ԱԲԾ-ի արտահայտված աճը պայմանավորված է եղել սրտամկանի քրոնոտոպ ֆունկցիայի աճով և հանդիսացել է ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությանը հարմարվելու ոչ լիարժեք արդյունավետ ձև: Հստակ արտահայտված քրոնոտոպոպ ռեակցիան ցածր ինոտրոպ ռեակցիայի պայմաններում վկայում է սրտամկանի ոչ բավարար հզորության մասին և հիմք է հանդիսանում մտածելու COVID-19-ից հետո սրտամկանի ախտահարվածության մասին, ինչի հետևանքով վելոերգոմետրիկ ծանրաբեռնվածության հաղթահարումը փորձնական խմբի ուսանողներին տրվում է բարձր <<ֆիզիոլոգիական գնով>>: Մեր ենթադրության օգտին է վկայում նաև ՀՑ-ի տեղաշարժը դեպի արտահայտված գործառնության լարվածության դաշտ ($\Delta S = 2,53 \pm 0,03$; $p < 0,001$), ինչն իր հերթին ապահովել է ԴՑ-ի բարձրացումը ստուգիչ խմբում դիտվող մակարդակի համեմատ (18,0% $p < 0,001$, 5,14% $p < 0,05$ -ի դիմաց ստուգիչ խմբում): Հեծանվավազքաչափական ծանրաբեռնվածությունը հետքովիդային շրջանում արտահայտվել է նաև ծայրամասային անոթների ընդհանուր դիմադրության ԾԱԸԴ -ի ցուցանիշի նվազմամբ՝ 32,2 %, $p < 0,001$: ԱՇԻՏ-ը բնութագրող ցուցանիշն արյան շրջանառության ինքնակարգավորման թույլ արտահայտված սրտային տիպից տեղափոխվել է դեպի սրտային տիպի արտահայտված գերակշռման տիրույթ ($84,47 \pm 7,03$ պ.մ. մինչև $58,51 \pm 3,81$ պ.մ.): ԱՇԻՏ-ում սրտային կարգավորման գերակշռմամբ պայմանավորված փորձնական խմբի ուսանողների մոտ դիտվել են նաև միոկարդի արդյունավետության ցուցիչի՝ ՄԱՑ-ի նվազում՝ 22,6%, $p < 0,001$ և միոկարդի լարվածության ցուցիչի՝ ՄԼՑ-ի մակարդակի հավաստի աճ՝ 72,8%, $p < 0,001$: Դիտվող փոփոխությունները վկայում են, որ, թագավարակի ազդեցությամբ պայմանավորված, փորձնական խմբի ուսանողների մոտ արյան շրջանա-

ռության կարգավորման գործընթացում ներգրավված են հիմնականում կարգավորման սրտային մեխանիզմները:

Գրական տվյալների համաձայն՝ միոկարդիտը հետքովիդային շրջանում դիտվում է բոլոր տարիքային խմբերում՝ գերակշռելով 50+ տարիք ունեցող պացիենտների մոտ [15]: COVID-19-ի ժամանակ միոկարդում զարգացող բորբոքային գործընթացները խախտում են սրտի էլեկտրական կայունությունը՝ բերելով տախիառիթմիայի, որն ուժեղանում է ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության ժամանակ: Դա է պատճառը, որ մարդիկ, որոնք նախկինում սրտի հետ կապված խնդիր չեն ունեցել, նույնպես վատ են տանում ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունը: Վիրուսը քիթ-կոկորդից թափանցում է հետին ուղեղ, իսկ դա իր հերթին կարող է առաջացնել մի շարք բարդություններ՝ խաթարելով գրեթե ցանկացած օրգանի բնականոն գործունեությունը: Հնարավոր ուղեկցող հիվանդությունների ցանկը հսկայական է՝ մարսոնյան խնդիրներից և արյունատար անոթների խցանումից մինչև սրտի անբավարարություն և էնցեֆալիտ[14]: Մեր կողմից ստացված տվյալները հաստատում են COVID-ից հետո տախիսիստոլիայի, առիթմիայի և սրտային արտամղման խանգարումների առաջացման բարձր հավանականությունը: Վերջինս, ամենայն հավանականությամբ, կարող է պայմանավորված լինել նրանով, որ նորմալում օրգանիզմում սովորաբար գործում են սրտի ռիթմի և սրտային արտամղման ինքնակարգավորման ներսրտային մեխանիզմները: Սակայն COVID-ից հետո, կենտրոնական նյարդային համակարգի ախտահարմամբ պայմանավորված, սրտի ռիթմի կարգավորման գործընթացում մեծանում է սրտի ռիթմի կարգավորման կենտրոնացումը: Վերջինիս վկայությունն է սրտի ռիթմի կարգավորման գործում կենտրոնական մեխանիզմների ակտիվության գերակշռումը, ինչպես նաև սիմպաթո/պարասիմպաթիկ ինդեքսի և ցածր հաճախականության ալիքների սպեկտրի արտահայտված աճը: Կենտրոնական նյարդային համակարգից հաղորդվող ուժեղ ազդակահոսքի պայմաններում սրտի աշխատանքի կարգավորման ներսրտային հոմո- և հետերո-մետրիկ մեխանիզմները չեն կարող հաղթահարել լարվածության ավելացումը, և առաջանում է սրտի կծկումների հաճախության և ուժի անհավասարակշռություն: Վերջինս էլ կարող է անոթների պատերի լարվածության, առաձգականության խախտման, առիթմիայի, էքստրասիստոլիայի, տախիկարդիայի և այլ խանգարումների առաջացման պատճառ հանդիսանալ: Սրտի մկանային հյուսվածքի վրա ազդող բորբոքային պրոցեսը կարող է երկար ժամանակ չզգացվել, սակայն արդյունքում դառնում է լուրջ խնդիրների պատճառ: Կլինիկական դրսևորումների ծանրությունը կախված է սրտի մկանների վնասման

աստիճանից: Սրտամկանի բորբոքման պատճառ կարող են լինել նաև ջերմաստիճանի բարձրացումը, օրգանիզմի թունավորումը: Ըստ Տ.Վ.Միխայլովսկայայի և համահեղ. [6] տվյալների (2020)՝ մահացած հիվանդների մոտ բացահայտվել է տրոպոնինի, միոգլոբինի, C-ռեակտիվ սպիտակուցի, շիճուկային ֆերիտինի և ինտերլեյկին 6-ի բարձր մակարդակ: Դա ենթադրում է COVID-19-ի բարձր բորբոքային ակտիվություն և կանխատեսում սրտային ախտահարումների աճ, պայմանավորված միոկարդի բորբոքմամբ: Ամենայն հավանականությամբ, թագավարակը ուսանողների օրգանիզմի վրա թողնում է նաև մկանային աշխատունակությունը նվազեցնող ներգործություն, նպաստում է ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության հաղթահարմանը սիմպաթիկ համակարգերի արտահայտված լարվածությամբ, մեծացնում սիմպաթիկ ռեակցիաների դրսևորումը, որի ապացույցն են հեմոդինամիկայի ցուցանիշների մեր կողմից դիտվող տեղաշարժերը: Չնայած օրգանիզմի տարբեր գործառնությունների վրա COVID-19-ի ազդեցության սակավաթիվ տվյալների առկայությանը, կասկած չի հարուցում այն փաստը, որ գրգռիչների ներգործության համակարգերի մեջ ներգրավված են կենտրոնական նյարդային համակարգի հատուկ շարժողական գոտիներ, ինչպես նաև ուղեղի լիմբիկական, կապակցական և ոչ սպեցիֆիկ կառույցներ, որոնք ախտահարվում են թագավարակի ժամանակ: Մեր կողմից փորձնական խմբի հետազոտվողների մոտ դիտվող հեմոդինամիկայի ցուցանիշների աճը կարող է բացատրվել նաև նրանով, որ COVID-19-ի ազդեցությունը թոքային հյուսվածքի վրա թուլանում է ռենին-անգիոթենզինային համակարգի շրջափակման դեպքում [6]: Դա ապացուցվել է առնետների վրա կատարված փորձերով: COVID-19-ի ազդեցության պայմաններում դիտվում է համակարգային ճնշման իջեցում, որը պայմանավորում է ռենին-անգիոթենզինային համակարգի ակտիվության բարձրացում: Ռենին-անգիոթենզինային համակարգի ակտիվության բարձրացումը պայմանավորում է ՍՁՃ-ի աճ, որը մի կողմից բերում է ՄԿՀ-ի բարձրացման և կարող է նաև տախիսիստոլիայի և առիթմիայի առաջացման պատճառ հանդիսանալ: Մի շարք գիտնականների և Մինեսոտի համալսարանի պրոֆեսոր Տիգնանելլիի տվյալներով զարկերակային հիպերթենզիայով հիվանդների մոտ իսկապես դիտվում է ռենին-անգիոթենզինային համակարգի բարձր ակտիվություն, որն էլ պայմանավորում է թոքերի սուր ախտահարումը COVID-19-ի ազդեցության պայմաններում [12]: Այդ տվյալները հաստատում են նաև Չինաստանի բժիշկները: Նախակլինիկական տվյալները վկայում են, որ ռենին-անգիոթենզինային համակարգի շրջափակումը կարող է թուլացնել COVID-19-ի զարգացումը:

Ըստ Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության տվյալների՝ «...հաշվի առնելով COVID-19-ի ժամանակ դիտվող բորբոքային ռեակցիաների բարձր ակտիվությունը և հիմնվելով կլինիկական և գիտական հետազոտությունների արդյունքների վրա՝ սպասվում է COVID-19-ով պայմանավորված մեծ քանակությամբ սիրտ-անոթային բարդացումների աճ»։ Ուստի COVID-19-ի՝ սիրտ-անոթային համակարգի վրա ազդեցության մեխանիզմների պարզաբանումը հնարավորություն կտա ժամանակին և ճիշտ բժշկական համալիր օգնություն ցուցաբերելու հիվանդներին, մանավանդ սիրտ-անոթային հիվանդություններ ունեցող մեծահասակներին [5] :

Այսպիսով, հեծանվալազբաչափական ծանրաբեռնվածությունը ստուգիչ խմբի ուսանողներին տրվում է կարդիոհեմոդինամիկական ցուցանիշների չափավոր լարվածության հաշվին և դրսևորվում է ուսումնասիրված ցուցանիշների տարառոտված փոփոխություններով: 6-12 ամիս առաջ COVID -19 տարած ուսանողների մոտ, ինչպես նորմալում, այնպես էլ հեծանվալազբաչափական ծանրաբեռնվածությունից հետո դիտվում են սրտի ռիթմի գերլարվածության վիճակին բնորոշ ցուցանիշներ: Վերջինս վկայում է, որ թագավարակն անդրադառնում է սիրտ-անոթային և նյարդային համակարգերի գործառնական վիճակի վրա՝ նվազեցնելով վերջիններիս հարմարվողական հնարավորությունները, պատճառ հանդիսանալով տարբեր ախտահարումների ձևավորման:

Ընդունված է 08.11.22

Влияние COVID-19 на адаптивные возможности сердечно-сосудистой системы студентов

Յ.Տ.Գեւորկյան, Կ.Վ. Բաղդասարյան

В норме и сразу после 5-минутной велоэргометрической нагрузки изучен характер изменений некоторых психологических и гемодинамических показателей студентов, за 6-12 месяцев до исследования переболевших COVID-19 (SARS-CoV-2). Показано, что уровни всех изученных гемодинамических показателей студентов превышали возрастную норму. Кратковременная физическая нагрузка способствовала переходу гемодинамических и ряда других исследованных показателей, характеризующих функциональное состояние организма, из состояния напряжения на уровень перенапряжения. Полученные нами данные подтверждают, что действие COVID-19 проявляется не только на уровне респираторной, но и сердечно-сосудистой системы, понижая тем самым адаптационные возможности организма.

Influence of COVID-19 on the Adaptive Capacity of the Cardiovascular System of Students

E. S. Gevorkyan, K. V. Baghdasaryan

Under the normal conditions and immediately after a 5-minute bicycle ergometric load, we studied the nature of changes in some psychological and hemodynamic parameters in students recovered from COVID-19 (SARS-CoV-2) 6-12 months before the studies. It was shown that the levels of all studied hemodynamic indicators of students exceeded the age norm. Short-term physical activity contributed to the transition of hemodynamic and a number of other studied indicators characterizing the functional state of the body from a stressed level to a state of overstrain. Our data confirm that the effect of COVID-19 is manifested not only at the level of the respiratory system of the body, but also at the level of the cardiovascular system, thereby lowering the adaptive capacity of the body.

Գրականություն

1. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. Под ред. А.М. Вейна. М., 2000.
2. *Гречкина Л.И.* Характеристика гемодинамических показателей у 13-16-летних подростков г. Магадана с разным типом саморегуляции кровообращения. Репродуктивное здоровье детей и подростков, 2014, 6, с.59-65.
3. *Ефимова Н.В., Мыльникова И.В.* О влиянии факторов окружающей среды и образа жизни на формирование синдрома вегетативной дисфункции у школьников. Гигиена и санитария, 2019, 98(1), с.76-81. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-1-76-81
4. *Криволапчук И.А., Чернова М.Б.* Функциональное состояние школьников при напряженной информационной нагрузке в начальный период адаптации к образовательной среде. Экология человека, 2018, 9, с.18-26.
5. *Ларина В.Н., Головкин М.Г., Ларин В.Г.* Влияние коронавирусной инфекции (Covid-19) на сердечно-сосудистую систему. Вестник РГМУ, 2020, 2, с.5-13.
6. *Михайловская Т.В., Яковлева Н.Д., Сафронов М.А., Харламова Я.И.* Потенциальное влияние Covid -19 на сердечно-сосудистую систему. Физич. и реабилитационная медицина, 2020, 2, с.133-139. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab.34.080>
7. *Римская Р., Римский С.* Практическая психология в тестах, или как научиться понимать себя и других. М., 2001.
8. *Шаламова Е.Ю., Сафонова В.Р., Рагозин О.Н. и соавт.* Факторный анализ параметров суточной гемодинамики у студентов Северного медицинского вуза. Экология человека, 2018, 3, с.39-44.
9. *Juan A. Peres-Bermejo, Serah Kang, Sarah J. Rockwood, Camille R. Simoneau et al.* SARS-CoV-2 infection of human iPSC-derived cardiac cells predicts novel cytopathic features in hearts of COVID-19 patients. Sci Trans Med, 2021, apr 21, 13(590):eabf7872. DOI: 10.1126/scitranslmed.eabf7872.

10. Novel Coronavirus Pneumonia Emergens Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (Covid -19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020, 41, 2, p.145-51. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
11. *Erin K. Stokes, Laura D Zambrano, Kayla N. Anderson, Ellyn P. Marder et al.* Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance-United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020, jun 19, 69(24), p.759-765 doi: 10.15585/mmwr.mm6924e2.
12. *Tignanelli C. J., Ingraham N. E., Sparks M. A. et al.* Antihypertensive drugs and risk of Covid-19? *Lancet Resp Med.*, 2020, 8(5), e30-e31. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30153-3.
13. *Xiang D., Huo Y., Ge J.* Expert consensus on operating procedures at chest pain centers in China during the coronavirus infectious disease-19 epidemic. *J Am Coll Cardiol.*, 2020, 76, p.1318-24 doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.039.
14. <https://www.bbc.com/russian/features-52450482?xtor=AL-73-%5Bpartner%5D>
15. <https://euromed.ru/news/covid-i-serdce>

UDC 614.2:615.1

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.2-112

Clinical-Economic Analysis of Drugs for the Treatment of COVID-19 at the Stationary Level of Medical Care

A. A. Chakhoyan¹, A. E. Sahakyan²

¹*Yerevan State University, Institute of Pharmacy, Chair of Pharmtechnology and Pharmacy Economics and Management,
Yerevan, 0025, 1 Alex Manoogian, Armenia*

²*Scientific Centre of Drug and Medical Technology
Expertise after Academician E. Gabrielyan,
Yerevan, 0051, 49/5 Komitas Ave., Armenia*

Keywords: clinical-economic analysis, effective use of drugs, hospital treatment, COVID-19

Introduction

The problems of managing the quality of medical care, the effective use of drugs, the development and improvement of the pharmacotherapeutic service have been and remain relevant in the Republic of Armenia. During the coronavirus epidemic, the problems of effective management of the activities of medical institutions of the republic and the organization of drug supply have become more acute. There was a need to change the order of procurement planning for drug supply of new departments [2]. The urgent formation of outpatient computed tomography centers and mobile teams, the deployment of infectious diseases departments, and the cancellation of planned hospitalization required significant efforts on the part of the staff for the prompt selection of drugs for patients with varying degrees of severity of COVID-19 disease [1]. Doctors, pharmacists and other professionals faced a number of problems in the selection of drugs; there were irregular and unplanned purchases of drugs, which in turn led to inefficient cost planning.

The aim of the study is to conduct a clinical-economic analysis of drugs used in the COVID-19 department of a multidisciplinary hospital in Yerevan.

Materials and Methods

The materials for the study were data on the use of drugs for 1 year (2021) in the COVID-19 department of one of the multidisciplinary hospitals of the Republic of Armenia, the ATC Indices of the World Health Organization and clinical recommendations for the treatment of COVID-19 [4].

The study used ABC/VEN analysis, ATC/DDD methodology, and DU 90% analysis method.

ABC-analysis is a retrospective analysis aimed at assessing the rationality of spending financial resources by dividing drugs into three groups (A, B, C) according to their actual consumption in a certain period of time. Class A includes drugs for which 80% of all funds were spent, class B - 15%, class C - 5%. The implementation of ABC analysis includes a number of sequential actions:

- 1) compiling a list of drugs purchased during the year,
- 2) calculation of the percent of each drug in the total cost of drugs purchased during the year,
- 3) compiling a list of drugs in descending order of purchase price,
- 4) cumulative calculation of percent, which is calculated by sequentially adding up the percent of costs for each drug on the list, up to 80%, then up to 15% and 5%,
- 5) distribution of drugs by classes A, B, C [3,5,6,8,9].

VEN analysis is performed to assess the effectiveness of pharmacotherapy. The essence of the analysis is the distribution of drugs used for certain diseases or in one of the departments of a hospital during the period selected for analysis according to vital needs. This makes it possible to evaluate the effectiveness of the use of financial resources and the dominance in the use of a certain group of drugs. To do this, all drugs prescribed to patients are divided into 3 categories.

- V (Vital). These are the drugs that are needed to save a life, are constantly required to maintain quality of life, or that cause withdrawal symptoms after they stop taking them.
- E (Essential). Essential drugs are most effective against less serious but important diseases, but are not absolutely necessary for basic health care.
- N (Non-essential). These are drugs that are used for a secondary (mild) disease or self-treatment, have questionable efficacy or have a relatively high cost compared to a negligible therapeutic effect [3,5,6,8,9].

Of the two approaches (expert and formal) to the categorization of drugs used in the analysis of VEN, the expert method was implemented. When classifying drugs, consultations were held with the hospital's pharmacist and experienced specialists in the relevant field of medicine, including literature data. Then we summarized the information received and made the final classification.

Using the ATC/DDD methodology, the analysis of used drugs according to the ATC (anatomical-therapeutic-chemical) classification was carried out by searching for the ATC codes of drugs in the "ATC-index" and as well as the defined daily dose (DDD) (determined for each drug as a unit of measurement of drug intake) [3,9,10,11].

Using the DU90% (drug utilization) analysis method, the quantitative analysis of drug use was carried out in the following steps:

- calculation of the number of DDDs (NDDD) for each drug for the study period,

$$NDDD = \frac{\text{amount of drug}}{DDD},$$

- calculation of the percent of each drug in the total NDDD,
- listing drugs in descending order of NDDD value, from highest to lowest, up to 90% and then down to 10%,
- creation of two groups of drugs, the first of which includes drugs with high NDDD, which account for up to 90% of the total number of NDDD (frequently used drugs), and the second group includes drugs with low NDDD, which make up the rest of the total NDDD of 10% (rarely used drugs),
- calculation of the cost of one DDD in two segments: DU90% and DU10%, which will allow comparing the costs of frequently and rarely used drugs [3].

The cost of 1DDD of a drug is calculated by dividing the amount spent on the drug by its number of DDDs (NDDD).

A combined analysis of DU 90% and ABC/VEN was also performed [7].

Results and Discussion

The conducted studies showed that in the database of the hospital, the drugs used in the COVID-19 department were presented by trade names, dosing units, quantities and unit monetary terms. The list has been revised and edited, international non-proprietary names (INN) of drugs have been added.

Studies have shown that the number of drugs used in the COVID-19 department of the hospital is 59 INN, of which the majority are drugs affecting the gastrointestinal tract (20,3%), antimicrobial drugs (16,9%) and cardiovascular drugs (13,5%). Among the drugs that affect the gastrointestinal system (A), the COVID-19 department mainly used A02 - antiulcer drugs, A11 - vitamins, A12 - mineral supplements (minerals). Among antimicrobials (J), J01-antibacterial drugs for systemic use were mainly used. Among the drugs that affect the cardiovascular system (C), CO1 - drugs for the treatment of heart diseases and CO3 - diuretics were mainly used.

The next step was an integrated ABC/VEN analysis. First, drugs were sorted by ABC analysis in descending order of financial resources spent on them, and the percent of costs was calculated for each drug. Then, in the created list, drugs were assigned to classes A, B, C. Of the 59 INN drugs used, 22% belonged to group A, 27% to group B and 51% to group C.

According to the VEN analysis, drugs were grouped into classes V, E, N in agreement with doctors and pharmacists and using literature data, namely clinical guidelines for the treatment of COVID-19. The results of the VEN

analysis showed that in the list of used drugs, class V is 18.6%, class E - 66.1%, class N - 15.3% (Table 1).

Table 1

Results of ABC/VEN analysis of drugs

ATC code	INN	Costs: absolute value (Armenian dram)	Costs: %	ABC	VEN
J01CR02	Amoxicillin + clavulanic acid	561,234,70	34,52%	A	V
J01MA14	Moxifloxacinum	133,297,10	8,20%	A	V
A12CA01	Sodium chloride	131,226,19	8,07%	A	V
J01DD04	Ceftriaxone	112,500,00	6,92%	A	V
B01AF01	Rivaroxaban	96,723,46	5,95%	A	E
A11CC05	Cholecalciferol	64,357,10	3,96%	A	E
R01AA05	Oxymetazoline	38,060,00	2,34%	A	E
A12CB	Zinc	35,892,00	2,21%	A	E
B02BA01	Phytomenadione	29,969,52	1,84%	A	E
A07FA51	Lactic acid producing organisms, combinations	27650,72	1,70%	A	E
A02BA03	Famotidine	27406,80	1,69%	A	E
J01FA10	Azithromycin	26763,53	1,65%	A	E
R03CC02	Salbutamol	26520,00	1,63%	A	E
H02AB02	Dexamethason	24,158,00	1,49%	B	V
A06AX01	Glycerol	22,387,00	1,38%	B	N
B05BB01	Compound solution of sodium chloride	20,502,00	1,26%	B	E
D04AA13	Dimetindenum	20056,00	1,23%	B	N
M01AE01	Ibuprofen	18,648,40	1,15%	B	E
A11GA01	Acidum Ascorbinicum	18,360,00	1,13%	B	E
B05CX01	Glucose	17,394,00	1,07%	B	E
N02BE01	Paracetamol	15,893,59	0,98%	B	E
D02AC	Vazelin	15,473,28	0,95%	B	N
J01CA01	Ampicillin	15,388,00	0,95%	B	E
J01XA01	Vancomycin	14,250,00	0,88%	B	V
A03AX13	Simeticone	10,620,57	0,65%	B	E
A11GB	Acidum Ascorbinicum + Zn	9,854,32	0,61%	B	E
A02BC02	Pantoprazole	9,547,85	0,59%	B	E
M01AB05	Diclofenac	7,488,00	0,46%	B	E
J01DD08	Cefixime	7,003,20	0,43%	B	E
J01XD01	Metronidasole	6,249,60	0,38%	C	E
H01BA02	Desmopressin	6,048,90	0,37%	C	E
S03CA01	Ciprofloxacinum+ Dexamethasonum	5,640,00	0,35%	C	E
C07AB12	Nebivolol	5,374,50	0,33%	C	E
J01CA04	Amoxicillin	4,831,20	0,30%	C	V
S02DA30	Lidocaine + phenazone	4,502,40	0,28%	C	E
A11AA03	Vitamines, minerales	3,267,90	0,20%	C	N
R06AE09	Levocetirizine	3,204,80	0,20%	C	E
J01XE03	Furazidin	2,896,00	0,18%	C	E
N03AX14	Levetiracetamum	2,786,00	0,17%	C	E
D03AX03	Dexpanthenol	2,524,00	0,16%	C	N
B02BX01	Etamsylate	2,293,60	0,14%	C	E

R03BA02	Budesonide	2,125,00	0,13%	C	E
C05AX03	Oleum Hippophea	2,105,60	0,13%	C	N
S01AA12	Tobramycin	2,034,40	0,13%	C	E
R01AA07	Xylometazoline	2,027,39	0,12%	C	E
R06AE07	Cetirizine	1,917,70	0,12%	C	E
A12CX	Potassium aspartate & magnesium aspartate	1,521,54	0,09%	C	E
S01AA17	Erythromicin	1,138,40	0,07%	C	E
M04AC01	Colchicin	902,70	0,06%	C	V
C01CA24	Epinephrine	700,00	0,04%	C	V
H02AB06	Prednisolon	570,40	0,03%	C	V
N05CM09	Valerianae	508,77	0,03%	C	N
C01EB02	Camphora	409,60	0,02%	C	N
C03DA01	Spironolactone	389,80	0,02%	C	E
B01AC06	Acidum acetylsalicylicum	357,10	0,02%	C	E
V07AB	Aqua destillata	320,40	0,01%	C	N
C09AA01	Captopril	318,80	0,01%	C	E
C03CA01	Furosemide	287,20	0,01%	C	E
H03AA01	Levothyroxine sodium	108,90	0,01%	C	V
Total	-	1,625,987,93	100%	-	-

According to the results of the ABC/VEN analysis, it became clear that in group A there are not, but in group B there are drugs of class N (vazelin, dimethindenum and glycerol), which are not so many (18,75%), and in group C - drugs of class V (amoxicillin, colchicin, epinephrine, prednisolon and levothyroxine), which are also few (16,67%) (Table 2).

Table 2

Results of ABC/VEN analysis of drugs in percent

ABC group	Quantity of INNs	V	E	N
A	13	30,77%	69,23%	0
B	16	12,5%	68,75%	18,75%
C	30	16,67%	63,33%	20%

In order to perform a quantitative analysis of drug use (DU90% analysis), the drug DDD search showed that 39 out of 59 INNs had DDD. For each drug, the number of DDDs (NDDD) was calculated, and then the percent of each drug in the total NDDD. The resulting list was edited in descending order, from the largest NDDD to the smallest, and 2 groups were created: DU 90% and DU 10% (Table 3).

Table 3

Results of DU90% analysis of drugs

INN	ATC code	DDD	NDDD	% in total NDDD	Cost of 1DDD (Armenian dram)	DU90% / DU10%
Cholecalciferol	A11CC05	0,02mg	2587,5	44,38%	24,87	DU90% (total cost of 1DDD in the segment - 6435.18 Armenian dram)
Acidum Ascorbinicum	A11GA01	200mg	850	14,58%	21,60	
Dexamethason	H02AB02	1,5mg	666,6	11,43%	36,24	
Sodium chloride	A12CA01	1000mg	558	9,57%	235,17	
Oxymetazoline	R01AA05	0,4mg	218,75	3,75%	173,98	
Amoxicillin + clavulanic acid	J01CR02	1500mg	142,5	2,44%	3938,5	
Ceftriaxone	J01DD04	2000mg	75	1,29%	1500,00	
Ibuprofen	M01AE01	1200mg	70,8	1,21%	263,39	
Paracetamol	N02BE01	3000mg	65,83	1,13%	241,43	DU10% (total cost of 1DDD in the segment - 26247.65 Armenian dram)
Pantoprazole	A02BC02	40mg	65	1,11%	146,89	
Rivaroxaban	B01AF01	20mg	63,75	1,09%	1517,23	
Moxifloxacinum	J01MA14	400mg	51	0,87%	2613,67	
Azithromycin	J01FA10	300mg	50	0,86%	535,27	
Nebivolol	C07AB12	5mg	50	0,86%	107,49	
Camphora	C01EB02	150mg	40	0,69%	10,24	
Prednisolon	H02AB06	10mg	40	0,69%	14,26	
Colchicin	M04AC01	1mg	30	0,51%	30,09	
Salbutamol	R03CC02	12mg	25	0,43%	1060,8	
Desmopressin	H01BA02	0,025mg	20	0,34%	302,445	
Levocetirizine	R06AE09	5mg	20	0,34%	160,24	
Famotidine	A02BA03	40mg	15	0,26%	1827,12	
Ampicillin	J01CA01	6000mg	15	0,26%	1025,87	
Simeticone	A03AX13	500mg	14,4	0,25%	737,54	
Phytomenadione	B02BA01	20mg	14	0,24%	2140,68	
Xylonmetazoline	R01AA07	0,8mg	12,5	0,21%	162,19	
Diclofenac	M01AB05	100mg	10	0,17%	748,8	
Cetirizine	R06AE07	10mg	10	0,17%	191,77	
Furazidin	J01XE03	300mg	8,3	0,14%	348,91	
Metronidasole	J01XD01	1500mg	6,67	0,11%	937,44	
Captopril	C09AA01	50mg	5	0,09%	63,76	
Furosemide	C03CA01	40mg	5	0,09%	57,44	
Cefixime	J01DD08	400mg	5	0,09%	1,400,64	

Epinephrine	C01CA24	0,5mg	3,6	0,06%	194,44	
Spironolactone	C03DA01	75mg	3,34	0,06%	116,70	
Levetiracetamum	N03AX14	1500mg	3,34	0,06%	834,13	
Budesonide	R03BA02	0,8mg	3,125	0,05%	680,00	
Vancomycin	J01XA01	2000mg	2,5	0,04%	5700,00	
Amoxicillin	J01CA04	3000mg	1,92	0,03%	2516,25	
Levothyroxine sodium	H03AA01	0,15mg	1,67	0,03%	65,34	
Total	-	-	5830,095	100%	-	-

Only 9 INN drugs were included in DU90% segment. The calculation of the cost of 1 DDD for each drug was carried out, and on its basis, the calculation was also made in the groups DU90% and DU10%. As a result, it was found that the cost of 1 DDD in DU10% is approximately 4 times higher than the cost of 1 DDD in DU90%, which indicates the predominance of the use of inexpensive drugs.

A combined analysis of DU90% and ABC/VEN was also carried out, which made it possible to find out which class of drugs (VEN) belong to the most commonly used (DU90%) group of 9 drugs (Table 4).

As can be seen from the data in the table, in the segment of the most commonly used drugs (DU90%) there were only drugs of class V and E, which are included in groups A and B.

Table 4

Results of combined analysis of ABC/VEN and DU90%

Drugs is the DU 90% segment		ABC	VEN
ATC code	INN		
A11CC05	Cholecalciferol	A	E
A11GA01	Acidum Ascorbinicum	B	E
H02AB02	Dexamethason	B	V
A12CA01	Sodium chloride	A	V
R01AA05	Oxymetazoline	A	E
J01CR02	Amoxicillin + clavulanic acid	A	V
J01DD04	Ceftriaxone	A	V
M01AE01	Ibuprofen	B	E
N02BE01	Paracetamol	B	E

Conclusion

A clinical-economic analysis of the annual purchase of drugs for the COVID-19 department by a multidisciplinary medical institution in Yerevan showed that the results of ABC/VEN analysis alone are not enough for a final assessment of the effectiveness of the purchase. It turns out that significant

amounts (group B - in the amount of 15% of the total amount of funds) were spent on the purchase of some drugs of the non-essential group (class N), as well as on the purchase of some vital drugs (class V), on the contrary, were spent in smaller amounts (group C - in the amount of 5% of the total amount of funds), although the percent of those drugs in groups B and C is small.

For the final assessment of the effectiveness of procurement, a combined ABC/VEN and DU90% analysis was carried out, according to the results of which it was found that financial resources were mainly spent on the purchase of vital and essential drugs, that is, the procurement was carried out efficiently.

Accepted 14.12.22

Клинико-экономический анализ препаратов для лечения COVID-19 на стационарном уровне оказания помощи

А.А. Чахоян, А.Е. Саакян

Цель исследования – провести клинико-экономический анализ лекарственных средств, применяемых в отделении COVID-19 многопрофильного медицинского учреждения.

Материалом для проведения исследования послужили данные о применении лекарственных средств за 1 год (2021 г.) в отделении COVID-19 одной из многопрофильных больниц РА, «индексы АТС» Всемирной Организации Здравоохранения и клинические рекомендации по лечению COVID-19. В ходе исследования использовали анализ ABC/VEN, методологию ATC/DDD и метод анализа DU90%.

Клинико-экономический анализ годичных закупок лекарственных препаратов для отделения COVID-19 многопрофильным медицинским учреждением г. Еревана показал, что значительные суммы (15% от общих средств) были потрачены на приобретение некоторых неосновных (второстепенных или вспомогательных) лекарств, а на приобретение жизненно необходимых лекарств, наоборот, были потрачены меньшие суммы (в размере 5% от общей суммы средств).

По результатам комбинированного анализа, проведенного для итоговой оценки эффективности закупок, выявлено, что финансовые ресурсы в основном расходовались на приобретение жизненно необходимых и важнейших лекарств, то есть закупка осуществлялась эффективно.

COVID-19-ի բուժման դեղերի կլինիկատնտեսագիտական վերլուծությունը բուժօգնության ստացիոնար մակարդակում

Ա.Ա. Չախոյան, Ա.Ե. Սահակյան

Հետազոտության նպատակն է իրականացնել բազմապրոֆիլ բուժօգնության COVID-19-ի բաժանմունքում կիրառված դեղերի կլինիկատնտեսագիտական վերլուծություն:

Հետազոտությունների իրականացման համար նյութեր են հանդիսացել Հայաստանի Հանրապետության բազմապրոֆիլ հիվանդանոցներից մեկի COVID-19-ի բաժանմունքում դեղերի 1 տարվա (2021թ.) կիրառման տվյալները, Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության «ATC ինդեքս»-ները և COVID-19-ի բուժման կլինիկական ուղեցույցները: Հետազոտության ընթացքում կիրառվել են կլինիկատեսագիտական մեթոդներից ABC/VEN վերլուծությունը, ATC/DDD մեթոդաբանությունը և DU90% վերլուծության մեթոդը:

Երևան քաղաքի բազմապրոֆիլ բուժհաստատության կողմից COVID-19 բաժանմունքի համար դեղերի մեկ տարվա գնումների կլինիկատեսագիտական վերլուծությունները ցույց են տվել, որ ոչ հիմնական (երկրորդային կամ օժանդակ) խմբի որոշ դեղերի ձեռքբերման վրա ծախսվել են զգալի գումարներ (ընդհանուր դրամական միջոցների 15%-ի չափով), իսկ կենսականորեն անհրաժեշտ որոշ դեղերի գնման համար, ընդհակառակը՝ ծախսվել են ավելի փոքր գումարներ (ընդհանուր դրամական միջոցների 5%-ի չափով):

Գնման արդյունավետության վերջնական գնահատման համար իրականացված վերլուծությունների համակցման արդյունքներով պարզվել է, որ ֆինանսական ռեսուրսները ծախսվել են առավելապես կենսական կարևոր և հիմնական դեղերի ձեռքբերման վրա, այսինքն՝ գնումներն իրականացվել են արդյունավետ:

References

1. Barankin BV., Fetisov AO. *et al.* Organization of the work of the outpatient computer diagnostics center in the context of the spread of COVID-19. Russian medical journal, 2021, vol. 27, No.1, pp.17–25 (in Russian).
2. Barankina TA., Edunova TE., Yakimenko ON. Regulations for the procurement of medicines and medical devices for a multidisciplinary medical organization. Health manager, 2019, 10:18–23 (in Russian).
3. Chakhoyan A., Sahakyan A. Formulary system as a tool for effective use of drugs. Medicine, science and education, Scientific and informational journal, 2022, 34:68–86, doi: <https://doi.org/10.56936/18291775-2022.34-68> (in Armenian).
4. Clinical guidelines for the management of patients with coronavirus disease (COVID-19) in a hospital setting <https://nih.am/assets/pdf/atvk/Guide%2010.pdf>.
5. Deressa MB., Beressa TB., Jemal A. Analysis of Pharmaceuticals Inventory Management Using ABC-VEN Matrix Analysis in Selected Health Facilities of West Shewa Zone, Oromia Regional State, Ethiopia, Integr. Pharm. Res. Pract., 2022 Feb., 25:11:47-59. <https://doi.org/10.2147/IPRP.S354810>.
6. Holloway K., Green T., Carandang E., Hogerzeil H., Lee RL. Drug and therapeutics committees. A practical guide. Geneva: Department of Essential Drugs and Medicines Policy, World Health Organization, 2003:72-76. <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4882e/s4882e.pdf>.
7. Leskova Nyu., Konorev MR. *et al.* ABC-DDD matrix model: focus on the rational use of antimicrobial drugs / Achievements in fundamental, clinical medicine and pharmacy: materials of the 74th scientific. ses. VSMU, 23–24 Jan. 2019, Vitebsk: VSMU, 2019, pp. 253–256 (in Russian).
8. Management Sciences for Health. MSD-3: Analyzing and Controlling Pharmaceutical Expenditures, chapter 40: VEN system, ABC analyzis. Arlington (VA): Management Sciences for Health, 2012: 773-805 <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19577en/s19577en.pdf>.

9. *Sahakyan A. E.* Pharmaceutical activities management. Organization and regulation of pharmaceutical activities. Part I, Yerevan, YSU Publishing House, 2019.
10. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) index with defined daily doses (DDDs) https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
11. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD methodology: Purpose of the ATC/DDD system https://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/.

ՀՏԴ 616.12-008.24.275.1(575.2)

DOI:10. 54503/0514-7484-2023-63. 2-122

**Շնչառական վարժանքների շտկող ազդեցությունը
էկոլոգիապես անբարենպաստ բնակավայրերի
դպրոցականների սիրտ-անոթային համակարգի
գործունեության վրա**

Մ.Ա. Կարապետյան¹, Ս.Ռ. Աղաջանյան², Ն.Յու. Աղամյան¹

*¹ԵՊՀ, կենսաբանության ֆակուլտետ,
մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիայի ամբիոն
0025, Երևան, Չարենցի 8
²Վարդենիսի N3 միջնակարգ դպրոց*

Բանալի բառեր. էկոլոգիապես անբարենպաստ միջավայր, թթվածնաքաղց,
դպրոցականներ, սիրտ-անոթային համակարգ, շնչառա-
կան վարժանք

Ներածություն

Վարդենիսի տարածաշրջանը գտնվում է ծովի մակերևույթից մոտ 2000 մ բարձրության վրա, որը բնական չափավոր թթվածնաքաղցային միջավայր է: Այդ տարածաշրջանում բաց եղանակով շահագործվում է Սոթքի ոսկու հանքը: Այդ հանքավայրից մթնոլորտ են արտանետվում թունավոր ցիանիդային միացություններ, որոնք քամու միջոցով տեղափոխվում են հանքին հարակից բնակավայրեր: Այս երկու գործոններն էկոլոգիապես անբարենպաստ միջավայր են ստեղծում հարակից բնակավայրերի բնակչության համար՝ առաջացնելով առողջական լուրջ խնդիրներ օրգանիզմի կենսաքիմիական և ֆիզիոլոգիական գործընթացների բնականոն ընթացքն ապահովող սիրտ-անոթային և շնչառական համակարգերում:

Այդ հիվանդությունների ռիսկային խմբում են տարածաշրջանի դպրոցականները: Անհրաժեշտություն է դառնում դրա հետևանքներն ու հնարավոր հիվանդությունները կանխելուն միտված միջոցառումների, մասնավորապես շնչառական հատուկ վարժությունների մեթոդի կիրառումը: Շնչառական այդ վարժություններն ամրացնում են շնչառական մկանները, մեծացնում են կրծքավանդակի և ստոծանու շար-

ծունակությունը, թոքամզային թաղանթների առաձգականությունը, կատարելագործում են շնչառական մեխանիզմները: Դա իր դրական ազդեցությունն է ունենում օրգանիզմի ֆունկցիոնալ այլ գործառնությունների, մասնավորապես սիրտ-անոթային համակարգի գործունեության վրա:

Նյութը և մեթոդները

Ուսումնասիրվել է Սոթքի ոսկու բաց հանքի գործունեության ազդեցությունը հանքին հարակից Վարդենիսի տարածաշրջանի բարձր-դասարանցիների ֆիզիոլոգիական մի շարք ցուցանիշների վրա: Այս աշխատանքում ներկայացված են սիրտ-անոթային համակարգի գործունեության ուսումնասիրության տվյալները:

Տվյալները համեմատվել են էկոլոգիապես մաքուր և առողջարանային գոտի Ստեփանավան քաղաքի նույն տարիքային խմբերի (ստուգիչ խմբեր) աշակերտների ցուցանիշների հետ: Հետազոտություններին կամավորության սկզբունքով մասնակցել են 16-17 տարեկան 19 աշակերտներ:

Սրտի գործունեության հետազոտությունն իրականացվել է Վարդենիսի քաղաքային պոլիկլինիկայի բժշկ-սրտաբանի անմիջական մասնակցությամբ՝ աշակերտների և ծնողների համաձայնությամբ:

Նախնական կլինիկական հետազոտություններից հետո իրականացվել են շնչառական մարզումներ՝ շնչառության հաճախության նվազեցում մինչև վեց շնչառական շարժում/րոպե[5,10]: Մարզման ընթացքում շնչառական մեկ շարժումն ընդգրկում է երեք փուլ՝ ոչ շատ խոր ներշնչում, դադար և դանդաղ արտաշնչում: Ներշնչման ու դրան հաջորդող դադար+արտաշնչում ժամանակի հարաբերակցությունը պետք է լինի 1:3: Մարզումներն իրականացվել են ամեն օր՝ օրը 3 անգամ, 10 րոպե տևողությամբ (առավոտյան՝ ժամը 8.45–ին, կեսօրին՝ ժամը 14.00–ին դպրոցում և երեկոյան՝ ժամը 20.00–ին՝ ծնողների հսկողությամբ): Երկամսյա մարզումներից հետո մասնակիցները նորից հետազոտվել են: Տվյալների հավաստիությունը որոշվել է վիճակագրական վերլուծությամբ՝ օգտագործելով SPSS ծրագրային փաթեթը: Բոլոր ուսումնասիրությունները կատարվել են համաձայն «Մարդու իրավունքների և բիոէթիկայի համընդհանուր հռչակագրի» համապատասխան սկզբունքների:

Արդյունքները և քննարկումը

Շրջակա միջավայրի փոփոխվող պայմաններին առաջին հերթին արձագանքում են օրգանիզմի սիրտ-անոթային և շնչառական համակարգերը, փոխվում են դրանց ֆիզիոլոգիական ցուցանիշները, որոնց վերլուծությունը հնարավորություն է տալիս գնահատելու մարդու առողջական վիճակը:

Աշխարհագրական բարձրադիր վայրերում մթնոլորտում O_2 -ի բնական պակասը և հետևաբար՝ O_2 -ի մասնական՝ պարզիալ ճնշման անկումը դժվարացնում են օրգանիզմում O_2 -ի յուրացման գործընթացը. զարգանում է հյուսվածքային թթվածնաքաղց [1,2,9]: Սակայն, երբ մթնոլորտում բնական թեթև թթվածնային անբավարարությանն ավելանում են այլ գազեր, միջավայրը դառնում է լուրջ հիվանդությունների պատճառ[11,13]: Ըստ հրապարակված տվյալների՝ Վարդենիսի տարածաշրջանում հանքի շահագործման արդյունքում մթնոլորտ են արտանետվում ածխածնի մոնօքսիդ (CO), ազոտի օքսիդներ (NO , NO_2), ածխաջրածիններ, որոնց քանակը գերազանցում է նորման: Դրա հետևանքով տարեցտարի ավելանում է քաղաքային պոլիկլինիկա՝ սիրտ-անոթային և շնչառական ուղիների հիվանդություններով դիմողների թիվը: Մեր կատարած հետազոտությունը հավաստում է այդ տվյալները:

Աղյուսակ

Ստեփանավանի (ստուգիչ խումբ) և Վարդենիսի աշակերտների (փորձարարական խումբ) սիրտ-անոթային համակարգի ցուցանիշները շնչառական վարժանքներից առաջ և հետո ($p < 0,05$)

Հետազոտվող ցուցանիշները	Ստեփանավան	Վարդենիս (փորձարարական խումբ)	
	ստուգիչ խումբ	մինչև վարժանքը	վարժանքից հետո
Սրտի կծկումների հաճախ. (գարկ/րոպե)	78,38±2,62	91,38±3,07*	78,75±2,85*
Սիստոլիկ ճնշում (մմ ս.ս.)	105,0±3,27	117,10±3,97*	105,4±3,48*
Դիաստոլիկ ճնշում (մմ ս.ս.)	73,12±2,82	67,75±2,36*	77,75±2,81*
Անոթազարկային ճնշում (մմ ս.ս.)	37,72±1,59	48,91±2,11*	35,27±1,17*

Աղյուսակից երևում է, որ Վարդենիսում բնակվող դպրոցականների սրտի կծկումների հաճախությունը Ստեփանավանի դպրոցականների նույնատիպ խմբերի համեմատությամբ բարձր է 16,6% -ով: Նրանց մոտ բարձր է նաև զարկերակային ճնշումը, որը կարելի էր բացատրել Վարդենիսի բնակլիմայական պայմաններով: Սակայն այդ խմբերում արյան ճնշման մեկ այլ ցուցանիշի՝ անոթազարկային ճնշման համեմատությունն այլ բան է հուշում: Անոթազարկային ճնշումը (սիստոլիկ և դիաստոլիկ ճնշումների տարբերությունը) արյան շրջանառության կարևոր ցուցանիշ է: Դրա բարձրացումը կամ իջեցումը վկայում է օրգանիզմում ֆունկցիոնալ որոշակի խանգարումների, մասնավորապես արյունատար անոթների առաձգականության մասին [4,11]: Անոթազարկային ճնշումն անմիջական կապ ունի արյան հոսքի շարժիչ ուժի հետ, որի շնորհիվ հյուսվածքներին թթվածին է մատակարարվում: Անոթազարկային ճնշումը նորմայում հավասար է 40 մմ ս.ս.-ի: Փորձարարական խմբի աշակերտների այդ ցուցանիշը ստուգիչ խմբի համեմատությամբ բարձր է 29,7% -ով, որը, հնարավոր է, ունի փոխհատուցողական (կոմպենսատոր) նշանակություն՝ նյութափոխանակության գործընթացներն ապահովելու համար: Սակայն անոթազարկային բարձր ճնշումը և սրտի կծկումների բարձր հաճախությունը վկայում են այդ տարածաշրջանում ապրող աշակերտների սիրտ-անոթային համակարգի գերձանրաբեռնվածության մասին, որը սրտի հիվանդությունների որոշակի ռիսկեր է պարունակում: Այդ մասին են վկայում նաև տարածաշրջանի բուժապասարկման կենտրոններից ստացված տվյալները՝ տարիքային այդ խմբերում սիրտ-անոթային խանգարումների (միոկարդիա, տախիկարդիա, շնչառական առիթմիա, հաղորդչական համակարգի տարբեր հատվածների արգելափակում) բավականին բարձր տոկոսը:

Այս հետազոտությունից պարզվեց, որ այդ վարժանքներից հետո դրական տեղաշարժեր են նկատվում դպրոցականների սիրտ-անոթային համակարգի ֆունկցիոնալ ցուցանիշներում, որոնք համարյա մոտենում են ստուգիչ տվյալներին: Աղյուսակից երևում է, որ շնչառական վարժանքներից հետո աշակերտների անոթազարկային ճնշումը համարյա մոտենում է ստուգիչ խմբի տվյալներին:

Շնչառական հատուկ վարժանքների արդյունավետությունը բացատրվում է ֆիզիոլոգիական գործընթացներում էներգիայի խնայողությամբ: Ինչպես հայտնի է, ներշնչման ժամանակ որոշակի էներգիա է ծախսվում վերին շնչուղիների պատերի դիմադրությունը, թոքերի և կրծքավանդակի հյուսվածքների առաձգականությունը, ինչպես նաև շնչափող-բրոնխներ ծառի դիմադրությունը հաղթահարելու համար [4-6,8]: Բնականաբար, շնչառության հաճախության փոքրացման դեպ-

քում խնայված էներգիայի մի մասը կարող է ծախսվել հարմարվողական այլ մեխանիզմների, մասնավորապես սիրտ-անոթային համակարգի գործունեության և օրգանիզմի ֆունկցիոնալ վիճակի բարելավման համար:

Հատուկ մարզումների ընթացքում աճում են շնչառական մկանների հզորությունը և դիմացկունությունը, լավանում են շնչառական գործընթացների լարվածությունը և, առաջին հերթին, արյան շրջանառությունը և նյութափոխանակությունը: Արդյունքում բարելավվում է ինքնազգացողությունը, և ուժեղանում մտավոր գործունեությունը, ամրապնդվում է առողջությունը, և բուժվում են որոշ հիվանդություններ [3,5,9], քանի որ օրգանիզմի հարմարվողականությունն իրականանում է ոչ միայն համակարգային կամ օրգանային, այլև բջջային, ենթաբջջային, մոլեկուլային մակարդակներում [7,12]:

Ներկայացված հետազոտության արդյունքները վկայում են սիրտ-անոթային համակարգի վրա շնչառական վարժանքների հարմարվողական ադապտացիոն ազդեցության մասին: Դրանից հետևում է, որ որոշակի ռեժիմով շնչառական շարժումների կամային օպտիմալ փոփոխությունների մեթոդը կարելի է կիրառել կլինիկայում՝ էկոլոգիապես աղտոտված տարածքների բնակչության շրջաններում շնչառական և սիրտ-անոթային համակարգերի որոշակի շեղումների շտկման նպատակով:

Հետազոտության դրական արդյունքների հետևողական իրազեկումն աշակերտներին և նրանց ծնողներին ապահովում է այդ վարժանքների իրականացումը նաև դասերից դուրս և դպրոցական արձակուրդների ընթացքում:

Այսպիսով, շնչառական վարժանքները նկատելի շտկող ազդեցություն են ունենում էկոլոգիական խնդրահարույց տարածաշրջանների բնակչության, մասնավորապես դպրոցականների առողջության վրա: Այդ մեթոդի արդյունավետությունը պայմանավորված է նաև նրանով, որ տեխնիկական միջոցներ չի պահանջում և հնարավոր է կիրառել դպրոցում ֆիզկուլտուրայի դասաժամերին: Հարկ է ընդգծել, որ երեկոյան ժամերին տանը ծնողների հսկողությամբ վարժանքների կատարումն ամրացնում է դեռահասների կամային հատկանիշները և ապահովում դրանց շարունակականությունը նաև դասերից դուրս:

Հետազոտության արդյունքը հաշվի առնելով՝ կարելի է առաջարկել այս մեթոդը կիրառել նաև այդ տարածաշրջանի բնակչության և հանքում աշխատողների համար:

Ընդունված է 03.11.22

Корригирующее влияние дыхательных упражнений на сердечно-сосудистую систему школьников экологически неблагоприятного региона

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

Нормальное течение биохимических и физиологических процессов, обеспечивающих жизнедеятельность организма, в числе других функциональных систем, зависит и от нормального функционирования сердечно-сосудистой системы. На показатели сердечно-сосудистой деятельности (частота сердечных сокращений, систолическое, диастолическое и пульсовое давление) может влиять ряд внешних и внутренних факторов: атмосферное давление, количество кислорода в атмосфере, экологическое состояние окружающей среды, различные патологии организма и др., которые могут стать причиной различных болезней. В группу риска данной проблемы входят жители районов, расположенных вблизи экологически неблагоприятной среды, особенно в регионе открытых рудников. Методом специальных дыхательных упражнений, в частности для школьников средних классов, можно снизить этот риск и предотвратить развитие патологических процессов в организме.

The Corrective Influence of Breathing Exercises on the Cardiovascular System of Schoolchildren in an Ecologically Unfavorable Region

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

The normal course of biochemical and physiological processes that ensure the vital activity of the body, including other functional systems of the body, depends on the normal functioning of the respiratory and cardiovascular systems. The indicators of the cardiovascular system (heart rate, systolic, diastolic and pulse pressure) can be influenced by a number of external and internal factors: atmospheric pressure, the amount of oxygen in the atmosphere, the ecological state of the environment, various pathologies of the body, etc., which can cause various diseases. The risk group of this problem includes residents of districts located near ecologically unfavorable environment, especially in the region of open mines, particularly the school children of that region. By means of special breathing exercises, especially among middle school students, this risk can be reduced and the development of pathological processes in the body can be prevented.

Գրականություն

1. *Агаджанян Н.А.* Горный климат, спорт и здоровье, 2005, Москва-Сочи.
2. *Аникина Л.В., Никитина Л.П.* Возможность неблагоприятной геохимической ситуации. Эколого-физиологические проблемы адаптации. Мат. XII международного симпозиума. Одесса, 2007, с.34-36.

3. *Березовский В.А., Волобуев М.И.* Тренировка к недостатку кислорода как метод оптимизации умственной работоспособности. Мат. VIII междунар. симпозиума «Эколого-физиологические проблемы адаптации». М., 1998, с.49.
4. *Григорян А.Ф., Акопян Н.С., Адамян Н.Ю., Арутюнян Р.С.* Биоэкономика внешнего дыхания человека. Теория и практика физической культуры. М., 2003, 11, с. 58-61.
5. *Казьмин В. Д.* Дыхательная гимнастика. Серия «Панацея», Ростов-н/Д., 2000.
6. *Карапetyан М.А., Абраамян С.А., Акопян Н.С., Надирян М.В., Адамян Н.Ю.* Эффективность метода произвольного уменьшения дыхательного ритма у студентов специальных медицинских групп физкультуры. Гигиена и санитария, М., 2008, 2, с. 80-84.
7. *Машина С.Ю., Александрин В.В., Горячева А.В. и др.* Адаптация к гипоксии предупреждает нарушения мозгового кровообращения при нейродегенеративном повреждении. Бюл.эксп. биол. и мед., т.142,2006, с. 132-135.
8. *Сафонов В.А.* Как дышим, так и живем. М., 2004.
9. *Сафонов В.А.* Человек в воздушном океане. М., 2006.
10. *Щетинин М. Н.* Дыхательная гимнастика А.Н. Стрельниковой. М., 2002.
11. *Aghajanyan S.* Controlled breathing plays an important role during the adaptation to highland. Scholars Academic Journal of Biosciences (SAJB), 2014, 2(4), pp.277-284.
12. *Aghajanyan S., Karapetyan M., Adamyan N., Amiryan S.* Role of controll breathing in adaptation to high altitude American Journal of Biosciences, 2013, vol.1, no.1, pp.16-23.
13. *Nattie E.* Central chemoreception is a complex system function that involves multiple brain stem sites. J. Appl. Physiol., 2009, no.106, pp.1464-1466.

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Ակնարկներ

<i>Հարությունյան Լ.Ա., Ջիլավյան Գ.Ա.</i> Չվարանների քաղցկեղի ռեցիդիվներ, դասակարգում, բուժման ընդհանուր սկզբունքներ	3
<i>Զալինյան Ն.Գ., Խալաթյան Ա. Մ., Խաչատրյան Ս. Ա., Նալբանդյան Մ. Ա., Ստեփանյան Տ. Է., Թամամյան Գ. Ն., Մանուկյան Գ. Դ.</i> Նորագույն էնդոսկոպիկ մեթոդների դերը հաստ աղու նորագոյացությունների ախտորոշման և բուժման մեջ	11
<i>Էֆրեմիդու Մ. Լ., Օսիպյան Մ. Ա., Հազինյան Ի. Ս., Գինոսյան Ք. Վ.</i> Փտրիատիկ արթրիտ. բուժման ժամանակակից մոտեցումները	21
<i>Սևոյան Լ. Գ., Եղիազարյան Ն. Գ., Բազեյան Ս. Ա., Գինոսյան Ք. Վ.</i> Պարանեոպլաստիկ ռևմատիկ համախտանիշներ	32
<i>Թովյան Ա. Պ., Քեշիշյան Ա. Ա., Հակոբյան Ա. Հ., Խաչիկյան Խ. Մ.</i> Բազալբջային քաղցկեղի տարբերակիչ ախտորոշումը և կանխորոշող դերմատոսկոպիական գործոնների դերը բուժման մեթոդի ընտրության հարցում	44
<i>Հարդյան Գ. Կ., Աբրահամյան Ս. Հ.</i> Պլազենտայի մորֆոֆունկցիոնալ խանգարումների դերը սրտի բնածին արատների ձևավորման մեջ	55
<i>Խաչատրյան Մ. Ս.</i> Պիրիմիդինային նուկլեոտիդները որպես ուղեղի արյան շրջանառության խանգարումների շտկման հեռանկարային նյարդապաշտպան միջոցներ	65

Կլինիկական բժշկություն

<i>Ջիլավյան Գ.Ա., Ջիլավյան Ամ. Գ.</i> Վիրաբուժական բուժման դերը արգանդի վզիկի քաղցկեղի համակցված թերապիայի մեջ	77
<i>Մանվելյան Ռ.Լ., Համբարձումյան Կ. Մ., Կոստանյան Տ. Ս.</i> Կորոնար զարկերակների գնահատումը ստորին վերջույթների զարկերակների օկլուզիոն ախտահարմամբ պացիենտների մոտ	86
<i>Վարժապետյան Ա.Ս., Մեսրոպյան Ռ.Ն., Պետրոսյան Դ.Բ., Վարժապետյան Լ.Ա.</i> Ներվիրահատական նեյրոմոնիթորինգի մեթոդի կիրառումը վահանաձև գեղձի վիրաբուժության մեջ (մեր առաջին փորձը)	91
<i>Գևորգյան Է. Ս., Բաղդասարյան Կ. Վ.</i> COVID-19-ի ազդեցությունն ուսանողների սիրտ-անոթային համակարգի հարմարվողական հնարավորությունների վրա	99
<i>Չախոյան Ա.Ա., Սահակյան Ա.Ե.</i> COVID-19-ի բուժման դեղերի կլինիկատեստեսագիտական վերլուծությունը բուժօգնության ստացիոնար մակարդակում	112
<i>Կարապետյան Մ.Ա., Աղաջանյան Ս.Ռ., Ադամյան Ն.Յու.</i> Շնչառական վարժանքների շտկող ազդեցությունը էկոլոգիապես անբարենպաստ բնակավայրերի դպրոցականների սիրտ-անոթային համակարգի գործունեության վրա	122

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

<i>Арутюнян Л. А., Джилаван Г.А.</i> Рецидивы рака яичников, классификация, общие принципы лечения	3
<i>Залинян Н. Г., Халатян А.М., Хачатрян С. А., Налбандян М. А., Степанян Т. Э., Тамамян Г. Н., Манукян К. Д.</i> Роль новейших эндоскопических методов в диагностике и лечении новообразований толстой кишки	11
<i>Эфремиду М.Л., Осипян М.А., Казинян И.С., Гиносян К.В.</i> Псориатический артрит: современные подходы к лечению	21
<i>Севоян Л.Г., Егиазарян Н.Г., Базеян С.А., Гиносян К.В.</i> Паранеопластические ревматические синдромы	32
<i>Топчян А.П., Кешишян А.А., Акопян А.А., Хачикян Х.М.</i> Дифференциация базальноклеточного рака и роль дерматоскопических предикторов в выборе метода терапии	44
<i>Гардян Г. К., Абрамян С. О.</i> Роль морфофункциональных нарушений плаценты в развитии пороков сердца.	55
<i>Хачатурян М.С.</i> Пиримидиновые нуклеотиды – перспективные нейропротекторы нарушенного мозгового кровообращения	65

Клиническая медицина

<i>Джилаван Г.А., Джилаван Ам.Г.</i> Роль хирургического лечения в комбинированной терапии рака шейки матки ..	77
<i>Манвелян Р.Л., Амбарцумян К.М., Костанян Т.С.</i> Оценка коронарных сосудов у пациентов с окклюзионными поражениями нижних конечностей	86
<i>Варжапетян А.М., Месропян Р.Н., Петросян Д.И., Варжапетян Л.А.</i> Применение метода интраоперационного нейромониторинга при хирургии щитовидной железы (наш первый опыт)	91
<i>Геворкян Э.С., Багдасарян К.В.</i> Влияние COVID-19 на адаптивные возможности сердечно-сосудистой системы студентов	99
<i>Чахоян А.А., Саакян А.Е.</i> Клинико-экономический анализ препаратов для лечения COVID-19 на стационарном уровне оказания помощи	112
<i>Карпетян М.А., Агадгжаниян С.Р., Адамян Н.Ю.</i> Корректирующее влияние дыхательных упражнений на сердечно-сосудистую систему школьников экологически неблагоприятного региона	122

CONTENTS

Reviews

<i>Harutyunyan L. A., Jilavyan G. A.</i> Recurrence of Ovarian Cancer, Classification, General Principles of Treatment	3
<i>Zalinyan N. G., Khalatyan A. M., Khachatryan S. A., Nalbandyan M. A., Stepanyan T. E., Tamamyanyan G. N., Manukyan K. D.</i> The Role of Modern Endoscopic Methods in Diagnosis and Treatment of Colonic Lesions	11
<i>Efremidu M. L., Osipyanyan M. A., Ghazinyan I. S., Ginosyan K. V.</i> Psoriatic Arthritis: Modern Approaches to Treatment	21
<i>Sevovyan L. G., Yeghiazaryan N. G., Bazeyan S. A., Ginosyan K. V.</i> Paraneoplastic Rheumatic Syndromes	32
<i>Topchyan A. P., Keshishyan A. A., Hakobyan A. H., Khachikyan Kh. M.</i> The Basal Cell Carcinoma Differential Diagnostics and the Role of Dermoscopic Predictors in the Choice of Therapy	44
<i>Ghardyan G. K., Abrahamyan S. H.</i> Role of Placental Morphofunctional Changes in Development of Congenital Heart Malformations	55
<i>Khachaturyan M. S.</i> Pyrimidine Nucleotides as Promising Neuroprotective Agents for the Correction of Cerebrovascular Disorders	65

Clinical Medicine

<i>Jilavyan G. A., Jilavyan Am. G.</i> The Role of Surgical Treatment in Combination Therapy for Cervical Cancer	77
<i>Manvelyan R. L., Hambardzumyan K. M., Kostanyan T. S.</i> Evaluation of Coronary Arteries on Patients with Lower Extremity Arterial Occlusive Disease	86
<i>Varzhapetyan A. M., Mesropyan R. N., Petrosyan D. I., Varzhapetyan L. A.</i> Application of the Method of Intraoperative Neuromonitoring in Surgery of the Thyroid Gland (Our First Experience)	91
<i>Gevorkyan E. S., Baghdasaryan K. V.</i> Influence of COVID-19 on the Adaptive Capacity of the Cardiovascular System of Students	99
<i>Chakhoyan A. A., Sahakyan A. E.</i> Clinical-Economic Analysis of Drugs for the Treatment of COVID-19 at the Stationary Level of Medical Care	112
<i>Karapetyan M. A., Agadganyan S. R., Adamyan N. Yu.</i> The Corrective Influence of Breathing Exercises on the Cardiovascular System of Schoolchildren in an Ecologically Unfavorable Region	122

Հանդեսի ուղղվածությունը (պրոֆիլը)

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

Հոդվածների ձևավորումը

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

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

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

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

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

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

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

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

Профиль журнала

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

Оформление статей

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

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

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

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

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

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

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

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

Profile of the journal

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

Design of the articles

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редактирование и корректирование
И.Г. Апкарян, Ш.С. Геворгян
Компьютерная верстка В.Х. Папян

Изд. заказ N 1242
Сдано в производство 02.06.2023г.
Формат 70x100¹/₁₆. 8.5 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