

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, № 3



ՀՀ ԳԱԱ «ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ» ՀՐԱՏԱՐԱԿԶՈՒԹՅՈՒՆ
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**,
Ս.Բ. Աղաջանով, Հ.Ս. Գալստյան, Ե. Գարաբեդյան (Ֆրանսիա), Ա.Մ. Գրիբովսկի
(ՌԴ/Ղազախստան), Ա. Դարզի (Մեծ Բրիտանիա), Գ.Ն. Թամամյան,
Վ.Պ. Հակոբյան, Հ.Ս. Ղազարյան (Նորվեգիա), Լ.Մ. Մկրտչյան, Ա.Ա. Մուրադյան,
Մ.Զ. Նարիմանյան, Զ.Ա. Տեր-Ավետիքյան

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

Главный редактор А.К.Шукрян
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.Александрян**, 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 А.К.Shukuryan
Assistant Editor G. N. Tamamyan
Secretary-in-Chief I.G.Apkaryan

Editorial Board: R.A. Abrahamian, K.G. Adamyan, M.I. Agajanov, **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.

UDK 616-007.272+616.7
DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.3-3

To the Issue of Hybrid Revascularization in Cases of Longer Arterial Occlusive Diseases of Lower Limbs

K. M. Hambardzumyan

*"Best Life" Medical Center
Fanarjyan 55a, Yerevan, Armenia, 0052*

Keywords: lower extremity artery disease, below-the-knee arteries, tibial arteries
profundoplasty

Introduction

Arteriosclerosis accounts for 60–80% of lower extremity artery disease (LEAD) [5, 12]. Although PAD has traditionally been perceived as a disease affecting men, the prevalence of PAD appears to be equal among senior men and women. Since the report of the Transatlantic Inter-Society Consensus (TASC) II guideline in 2007, endovascular therapy has become one of the first-line treatment strategies for patients with critical limb ischemia (CLI) [1, 10]. Moreover, some multicenter randomized controlled trials have shown that the amputation-free survival rate following percutaneous transluminal angioplasty (PTA) is similar to that of bypass surgery [2, 4]. However, a similar limb salvage rate of PTA was achieved in the treatment of CLI with below-the-knee (BTK) lesions when compared with surgery. Nevertheless, the higher rate of target lesion revascularization (TLR) and the lower primary patency rate are still causing concerns [8]. Due to anatomical particularities of lower extremity arteries, as bifurcation of common femoral artery caused by some lesions, balloon angioplasty, and stenting frequently have adverse effects on distal arteries and accompanied by restenosis [11]. In these patients, as an alternative to percutaneous interventions, profundoplasty is a surgical treatment method that improves collateral branches and increases blood supply [13]. Hybrid operations, as a combination of peripheral balloon dilatation with profundoplasty of short superficial saphenous artery (SFA) alloprosthesis, might make the best of both treatment methods [1]. The relevance of this discussion is justified by the obvious tendency of aging of society and the fact that LEAD exponentially increases after the age of 65 [1]. Thus, our study aimed to evaluate the safety and efficiency of the combination of peripheral balloon dilatation with profundoplasty or short SFA alloprosthesis in patients with diabetes mellitus and moderate-stage LEAD.

Material and Methods

A systematic literature search was conducted in prominent scientific databases, including Medline, PubMed, Elsevier, and Google Scholar, to identify relevant articles published between August 2001 and March 2022. The search terms used for each database were tailored to capture studies examining the combination of peripheral balloon dilatation with profundoplasty in comparison to balloon angioplasty or stenting alone. The inclusion criteria involved prospective studies published in the English language and had a minimum follow-up duration of six months. On the other hand, retrospective studies and those with inadequate follow-up were excluded from the analysis.

The study's primary endpoints focused on evaluating the efficacy and safety of the combination treatment approach. These endpoints included Target Vessel Failure (TVF), including composite outcomes such as cardiac death, lower limb ischemia, clinically indicated target lesion revascularization (TLR), target vessel revascularization (TVR), and acute lower limb ischemia.

By adhering to rigorous inclusion and exclusion criteria, we aimed to gather a comprehensive body of evidence to assess the benefits of peripheral balloon dilatation with profundoplasty compared to balloon angioplasty or stenting alone. This systematic approach ensures the reliability and validity of our findings and provides a solid foundation for guiding clinical decision-making and optimizing treatment strategies for patients with diabetes mellitus and moderate-stage lower extremity artery disease (LEAD).

Results and Discussion

The results of the literature review indicate that the combination treatment approach of peripheral balloon dilatation with profundoplasty or short SFA alloprosthesis shows favorable outcomes in patients with diabetes mellitus and moderate-stage LEAD. Compared to superficial femoral artery stenting (SFAS) alone, the combination treatment leads to improved postoperative ankle brachial index (ABI) [1] and Rutherford grade. Moreover, the patency rates during follow-up were higher with the combination treatment [7]. The hybrid operation demonstrates significant benefits in alleviating clinical symptoms and improving vascular prognosis in Chinese patients [3]. However, LEA profundoplasty alone has limited effects on distal blood supply and reduced distal pressure when compared to LEA angioplasty alone [6]. In previous studies, SFAS has resulted in obvious improvement of ABI and Rutherford grade after surgery by restoring anatomical structure, but the patency rate after SFAS was not very high during the follow-up [9, 14]. Another study has suggested that the patency rate after SFAS was 51% in 432 patients with LEAD during the follow-up [14]. Meanwhile, the deep femoral artery has the ability to

improve blood circulation in the lower extremities with the help of a vascular network around the knee and hip joints.

Based on the available literature data, it is observed that compared with SFAS, combined SFAS and DFAP improved not only ankle brachial index (ABI) and Rutherford grade after surgery but also the patency rate during the follow-up in Chinese patients with LEAD [1,7]. Hybrid operations have shown a significant value in alleviating clinical symptoms after surgery and improving vascular prognosis in Chinese patients [3]. Both SFAS and DFAP have been gradually applied and have shown certain efficiency in clinical practice [7]. However, LEA profundoplasty alone has limited effects on distal blood supply and reduced distal pressure compared to LEA angioplasty alone [6]. In previous studies, SFAS has resulted in obvious improvement of ABI and Rutherford grade after surgery by restoring anatomical structure, but the patency rate after SFAS was not very high during the follow-up [9,14]. Another study has suggested that the patency rate after SFAS was 51% in 432 patients with LEAD during the follow-up [14]. Meanwhile, the deep femoral artery has the ability to improve blood circulation in the lower extremities with the help of a vascular network around the knee and hip joints. Muzzafer A. Chaudery et al. reported the results of a study in which they compared the open and hybrid treatments in below the knee pathology for critical limb-threatening ischemia. The investigators declared that hybrid surgery offers promising results and could be considered in the treatment of multi-level lower limb arterial disease, especially in high-risk patients or those who are not suitable for either open or endovascular techniques as a sole treatment modality [3].

Accepted 13.03.23

К вопросу о гибридной реваскуляризации при продолгованных артериальных окклюзионных заболеваниях нижних конечностей

К.М. Амбарцумян

Данный литературный обзор направлен на оценку безопасности и эффективности комбинированного подхода к лечению, включающему периферическую баллонную дилатацию с профундопластикой или аллопротезированием поверхностной бедренной артерии (ПБА) у пациентов с сахарным диабетом и заболеванием артерий нижних конечностей (ЗАНК) средней стадии. Был проведен всесторонний поиск литературы в нескольких базах данных и проанализированы соответствующие статьи, опубликованные в период с августа 2001 г. по март 2022г. Включены также проспективные исследования, сравнивающие только баллонную ангиопластику или стентирование с комбинированным лечением. Результаты обзора литературы показывают, что по сравнению со стентированием только ПБА комбинированный подход, включающий стентирование ПБА и профундопластику глубокой бедренной артерии (ГБА), привел к улучшению лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и градации по Резерфорду после операции,

а также к более высоким показателям проходимости при последующем наблюдении. Гибридная операция продемонстрировала значительную эффективность в облегчении клинических симптомов после операции и улучшении сосудистого прогноза у пациентов с ЗАНК. Комбинированный подход, стентирование ПБА и профундопластика ГБА показали определенную эффективность в клинической практике. Однако только профундопластика артерий нижних конечностей оказывала ограниченное влияние на дистальное кровоснабжение и снижала дистальное давление по сравнению с одной лишь ангиопластикой артерий нижних конечностей. Изолированное стентирование ПБА привело к улучшению ЛПИ и градации по Резерфорду после операции, но имело меньшую эффективность, в контексте скорости проходимости во время последующего наблюдения. Эти данные свидетельствуют о том, что комбинированный подход к лечению периферической баллонной дилатации с профундопластикой или коротким аллопротезом ПБА позволяет прогнозировать улучшение результатов у пациентов с сахарным диабетом и умеренной стадией ЗАНК, особенно у тех, кому не подходят только открытые или эндоваскулярные методы. Необходимы дальнейшие и более долгосрочные исследования, чтобы подтвердить эти результаты и оптимизировать стратегии лечения для этой группы пациентов.

Հիբրիդային ռևասկուլյարիզացիայի խնդիրը ստորին վերջույթների պերիֆերիկ զարկերակների ծավալային խցանմամբ հիվանդությունների դեպքում

Կ.Մ. Համբարձումյան

Այս գրականության ակնարկը նպատակ ունի գնահատելու համակցված բուժման մոտեցման անվտանգությունն ու արդյունավետությունը, որը ներառում է պերիֆերիկ անոթների բալոն անգիոպլաստիկան պրոֆունդոպլաստիկայի կամ մակերեսային ազդրային զարկերակների ալոպրոստետիկայի հետ շաքարային դիաբետով և ստորին վերջույթների զարկերակների հիվանդությամբ պացիենտների մոտ: Կատարվել է գրականության համապարփակ որոնում մի քանի տվյալների բազաներում, և վերլուծվել են 2001 թվականի օգոստոսից մինչև 2022 թվականի մարտ ամիսների ընթացքում հրապարակված համապատասխան հոդվածները: Ներառված են եղել հեռանկարային հետազոտություններ, որոնք համեմատում են բալոն անգիոպլաստիկան կամ ստենտավորումը միայն՝ համակցված թերապիայի հետ: Գրականության ուսումնասիրության արդյունքները ցույց են տալիս, որ, համեմատած միայն մակերեսային ազդրային զարկերակի ստենտավորման հետ, մակերեսային ազդրային զարկերակի ստենտավորման և խոր ազդրային զարկերակի պրոֆունդոպլաստիկայի համակցված մոտեցումը հանգեցրել է վիրահատությունից հետո կոճ-բրախիալ ինդեքսի և Ռեզերֆորդի աստիճանի բարելավման, ինչպես նաև ավելի բարձր թափանցիկության հսկողության ժամանակ: Այս արդյունքները ցույց են տալիս, որ ծայրամասային բալոն անգիոպլաստիկա բուժման համակցված մոտեցումը պրոֆունդոպլաստիկայով կամ կարճ մակերեսային ազդրային զարկերակի ալոպրոթեզով խոս-

տանում է բարելավել արդյունքները շաքարային դիաբետով և ստորին վերջույթի միջին ծանրության աթերոսկլերոզով հիվանդների մոտ, հատկապես նրանց մոտ, ովքեր հարմար չեն միայն բաց կամ էնդովասկուլյար տեխնիկայի համար: Այս արդյունքները հաստատելու և հիվանդների այս խմբի բուժման ռազմավարություններն օպտիմալացնելու համար անհրաժեշտ են լրացուցիչ երկարաժամկետ հետազոտություններ:

References

1. Aboyans V., Ricco JB., Bartelink MEL, Björck M., Brodmann M., Cohnert T., Collet JP. *et al.* ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for vascular surgery (esvs): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries endorsed by: the European stroke organization (eso) the task force for the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.*, 2018, 39:763–816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
2. Adam DJ., Beard JD., Cleveland T., Bell J., Bradbury AW., Forbes JF. *et al.* Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, 366 (9501):1925–34. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67704-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67704-5) PMID: 16325694.
3. Chaudery MA., Patel SD., Zayed H. Outcomes of open and hybrid treatments in below the knee pathology for critical limb threatening ischemia. *J Cardiovasc. Surg. (Torino)*, 2021 Apr;62(2):111-117. doi: 10.23736/S0021-9509.21.11654-4. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33463145.
4. Conte MS., Bandyk DF., Clowes AW., Moneta GL., Seely L., Lorenz TJ. *et al.* Results of PREVENT III: a multicenter, randomized trial of edifoligide for the prevention of vein graft failure in lower extremity bypass surgery. *J Vasc. Surg.*, 2006, 43(4):742–51; discussion 51. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.12.058> PMID: 16616230.
5. Fowkes FG., Rudan D., Rudan I., Aboyans V., Denenberg JO., McDermott MM. *et al.* Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*, 2013, 382:1329–40. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0.
6. Govedarski V., Genadiev S., Galachev V., Zahariev T., Nachev G. Diagnostic criteria when establishing indications for revascularization of profunda femoris artery. *Khirurgiia*, 2009 4:47–9. 10.1055/s-0028-1096702.
7. Hong SJ., Ko YG., Suh Y., Shin DH., Kim JS., Kim BK. *et al.* Outcomes of stents covering the deep femoral artery origin. *EuroIntervention*, 2014, 10:632– 9. doi: 10.4244/EIJV10I5A109.
8. Iida O., Nakamura M., Yamauchi Y., Fukunaga M., Yokoi Y., Yokoi H. *et al.* 3-Year Outcomes of the OLIVE Registry, a Prospective Multicenter Study of Patients With Critical Limb Ischemia: A Prospective, MultiCenter, Three-Year Follow-Up Study on Endovascular Treatment for Infra-Inguinal Vessel in Patients With Critical Limb Ischemia. *JACC Cardiovasc Interv.*, 2015, 8(11):1493–502. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.07.005> PMID: 26404203.
9. Laird JR., Zeller T., Loewe C., Chamberlin J., Begg R., Schneider PA. *et al.* Novel Nitinol stent for lesions up to 24 cm in the superficial femoral and proximal popliteal arteries: 24-month results from the TIGRIS randomized trial. *J Endovasc Ther.*, 2018, 25:68–78. doi: 10.1177/1526602817749242.
10. Lyden SP., Smouse HB. TASC II and the endovascular management of infrainguinal disease. *J Endovasc. Ther.*, 2009, 16(2 Suppl 2):Ii5–18. <https://doi.org/10.1583/08-2659.1> PMID: 19624072.
11. Nakayama M., Sakamoto F. Proximal direct endarterectomy combined with simultaneous distal endovascular therapy for chronic full-length occlusion of the

- superficial femoral artery in elderly patients. *Asia J Surg.*, 2013 36:104–10. doi: 10.1016/j.asjsur.2012.11.006.
12. *Sampson UK., Fowkes FG., McDermott MM., Criqui MH., Aboyans V., Norman PE. et al.* Global and regional burden of death and disability from peripheral artery disease: 21 world regions, 1990 to 2010. *Glob Heart*, 2014, 9:145– 58. doi: 10.1016/j.gheart.2013.12.008
 13. *Silva JA., White CJ., Ramee SR., Collins TJ., Jenkins JS., Sabet S. et al.* Percutaneous profundaplasty in the treatment of lower extremity ischemia: results of longterm surveillance. *J Endovasc. Ther.*, 2008, 1:75–82. doi: 10.1177/152660280100800113
 14. *Suzuki K., Iida O., Soga Y., Hirano K., Inoue N., Uematsu M. et al.* Long-term results of the S.M.A.R.T. Control (TM) stent for superficial femoral artery lesions, J-SMART registry. *Circ J.*, 2011, 75:939–44. doi: 10.1253/circj.CJ-10-1029.

ՀՏԴ 616-006+615.849

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.3-9

Վիզուալիզացիոն մեթոդների կիրառումը ժամանակակից ճառագայթային ուռուցքաբանությունում

Պ. Մ. Անտոնյան

«ԻԴԱ Մեդիքլ Գրուպ» ՓԲԸ,
0052, Երևան, Ֆանարջյան փ., 29

Բանալի բառեր. ճառագայթային թերապիա, չարորակ նորագոյացությունների բուժում, մագնիսառեզոնանսային շերտագրություն

Ճառագայթային թերապիայի ժամանակակից մեթոդների ներդրումը հնարավորություն է ընձեռում բարձրացնելու ճառագայթման չափաբաժնի առաքման ճշգրտությունը՝ կարևորելով ճառագայթային բուժման պլանավորման օպտիմիզացիայի դերի արդիականացումը: Ակնարկում արծարծվում է ժամանակակից վիզուալիզացիոն տեխնիկայի դերը ճառագայթային թերապիայի բոլոր փուլերում՝ մոդելավորում, պլանավորում, ճառագայթային մոնիթորինգ և բուժման արդյունավետության գնահատում: ՄՌԾ-ի, ՊԷՇ/ՀՇ-ի մորֆոլոգիական և ֆունկցիոնալ մեթոդների կիրառումը՝ մետաբոլիկ և ռեցեպտորային մարկերներով, ուլտրաձայնային հետազոտությունը թույլ են տալիս բարձրացնել պլանավորման ճշգրտությունը և ապահովել բուժման գործընթացի արդյունավետ հսկողություն:

Ժամանակակից ճառագայթային թերապիան (ՃԹ), հանդիսանալով չարորակ նորագոյացությունների բուժման հիմնարար և արդյունավետ մեթոդներից մեկը, ցուցված է քաղցկեղով հիվանդների 50-60%-ին: ՃԹ-ի բարձր կլինիկական կիրառելիությունն ապահովվում է վերջին տարիներին ներդրված և լայն կիրառվող նորագույն տեխնոլոգիաներով, ինչպիսիք են ճառագայթման փնջի ինտենսիվության մոդուլացմամբ (Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT), առցանց ստացված պատկերների կառավարմամբ (Image-Guided Radiation Therapy, IGRT), ստերոտաքսիկ և ադրոնային թերապիան: ՃԹ այս նոր տեխնոլոգիաները թույլ տվեցին ավելի ճշգրիտ գնահատել ուռուցքում և հարակից հյուսվածքներում կլանված չափաբաժինները, ապահովել բուժման ծավալի ճշգրիտ թիրախավորումը և առավելագույն ճառագայթային չափաբաժնի առաքումը բուժման ենթակա պլանավորված

թիրախին՝ նվազագույնի հասցնելով ճառագայթային ազդեցությունն առողջ հյուսվածքների և օրգանների վրա [1, 3, 24, 26]:

Ճառագայթային ուռուցքաբանության (ՃՈԻ) հնարավորությունների ընդլայնումը և բժշկական սարքավորումների կատարելագործումը մեծացրել են ՃԹ-ի պլանավորման պահանջները, որոնք մեծամասամբ կախված են ուռուցքի և հարակից ռիսկի օրգանների դիրքի եռաչափ անատոմիական ճշգրիտ տեղորոշումից, երկրաչափական ձևի և չափսի գնահատումից, ուռուցքում ընթացող մետաբոլիկ պրոցեսներից և այլն: ՃԹ-ի պլանավորման և մոնիթորինգի բարելավման համար լայնորեն կիրառվում են մորֆոլոգիական և ֆունկցիոնալ վիզուալիզացիայի մեթոդների վերջին ձեռքբերումները՝ համակարգչային շերտագրություն (ՀՇ), մագնիսառեզոնանսային շերտագրություն (ՄՌՇ), պոզիտրոն-էմիսիոն շերտագրություն (ՊԷՇ), ուլտրաձայնային հետազոտություն (ՈՒՁՀ) և այլն: Այս մեթոդները հնարավորություն տվեցին իրականացնելու բուժման 3D եռաչափ, կամ ինչպես ընդունված է ասել, բուժման կոնֆորմալ պլանավորում [7, 18, 36]:

Արդի բարձր ճշգրտությամբ ՃԹ-ն ներառում է 5 հիմնական փուլ՝ բուժման մոդելավորում, բուժման պլանավորում, հիվանդի դիրքի ստուգում և ճշգրտում, ճառագայթային չափաբաժնի առաքում և բուժման արդյունավետության գնահատում [18]:

Բուժման մոդելավորում: Այս փուլում տեղեկություններ են հավաքվում հիվանդի անատոմիատեղագրական առանձնահատկությունների վերաբերյալ: Մոդելավորման սկզբնական մեթոդներն իրականացվում էին 2D երկչափ սիմուլյատորների օգնությամբ, որոնք կազմված էին ռենտգենյան խողովակից և կատարում էին նույն շարժումները, ինչ թերապևտիկ բուժասարքը:

Սարքը նմանակում էր բուժումը՝ կիրառելով ճառագայթման ցածր չափաբաժին. այստեղից էլ «սիմուլյացիա» անվանումը: Սակայն սովորական ռենտգենյան սիմուլյատորները չէին կարող ապահովել լիարժեք 3D եռաչափ տեղեկատվություն, այդ իսկ պատճառով աստիճանաբար դուրս եկան գործածությունից: Ներկայումս սիմուլյացիայի համար կիրառվում են եռաչափ վիզուալիզացիայի սարքեր, որոնց թվում առավել հաճախ օգտագործվողը ՀՇ-ն է: ՀՇ-ն լայն կիրառություն գտավ՝ ճառագայթման չափաբաժնի հաշվարկման համար անհրաժեշտ հյուսվածքների խտության մասին ճշգրիտ տեղեկատվություն տրամադրելու շնորհիվ: ՀՇ-ին ներկայացվող հիմնական պահանջները ՃԹ-ի պլանավորման համար հետևյալն են՝ հարթ սեղան և պատուհանի լայն բացվածք, առնվազն 70 սմ [18]:

ՀՇ-ի օգտագործումը և կիրառումն առանձին կամ համակցված ՄՌՇ-ի և ՊԷՇ-ի հետ համարվում են ստանդարտ ընթացակարգեր՝ եռաչափ կոնֆորմալ թերապիայի փուլերի իրականացման համար:

Խորհուրդ է տրվում նաև բուժման սիմուլյացիայի ընթացքում ճառագայթային ուռուցքաբանի ներկայությունը՝ անհրաժեշտ ճշգրտումներ և գծանշումներ կատարելու համար:

ՃԹ-ի պլանավորում: ՃԹ-ի պլանավորումը բաղկացած է մի քանի փուլից՝ ճառագայթվող կամ թիրախային ծավալի և հարակից ռիսկի օրգանների եզրագծում, ճառագայթման չափաբաժնի սահմանափակումների որոշում և բուժման ծրագրի հաստատում, որը համապատասխանում է այս չափանիշներին: Բուժման սիմուլյացիան և ՃԹ-ի պլանավորումը, հանդիսանալով առանձին փուլեր, սերտորեն կապված են իրար հետ:

ՃԹ-ի պլանավորման հիմնական եղանակը ՀՇ-ի վիզուալիզացիան է: Այս մեթոդը բավականին արդյունավետ է այնպիսի հյուսվածքների տարբերակման համար, որոնք ունեն իրարից զգալիորեն տարբերվող ռենտգենյան ճառագայթների կլանման կամ թուլացման գործակից: Սակայն դժվար է տարբերակել նմանատիպ թուլացում ունեցող փափուկ հյուսվածքները, եթե նրանց միջև չկա միջանկյալ այլ հյուսվածք (օր.՝ ոսկրային կամ ճարպային հյուսվածք): Այս սահմանափակումը հանգեցնում է մի շարք դժվարությունների և անորոշությունների՝ գլխի և պարանոցի, կրծքագեղձի, կերակրափողի, թոքի, շագանակագեղձի և գլխուղեղի քաղցկեղի տեղակայումների ժամանակ [5, 9]:

Ճառագայթվող ծավալի ճշգրտությունը մեծացնելու համար ՀՇ-ն հաճախ փոխարացվում է ՄՌՇ-ով, ապահովում է փափուկ հյուսվածքների բարձր տարածական թույլատրելիություն և կոնտրաստավորում [7]:

ՄՌՇ-ի կիրառման թերություններից են դոզիմետրիկ հաշվարկների համար անհրաժեշտ հյուսվածքների էլեկտրոնային խտության վերաբերյալ տեղեկատվության ստացման անհնարինությունը, ոսկրերի թույլ կոնտրաստավորումը, ստացված պատկերների երկրաչափական աղավաղումների հավանականությունը: Վերջին տարիներին մշակվել և ստեղծվել են հատուկ համակարգչային ծրագրեր, որոնք հնարավորություն են տալիս մասամբ վերացնելու վերը նշված թերությունները [1, 42]:

Ներկայումս ՄՌՇ-ի կիրառումը դառնում է գերիշխող ՃԹ-ում: Ժամանակակից տեխնոլոգիական զարգացումները հնարավորություն են տալիս ներկառուցելու ՄՌՇ-ն ճառագայթման համակարգի հետ՝ ապահովելով հիվանդների դիրքի հսկողության հնարավորությունը և

ճառագայթման գործընթացն անմիջապես ՃԹ-ի սենյակում: Այս համակարգերն ապահովում են փափուկ հյուսվածքների կառուցվածքների անմիջական վիզուալիզացիա՝ պայմաններ ստեղծելով ուռուցքային օջախների և հարակից ռիսկի օրգանների սահմանների արագ և ճշգրիտ որոշման համար՝ ապահովելով ՃԹ-ի առավելագույն ճշգրտությունը [6, 8, 10, 12, 34, 41]:

Չնայած մորֆոլոգիական վիզուալիզացիայի առաջատար դերին՝ ՃԹ-ի ժամանակ առաջանում են հարցեր, որոնք չեն կարող լինել ամբողջությամբ լուծված: Կարևորագույն հարցերից մեկը կենսունակ ուռուցքային հյուսվածքի իրական ծավալի որոշումն է՝ հատկապես նախորդող բուժումներից հետո:

Այս դեպքում կարևոր ախտորոշիչ տեղեկատվություն կարելի է ձեռք բերել՝ օգտագործելով ՊԷՇ, որը թույլ է տալիս հասկանալ նորագոյացությունների մոլեկուլային մակարդակի առանձնահատկությունները, ինչպիսիք են բջիջների նյութափոխանակությունը կամ ռեցեպտորների էքսպրեսիան: Ստացված տեղեկատվությունը կարող է օգտագործվել՝ ուռուցքային պրոցեսի ծավալը և տարածվածությունը պատկերացնելու համար, գնահատելու բուժման պատասխանը, կանխատեսելու բուժման արդյունավետությունը, ճշգրիտ եզրագծելու ճառագայթվող ծավալի սահմանները [40]:

Ապացուցված է ՊԷՇ-ի կիրառման արդյունավետությունը հատկապես թոքի քաղցկեղի և լիմֆոմաների ժամանակ: ՊԷՇ/ՀՇ-ի կիրառումը կերակրափողի քաղցկեղի ժամանակ բերել է ճառագայթման ծավալների փոփոխության տվյալ տեղակայումով հիվանդների կեսից ավելիի մոտ [27]: Որակյալ ՃԹ-ի պլանավորումը թույլ է տալիս ինչպես ընդլայնել սկզբնական ճառագայթման դաշտերը, այնպես էլ նվազեցնել ճառագայթային ազդեցությունը կրիտիկական օրգանների վրա [20, 28, 29]: ՊԷՇ/ՀՇ-ի կիրառումը ոչ վիրահատելի ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղի ժամանակ հանգեցրել է հիվանդների 1/3-ի մոտ ճառագայթման ծավալի 30%-ով ավելացման ի հաշիվ լրացուցիչ լիմֆատիկ հանգույցների ընդգրկման և առաջնային ուռուցքի ծավալի ընդլայնման [39]:

Կլինիկական հետազոտությունները հաստատել են ՃԹ-ի ավելի մեծ արդյունավետություն ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղով հիվանդների մոտ, երբ ՃԹ-ի պլանավորումն իրականացվել է ՊԷՇ/ՀՇ-ի պատկերների հիման վրա 18Ֆ-ֆտորդեօքսիգլյուկոզայի (18F-fluorodeoxyglucose, 18F-FDG)՝ համեմատած ՀՇ-ի պատկերների հետ [31]:

Վիզուալիզացիայի տարբեր մեթոդների համակցված կիրառում: ՃԹ-ի պլանավորման կատարելագործմանն է ուղղված մի քանի վիզուալիզացիոն մեթոդներից համակցված պատկերների ստացումը:

ՊԷՇ-ի և ՄՌՇ-ի տվյալները պետք է ճշգրիտ համապատասխանեցվեն սիմուլյացիայից ստացված ՀՇ-ի պատկերների հետ:

Որպես կանոն, բուժման պլանավորման համակարգերում ՀՇ-ի պատկերները համարվում են ստանդարտ, որոնց վերադրվում են այլ մեթոդների կիրառումից ստացված պատկերները:

Եթե ուռուցքի ծավալը կարելի է ավելի հստակ եզրագծել ՄՌՇ-ի միջոցով, և հայտնի է ՄՌՇ-ի և ՀՇ-ի միջև փոխակերպման երկրաչափության գործակիցը, ապա թիրախային ծավալը կարող է եզրագծվել ՄՌՇ-ի պատկերների հիման վրա, այնուհետև փոխանցվել ՀՇ-ի պատկերներին:

Ներկայումս բուժման պլանավորման համակարգերի մեծ մասն օգտագործում է պատկերների վերադրման ծրագրային տարբերակություններ:

Հիվանդի դիրքի ստուգում: ՃԹ-ում հիվանդի դիրքի ստուգումը սովորաբար իրականացվում է գծային արագացուցիչին ներկառուցված մեզավոլտային ճառագայթի միջոցով՝ հիվանդին պառկեցնելուց հետո առաջին ճառագայթման սեանսի ընթացքում: Հետագա սեանսների ժամանակ հիվանդի ճշգրիտ դիրքավորումն իրականացվում է լազերային կամ մաշկի գծանշումների միջոցով: Անհրաժեշտության դեպքում կարող է կիրառվել նաև լրացուցիչ ստուգում: Մեզավոլտային ճառագայթային փնջերը, որոնք օգտագործվում են ՃԹ-ի համար, կիրառվում են նաև հիվանդի դիրքի ստուգողական պատկերներ ստանալու համար (պորտալ պատկերներ), որոնք ստացվում են արագացուցիչին ներկառուցված էլեկտրոնային պորտալ վիզուալիզացիոն սարքի միջոցով: Ժամանակակից ՃԹ-ում այս նպատակով կիրառվում են մի քանի համակցված մեթոդներ՝ ՌԻՉՀ, կիլովոլտային ռենտգենյան սարքեր, շարժական ՀՇ, արագացուցիչին ներկառուցված կիլովոլտային և մեզավոլտային ՀՇ-ի կոնաձև փնջով:

ՌԻՉՀ-ի վիզուալիզացիան կիրառվում է բուժման ամենօրյա ռեժիմով հատկապես շագանակագեղձի քաղցկեղի դեպքում, որտեղ կան զգալի շեղումներ նախնական ՀՇ-ի պատկերների հետ համեմատած [16, 35]: ՌԻՉՀ-ի մեթոդի կիրառումը բացարձակ անվտանգ է և անհարմարություններ չի առաջացնում հիվանդների համար: Մակայն այս մեթոդի հիմնական թերությունն այն է, որ թույլ չի տալիս ճշգրիտ որոշել ճառագայթվող թիրախի սահմանները: Հետևաբար՝ ՌԻՉՀ-ն անհրաժեշտ է համակցել մեկ այլ մեթոդի հետ:

Ժամանակակից վիզուալիզացիոն համակարգերը ներկառուցված են բժշկական արագացուցիչների մեջ և կազմում են դրա անբաժանելի մասը: Յուրաքանչյուր համակարգ (երկչափ՝ 2D, թե եռաչափ՝ 3D) ունի սեփական կոորդինատային համակարգը՝ դասականի

նման, որը կիրառվում է ճառագայթման ընթացքում: Որպես կանոն, վիզուալիզացիայի ընթացքում ստացված պատկերների կոորդինատները վերադրվում են ճառագայթիչի կոորդինատների հետ, և այս դեպքում շատ կարևոր է այդ կոորդինատների ճշգրիտ համընկնումը: Կիլովոլտային պատկերների ստացման հիմնական նպատակը ՃԹ-ում ճառագայթվող թիրախի տեղակայման ճշգրիտ որոշումն է: Այստեղ կարևոր է նաև տարբեր անատոմիական կառույցների (հյուսվածքների) ճշգրիտ տեղակայման որոշումը: Ընդհանրապես պատկերների լավ որակը հնարավորություն է տալիս բավականին ճշգրիտ գնահատելու տարբեր անատոմիական կառույցները: Վերջիններիս կիրառումը շատ արդյունավետ է հատկապես ոսկրային հյուսվածքների և բարձր խտության կառույցների դիտարկման համար: Այս մեթոդը բավականին հարմարավետ է, քանզի արագ է և պահանջվում է փոքր չափաբաժնի ստեղծած պատկերների ստացման համար [38]:

Կիլովոլտային և մեգավոլտային կոնաճառագայթային չԾ-ի պատկերներ. տեսապատկերման այս համակարգերը հիմնականում կիրառվում են ճառագայթվող թիրախի դիրքը որոշելու համար, ինչպես նաև տալիս են բավականին ծավալուն տեղեկատվություն փափուկ հյուսվածքների և դրանց ծավալի մասին: Այս համակարգերը հնարավորություն են տալիս իրականացնելու պատկերների վերակառուցում եռաչափ հարթության մեջ:

Օրգանների տեղաշարժման ժամանակ շեղումների գնահատումը: Ճշգրիտ ՃԹ-ի տեխնիկայի կիրառմամբ արդիական է դառնում օրգանների շարժման պատճառով չափաբաժնի առաքման ճշգրտումը: Մեծ դժվարություն է ներկայացնում շնչառական ակտի ժամանակ ճառագայթվող թիրախի և հարակից ռիսկի օրգանների ծավալային փոփոխության գնահատումը: ՃԹ-ի ընթացքում ժամանակավոր անատոմիական կառուցվածքների ծավալի ժամանակավոր փոփոխությունների գնահատումը հնարավորություն է տալիս նվազեցնելու ճառագայթման պլանավորված ծավալը: Սրան հասնելու համար որպես թիրախ պետք է չափել ճառագայթվող ծավալը՝ հաշվի առնելով բոլոր շնչառական գործառույթները: Վերը նշված խնդիրների լուծման համար ներկայումս առաջարկվում են հետևյալ մեթոդները.

1. ճառագայթման ընթացքում հիվանդի կողմից շնչառության պահում որոշակի ժամանակային միջակայքով:
2. Շնչառական շարժումների սինքրոնիզացիա ճառագայթման ընթացքում:
3. Շնչառության ընթացքում ուռուցքի ծավալի փոփոխության հետազդի գնահատում:

Առաջին մեթոդի դեպքում ճառագայթվող ծավալի հսկողությունն իրականացվում է հիմնականում ֆլյուրոսկոպիկ մեթոդի օգնությամբ: Թե՛ սիմուլյացիայի, թե՛ բուժման ընթացքում հիվանդը որոշակի կարճ ժամանակով չի շնչում [19, 21, 22]:

Երկրորդ մեթոդի դեպքում ՀՇ-ի պատկերները ստացվում են շնչառական ֆազաների ժամանակ, որոնցում ընդգրկված են կրծքավանդակի շեղումը, օդի ներհոսքը: Ճառագայթման չափաբաժնի առաքումը տեղի է ունենում հստակ սահմանված շնչառական փուլում [14, 15]:

Երրորդ մեթոդի ժամանակ հիվանդը շնչում է ազատ, ճառագայթման դաշտերը շարժվում են ամբողջ շնչառական ցիկլի ընթացքում՝ թիրախի տեղաշարժի հետ սինքրոնացված [13, 30]:

Թոքերի դինամիկ ՄՌՇ-ի նոր մեթոդների կիրառությունը հնարավորություն է տալիս գրանցելու ճառագայթվող թիրախի տեղաշարժը երկար շնչառության ընթացքում և այն օգտագործելու ՃԹ-ի պլանավորման համար [11]:

Ապացուցված է, որ այս մեթոդների կիրառումը նվազեցնում է անհամապատասխանությունները կլինիկական և պլանավորված ծավալների միջև՝ նվազագույնի հասցնելով հարակից ռիսկի օրգանների վրա ճառագայթման ազդեցությունը:

Ճառագայթման չափաբաժնի առաքման մոնիթորինգ: Արդյունավետ ՃԹ-ի կարևոր նախապայմանը ճառագայթման փնջի որակի գնահատումն է և առաջին հերթին կլանված չափաբաժնի տարածական բաշխման ստուգումը բուժման յուրաքանչյուր սեանսի ընթացքում [18]:

ՃԹ-ն բարձր էներգիայի ֆոտոններով (20 ՄԷՎ և ավելի) և ադրոնային թերապիան թույլ են տալիս տալ նման գնահատականներ, քանի որ կիրառվող ճառագայթումը հյուսվածքների հետ փոխազդելիս ստեղծում է պոզիտրոն ճառագայթող ռադիոնուկլիդներ, որոնք կարող են գրանցվել ՊԷՇ-ի կողմից թե՛ ճառագայթման ժամանակ և թե՛ անմիջապես հետո [25, 32, 33, 37]:

Այս ոլորտում տեխնիկական զարգացումները հանգեցրին ճառագայթման փնջի ներսում ՊԷՇ շերտագրերի ներկառուցման, որոնք ունակ են որոշելու կլանված չափաբաժնի առաքման ճշգրտությունն անմիջապես թերապիայի բուժսենյակում: ՊԷՇ-ի օգտագործումը «ճառագայթում» գերադասելի է, քան ՊԷՇ-ը ճառագայթային սեանսից հետո, քանի որ գրանցված ազդանշանների մեծ մասը ձևավորվում է երկու կարճատև ռադիոնուկլիդների տրոհման արդյունքում՝ ^{11}C ($T_{1/2}=20,4$ րոպե) և ^{15}O ($T_{1/2}=123$ վ), [2]:

Բուժման արդյունավետության գնահատում: ՃԹ-ի արդյունավետության գնահատման հիմնական չափանիշը մորֆոլոգիական վիզուալիզացիոն մեթոդներով գրանցված արդյունքներն են՝ ուռուցքի չափի կրճատում կամ իսպառ վերացում: Այնուամենայնիվ, ուռուցքային հանգույցները կարող են մնալ անփոփոխ ՀՇ-ի պատկերների վրա, բայց կարող են լինել ոչ կենսունակ: Հետթերապևտիկ վիզուալիզացիաների ընթացքում դժվար է տարբերակել ակտիվ մետաբոլիկ ուռուցքը և ֆիբրոզը:

Հաստատվել է, որ 18F-FDG ՊԷՇ/ՀՇ-ն ճշգրիտ մեթոդ է գլխի և պարանոցի ուռուցքների, թոքի, կերակրափողի, ենթաստամոքսային գեղձի, կոլոռեկտալ քաղցկեղի, սեմինոմաների և լիմֆոմաների՝ ՃԹ-ից հետո մնացորդային ուռուցքային պրոցեսների ախտորոշման համար [4, 17, 19, 23]:

Բացի այս ռադիոֆարմապարատից, ներկայումս մեծ ծավալով կիրառում են նաև 18F-ֆտորէթիլթիոզինը և 11C-մեթիլմեթիոնինը: Այս երկու ռադիոֆարմապարատների կիրառումն ապահովում է բուժման արդյունավետության առավել ճշգրիտ գնահատում գլխուղեղի մետաստազների և լիմֆոմաների բուժման ժամանակ:

Վերը շարադրվածից ակնհայտ է դառնում, որ ժամանակակից ճառագայթային ուռուցքաբանության զարգացման հիմնական ուղղություններից է ճառագայթման գործընթացի պլանավորման և մոնիթորինգի կատարելագործումը, որում որոշիչ դեր են խաղում վիզուալիզացիայի մեթոդները:

Ընդունված է 07.02.23

Использование визуализационных методов в современной радиационной онкологии

П. М. Антонян

В связи с широким внедрением в клиническую практику современных методов лучевой терапии, позволяющих увеличить точность доставки поглощенных доз, оптимизация планирования облучения становится особенно актуальной. В обзоре рассмотрена роль современных методов визуализации на всех этапах проведения лучевой терапии онкологических заболеваний – симуляции, планирования, мониторинга облучения и оценке эффективности лечения. Показана перспективность применения морфологических и функциональных методов МРТ, ПЭТ/КТ с метаболическими и рецепторными маркерами, УЗИ, позволяющих повысить точность планирования и обеспечить эффективный мониторинг лечебного процесса.

Use of Visualization Methods in Modern Radiation Oncology

P. M. Antonyan

In connection with the widespread introduction of new methods of the radiation therapy into the clinical practice, which makes it possible to increase the accuracy of delivery of the absorbed doses, the optimization of radiotherapy planning becomes especially relevant.

The review describes the role of modern methods of visualization in all stages of radiation therapy for oncological diseases – simulation, planning, dose delivery monitoring and evaluation of treatment effectiveness. The prospects of using morphological and functional methods of MRI, PET/CT with metabolic and receptor markers and ultrasonography, which can upgrade precision of the radiation therapy planning and improve the monitoring of therapeutic processes, are shown.

Գրականություն

1. *Bernier J., Hall E., Giaccia A.* Radiation oncology: century of achievements. *Nat. Rev. Cancer*, 2004, v. 4, pp. 737–747.
2. *Bisogni M., Attili A., Battistoni G.* INSIDE in-beam positron emission tomography system for particle range monitoring in hardron therapy. *J. Med. Imaging*, (Bellingham), 2017, v. 4, p. 011005.
3. *Bortfeld T.* IMRT: review and preview. *Phys. Med. Biol.*, 2006, v. 51, pp. R363-R379.
4. *Brucher B., Weber W., Bauer M.* Neoadjuvant therapy of squamous cell carcinoma: response evaluation by positron emission tomography. *Ann. Surg.*, 2001, v. 233, pp. 300-309.
5. *Caldwell C., Mah K., Ung Y.* Observer variation in contouring of gross tumor volume in patients with poorly defined non-small-cell lung tumors on CT: the impact of 18-FDG-hybrid PET fusion. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2001, v. 51, pp. 921-931.
6. *Chem A., Cao M., Hsu S.* Magnetic resonance imaging guided reirradiation of recurrent and secondary primary head and neck cancer. *Adv. Radiat. Oncol.*, 2017, v. 2, pp. 165-175.
7. *Cyran C., Paprottka P., Eisenblatter M.* Visualization, imaging and new preclinical diagnostics in radiation oncology. *Radiation Oncology*, 2014, v. 9, p. 3.
8. *Fisher-Valuk B., Henke L., Green O.* Two-and-a-half year clinical experience with the world's first magnetic resonance image-guided radiation therapy system. *Adv. Radiat. Oncol.*, 2017, v. 2, pp. 485-493.
9. *Hurkmans C., Borger J., Giersbergen A.* Variability in target volume delineation on CT of the breast. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2001, v. 50, pp. 1366-1372.
10. *Kashani R., Olsen J.* Magnetic resonance imaging for target delineation and daily treatment modification. *Sem. Rad. Oncol.*, 2018, v. 28, pp. 178-184.
11. *Kauczor H., Plathow C.* Imaging tumor motion for radiotherapy planning using MRI. *Cancer Imaging*, 2006, v. 6, pp. S140-S144.
12. *Kauczor H., Zechmann C., Stieltjes B.* Functional magnetic resonance imaging for defining the biological target volume. *Cancer Imaging*, 2006, v. 6, pp. 51-55.

13. Keall P., Joshi S., Vedam S. Four-dimensional radiotherapy planning for DMLC-based respiratory motion tracking. *Med. Phys.*, 2005, v. 32, pp. 942-951.
14. Kubo D., Hill B. Respiration gated radiotherapy treatment: a technical study. *Phys. Med. Biol.*, 1996, v. 41, pp. 83-91.
15. Kubo D., Len P., Minohara S. Breathing synchronized radiotherapy program at the University of California Davis Cancer Center. *Med. Phys.*, 2000, v. 27, pp. 346-353.
16. Kupelian P., Langen K., Willoughby T. Daily variation in position of the prostate bed in patients with prostate cancer receiving postoperative external beam radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2006, v. 66, pp. 593-596.
17. Langer A. A systematic review of PET and PET/CT in oncology: a way to personalize cancer treatment in a cost-effective manner. *BMC Health Serv. Res.*, 2010, v. 10, pp. 283-298.
18. Lecchi M., Fossati P., Elisei F. Current concepts on imaging in radiotherapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2008, v. 35, pp. 821-837.
19. Lee Y., Bollet M., Charles-Edwards G. Radiotherapy treatment planning of prostate cancer using magnetic resonance imaging alone. *Radiother. Oncol.*, 2003, v. 66, pp. 203-216.
20. Leong T., Everitt C., Yuen K. et al. A prospective study to evaluate the impact of FDG-PET on CT-based radiotherapy treatment planning for oesophageal cancer. *Radiother. Oncol.*, 2006, v. 78, pp. 254-261.
21. Mageras G., Yorke E. Deep inspiration breath hold and respiratory gating strategies for reducing organs motion in radiation treatment. *Semin. Radiat. Oncol.*, 2004, v. 14, pp. 65-75.
22. Mah D., Hsanley J., Rosenzweig K. Technical aspects of the deep inspiration breathhold technique in the treatment of thoracic cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2000, v. 48, pp. 1175-1185.
23. Messa C., Picchio M. PET/CT and radiotherapy. *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2006, v. 50, pp. 4-14.
24. Millin A., Hanna L., Crosby T., Macbeth F. Radiotherapy planning 2: advanced external beam radiotherapy techniques. Cambridge University Press, 2015, pp. 70-79.
25. Mockel D., Muller H., Pawelke J. Quantification of beta(+) activity generated by hard photons by mean of PET. *Phys. Med. Biol.*, 2007, v. 52, pp. 2515-2530.
26. Morgan J., Elshaikh M., Lawrence T. Radiotherapy: What can we achieve by technical improvements in dose delivery? *Lancet Oncol.*, 2005, v. 6, pp. 51-58.
27. Moureau Zabetto L., Touboul L., Lerouge D. Impact of CT and 18F-deoxyglucose positron emission tomography image fusion for conformal radiotherapy in esophageal carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2005, v. 63, pp. 340-345.
28. Muijs C., Schreurs L., Bussz D. Consequences of additional use of PET information for target volume delineation and radiotherapy dose distribution for esophageal cancer. *Radiother. Oncol.*, 2009, v. 93, pp. 447-453.
29. Nowee M., Voncken F., Kotte A. Gross tumor delineation on computed tomography and positron emission tomography-computed tomography in oesophageal cancer: A nationwide study. *Clinical and Translational Radiation Oncology*, 2019, v. 14, pp. 33-39.
30. Onumaru R., Shirato H., Fujino M. The effect of tumor location and respiratory function on tumor movement estimated by real-time tracking radiotherapy (RTRT) system. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – V. 63. – 164-169.
31. Parlak C., Topkan E., Onal C. Prognostic value of gross tumor volume delineated by FDG-PET-CT based radiotherapy treatment planning in patients with locally advanced pancreatic cancer treated with chemoradiotherapy. *Radiat. Oncol.*, 2012, v. 7, p. 37.
32. Parodi K., Enghart W., Harber T. In-beam PET measurements of β^+ radioactivity induced by proton beams. *Phys.*, 2002, v. 47, pp. 21-36.
33. Parodi K., Paganetti H., Cascio E. PET/CT imaging for treatment verification after proton therapy: a study with plastic phantoms and metallic implants. *Med. Phys.*, 2007, v. 34, pp. 419-435.
34. Payne G., Leach M. Applications of magnetic resonance spectroscopy in radiation treatment planning. *Br. J. Radiol.*, 2006, v. 79, spec. N 1, pp. S16-26.

35. *Peignaux K., Crehange G., Truc G.* High precision radiotherapy with ultrasonic imaging guidance. *Cancer Radiother.*, 2006, v. 10. pp. 231-234.
36. *Pelizzari C., Chen G.* Volume visualization in radiation treatment planning. *Crit. Rev. Diagn. Imaging*, 2000, v. 41, pp. 379- 401.
37. *Ponisch F., Parodi K., Hasch B.* The modelling of positron emitter production and PET imaging during carbon ion therapy. *Phys. Med. Biol.*, 2004, v. 49, pp. 5217-5232.
38. *Soete G., Cock M., Verellen D.* X-ray-assisted positioning of patients treated by conformal arc radiotherapy for prostate cancer: comparison of set-up accuracy using implanted markers versus bony structures. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2007, v. 67, pp 823-827.
39. *Topkan A., Yavuz A., Aydin M.* Comparison of CT and PET-CT based planning of radiation therapy in locally advanced pancreatic carcinoma. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 2008, v. 27, pp. 41-43.
40. *Unterrainer M., Eze C.* Recent advances of PET imaging in clinical radiation oncology / M. Unterrainer, C. Eze, H. Ilhan et al. *Radiat. Oncol.*, 2020, v. 15, pp. 88- 102.
41. *Zapotoczna A., Sasso G., Simpson J.* Current role and future perspectives of magnetic resonance spectroscopy in radiation oncology for prostate cancer. *Neoplasia*, 2007, v. 9, pp. 455-463.
42. *Фатеев К., Терещенко Г., Беляев В.* Планирование лучевой терапии на основе магнитно-резонансной томографии: первые шаги. *Вопросы гематологии, онкологии и иммунологии в педиатрии*, 2018, т.17, 3, с. 60-65.

УДК 616.5-002-07

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.3-20

Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении пациентов с atopическим дерматитом

К.Р. Джамалян

*Медицинский центр “Эребуни”
0087, Ереван, ул.Титоградян, 13*

Ключевые слова: atopический дерматит, иммунотерапия, экзема, эритродермия

Несмотря на значительные достижения за последние годы в области аллергологии и иммунологии, активное внедрение и развитие инновационных методов исследований и лечения, многочисленные аспекты ведения различных atopических нозологий остаются не до конца изученными, а подходы – не до конца согласованными.

Кроме того, недостаток широких глобальных обобщений, выявляющих реальную роль различных патогенетических механизмов в развитии различных патологий, упущения в понимании потенциала комплексного объективного подхода к диагностике и лечению конкретных аллергологических заболеваний определяют существенные недостатки в менеджменте и профилактике последних.

В современной литературе в настоящее время наблюдается тенденция активного изучения совместного воздействия различных средств коррекции патологических состояний и их взаимно модифицирующих воздействий. В этой связи все большую актуальность приобретает разработка и апробация комбинативных режимов коррекции различных нозологических состояний с полигенными патогенетическими механизмами развития.

Атопический дерматит (АД) — хроническое воспалительное аллергическое заболевание (АЗ) кожи с многофакторным патогенезом. Его развитие протекает на фоне различных и взаимообусловленных генетических, экологических, иммунологических, психологических, биохимических и других патологических процессов, важнейшим из которых является нарушение функции кожного барьера [28,42]. Дисфункция кожного барьера вызывает ускорение наложения вторичной инфекции и проникновения посторонних антигенов через поврежденный роговой слой. Распространенность АД у взрослых и детей неуклонно растет во всем мире и в настоящее время достигает более 1–20 % (примерно 20 % у детей и 1–3 % у взрослых) [67].

Патогенетические механизмы развития АД

Атопический дерматит развивается у лиц с генетической предрасположенностью к атопии, имеет рецидивирующее течение с возрастными особенностями клинических проявлений и характеризуется экссудативными или лихеноидными высыпаниями, повышением уровня сывороточного IgE и гиперчувствительностью к специфическим (аллергенным) и неспецифическим раздражителям [72]. В основе этого дерматоза лежат иммунное воспаление и нарушение структуры и функции эпидермального барьера [41]. Причинами дисфункции кожного барьера являются усиление пролиферации и нарушение дифференцировки эпидермиса, изменения в белках рогового конверта — инволюктине, лориктине и филаггине (filament aggregating protein), а также изменения в составе липидов. Одним из ведущих генетических факторов, обуславливающих развитие синдрома атопии, выступают именно мутации гена белка филаггрина [41]. В общей популяции носителями одного или двух аллельных генов филаггрина являются около 10% населения, в то время как среди больных АД — 42–79%, более 50% детей с умеренным и тяжелым течением АД имеют мутации гена филаггрина [53,55].

В норме филаггрин регулирует процесс кератинизации в клетках эпидермиса, он необходим для структурной целостности цитоскелета клеток и формирования богатых белком постклеточных структур. В случае нормально протекающего процесса, на границе зернистого и рогового слоев, профилаггрин под влиянием ферментов преобразуется в филаггрин, в результате дальнейших биохимических преобразований филаггрин дЦ 5 градирует с образованием свободных аминокислот, таких как уроганиновая, пирролидонкарбоновая и др. [23]. Именно эти аминокислоты участвуют в образовании натурального увлажняющего фактора, что обеспечивает гидратацию кожи, поддержание кислого значения pH эпидермиса, необходимого для нормального функционирования кожи, поскольку именно кислая среда рогового слоя предотвращает развитие индуцированного гаптенем АД, предотвращает эпидермальную гиперплазию тканей, уменьшает эозинофилию и нормализует структуры эпидермиса [13].

При атопическом дерматите происходит снижение уровня филаггрина в эпидермисе, что обуславливает ряд морфофункциональных изменений, к которым относятся формирование межклеточных щелей между кератиноцитами, повышение значения pH эпидермиса, персистирующее воспаление [13]. Этиопатогенетические причины АД до сих пор продолжают оставаться предметом серьезных дискуссий. Патогенетическая роль IgE-опосредованных механизмов гиперчувствительности по отношению ко многим пищевым, бытовым и/или экологическим аллергенам отмечена рядом авторов. Иммунологическими триггерами АД являются продукты питания, аэроаллергены, золотистый стафилококк, вирусная

инфекция, аутоаллергены, грибки. Многие пациенты с АД сенсibilизированы к сезонным и круглогодичным аэроаллергенам, которые могут играть ключевую роль в активации или задержке возникновения кожных заболеваний [31]. Одним из ключевых патогенетических маркеров атопического дерматита является длительно персистирующее воспаление, и даже при клинической регрессии патологического процесса сохраняются иммунологические и структурные аномалии, способствующие повторному возникновению воспаления на тех же участках [31].

Рецидивирующее даже субклиническое воспаление приводит к повышению локальной температуры, что, с одной стороны, дополнительно увеличивает потерю влаги, с другой — способствует активации условно-патогенной микрофлоры [31]. Рядом исследований показана связь *S. epidermidis* с определенными звеньями патогенеза АД. Так, установлена супрессивная активность *S. epidermidis* в отношении воспалительной реакции во время заживления ран и стимуляции дифференцировки Тh-лимфоцитов. При дефекте снижения уровня интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-1α, ИЛ-36 и ИЛ-17 отмечается снижение активности локальной воспалительной реакции и стафилококк-индуцированного воспаления [17,35]. Следует также отметить, что в физиологических условиях *S. epidermidis* индуцирует продукцию штаммспецифичных, высокоэффективных, избирательно действующих на *S. aureus* антимикробных пептидов (antimicrobial peptides, AMPs), синергирующих с человеческим AMPs. При этом, не только факторы врожденного и адаптивного иммунитета способны контролировать активность *S. aureus*, таким свойством обладает и филаггрин. Этот процесс реализуется через создание оптимальных условий для существования нормобиоты [3,76]. В звеньях сложного патогенеза АД, где прослеживается четкая взаимосвязь различных факторов, формирующих порочный круг, требующий постоянного контроля над заболеванием.

Применение АСИТ (аллерген-специфическая иммунотерапия) при АД требует тщательного анализа имеющихся клинических данных для достоверного определения ее положительного или отрицательного влияния на течение заболевания [7]. К числу важнейших этиологических факторов развития АД относятся аллергены клещей домашней пыли (КДП) и продуктов их жизнедеятельности. На данный момент выделено 24 КДП, представляющих семейства: *Pyroglyphidae*, в основном *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae* и *Euroglyphus maynei*, *Glycyphagidae* (например, *Lepidoglyphus destructor*, *Blomia sp.*) и *acaridae* (например, *Tyrophagus putrescentiae*, *acarus siro*) [68]. Эти аллергены ответственны за аллергические реакции при таких заболеваниях, как АД, бронхиальная астма и аллергический ринит.

Исследованиями ряда авторов [7,43] показано, что примерно 5 % людей чувствительны к аллергенам КДП. Благодаря высокой фермен-

тативной активности КДП способны проникать через поврежденный эпидермальный кожный барьер пациентов с АД, получая доступ к иммунным клеткам. КДП вызывает аллергическую реакцию как немедленного, так и замедленного типа, что приводит к ухудшению течения АД. В группе больных с активным лечением проводились специальные мероприятия, препятствующие проникновению КДП, но контрольная группа его не получала. Тяжесть заболевания оценивали каждые 2 месяца в течение года по установленной системе SCORAD, эозинофильному катионному белку (ЭКБ) в сыворотке, по данным ИФА, и количественному применению топических стероидов. Кроме того, еженедельно по визуально-аналоговой шкале сами больные оценивали суточный зуд и зуд, вызывающий бессонницу. Проведенное двойное слепое контролируемое исследование подтвердило роль КДП в инициировании и дальнейшем развитии симптомов АД у детей и взрослых. В то же время КДП и другие аэроаллергены успешно используются в качестве потенциального профилактического и лечебного варианта АСИТ при лечении больных АД [7].

Важное клиническое проявление АД – ксероз разной степени выраженности развивается благодаря значительной потере влаги за счет дефекта межклеточного матрикса. При дерматозах обнаруживают изменения эпидермального барьера, сопровождаемые сухостью кожи и нарушением десквамации кератиноцитов, что вызывает трансэпидермальную потерю влаги (ТЭПВ). При этом активируется выброс медиаторов воспаления, приводящий к дальнейшему повреждению эпидермиса и зуду [10]. Вместе с тем, помимо генетической предрасположенности, важным фактором формирования ксероза кожи является нерациональный уход за кожей. По результатам исследования Perkin M.R. et al. [56], риск развития АД у детей в возрасте 3 мес. и старше, в районах с жесткой водой, увеличивался на 87% по сравнению с детьми, проживающими в районах с мягкой водой. При этом, ксероз является не только эстетической проблемой. Наблюдающаяся при ксерозе тенденция к повышению уровня pH, приводит к повышению активности сериновых протеаз, калликреина 5, калликреина 7 и калликреина 14, ответственных за отшелушивание корнеоцитов и формирование зуда [13].

Одним из важных клинических состояний, связанных с АД, которое в 2–4 раза чаще встречается у мужчин [69], является эритродермия – воспалительное заболевание кожи, характеризующееся диффузной эритемой, занимающей более 90% площади поверхности тела (ППТ), сопровождающейся шелушением и зудом [14,35]. Хотя на сегодняшний день в доступной нам литературе имеются весьма скудные данные о смертности от данной патологии, тем не менее рядом исследований подтвержден тот факт, что эритродермия увеличивает риск смертности как от основных причин эритродермии, так и от ее осложнений [45].

Эритродермия, связанная с АД (эритродермическая форма АД), представляет собой тяжелый клинический подтип АД с отчетливыми клиническими признаками и симптомами, в том числе обширное поражение поверхности тела ($\geq 90\%$), выраженная эритема и зуд. Приблизительно от 10% до 18% случаев эритродермии связаны с АД и имеют смертность 3,1% (1 из 32) [44]. Пациенты с эритродермическим АД часто имеют в анамнезе сопутствующий воспалительный процесс 2-го типа заболевания (в частности, астма, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, кератоконъюнктивит) и другие медицинские осложнения (например, осмодинамические и электролитные нарушения, отрицательный азотистый баланс, анестезия, температурная нестабильность, лимфаденопатия, гипоальбуминемия, сердечная недостаточность с высоким выбросом) [15, 39].

Патофизиологические признаки эритродермического АД включают усиление кожного воспаления, эпидермальную пролиферацию, эпидермальную инверсию, а также вазодилатацию кожи, приводящую к шелушению и эритеме, что часто сопровождается сильным зудом, лихенизацией и болью [15]. Пациенты с эритродермическим АД имеют более высокий риск развития инфекции, и по мере увеличения воспаления, трещин и эксфолиаций, более высокую восприимчивость к бактериальной колонизации [15].

Одним из аспектов патогенеза АД являются также сдвиги уровня продукции интегринов α -4/ β -7, являющихся рецепторами фибронектина — одного из ключевых белков межклеточного матрикса, медиатора межклеточного взаимодействия клеток, осуществляющего контроль над дифференцировкой и поддержанием цитоскелета клеток и принимающего участие в воспалительных и репаративных процессах [6,16].

При изучении уровней ITGa4 и ITGB7 у детей с АД [2] было установлено, что концентрация ITGa4 резко повышалась при тяжелой степени заболевания, ITGB7 — при среднетяжелой и тяжелой степени. Анализ уровня интегринов в зависимости от возраста выявил отсутствие различий в уровне ITGa4, количество ITGB7 у детей возрастной группы от 3 до 6 лет было в 2,6 раза выше, чем у детей до 3-летнего возраста ($p < 0,05$). Корреляционный анализ показателей интегринов и ITGB7 в зависимости от степени гидратации кожи выявил обратную корреляционную связь (с ITGa4 $K_{кор} = 0,53$, с ITGB7 $K_{кор} = 0,37$). Изучение микрорельефа кожи у детей с АД показало усиление кожного рисунка и избыточное шелушение при повышенном уровне интегринов [2].

Плазмацитоидные дендритные клетки (pDC) представляют собой уникальное подмножество дендритных клеток, специализирующихся на секретиции высоких уровней интерферонов типа I. pDC играют решающую роль в противовирусном иммунитете и участвуют в инициации и развитии многих аутоиммунных и воспалительных заболеваний [73]. Это служит

основанием для обстоятельного изучения сдвигов экспрессии pDC у пациентов с АД, их месте и роли в патогенезе данной патологии.

В исследовании Wen et al. [72] изучалась активная экспрессия pDC и TLR7/9-MyD88-путь IRaKs при хронической экземе, который предполагает, что аномальное увеличение pDCs и аномальная активация передачи сигналов TLR вовлечены в патогенез и прогрессирование заболевания хронической экземы. Это исследование обеспечивает теоретические основы и новые направления для последующего изучения лечения хронической экземы.

Первоначальные данные о вовлеченности генетических механизмов в патогенез АД появились наряду с наблюдениями более высокой заболеваемости АД в семьях с атопией [46]. Отмечено, что дети родителей с аллергическими заболеваниями в анамнезе имеют больший риск развития АД [69]. В случае родителей, страдающих бронхиальной астмой, аллергическим ринитом или пищевой аллергией, риск развития АД у потомства в 1,5 раза выше. При наличии у одного из родителей АД риск развития АД у их детей возрастает в 3 раза, а у обоих родителей — в 5 раз [46]. При изучении заболеваемости среди монозиготных и дизиготных близнецов риск АД был определен на уровне 72–86% и 21–23% соответственно. Существует множество взаимодействующих генов, ответственных за патогенез заболевания, однако это не простое менделевское наследование. Гены также подвержены различным явлениям наследственности, таким как эпигенетические изменения, неполная пенетрантность генов и геномный импринтинг. В геномных исследованиях обнаружен 31 хромосомный локус, содержащий гены предрасположенности к АД [53]. Исследователями выделено несколько групп подобных генов: наиболее важными являются гены, кодирующие структурные и функциональные белки эпидермиса, и гены, кодирующие белки, регулирующие врожденный и приобретенный иммунный ответ. Генные мутации в первой группе приводят к нарушению барьерной функции эпидермиса. Наиболее популярной из этой группы является мутация гена филагтрина, считающаяся одним из основных генов АД. Ген филагтрина расположен в комплексе генов эпидермальной дифференцировки (EDC) на длинном плече хромосомы 1q21. EDC содержит 27 генов, 14 из которых экспрессируются во время финального процесса дифференцировки кератиноцитов и представляют собой преимущественно белки ороговевшей оболочки. Остальные 13 генов, расположенных в пределах EDC, являются генами, кодирующими белки, которые, вероятно, играют роль передатчиков сигналов в процессах дифференцировки кератиноцитов и других клеток и тканей [77].

В исследовании эпигеномной ассоциации у взрослых пациентов с АД выявлены значительные различия в метилировании ДНК, являющихся одним из наиболее распространенных эпигенетических механизмов, регулирующих генотипическое выражение [77]. Процесс метилирования

нацелен на богатые CpG (цитозин-фосфат-гуанозин) промоторные последовательности, указывающие направление и обеспечивающие процесс транскрипции. При этом, добавление других метильных групп снижает экспрессию гена [16, 77].

Современные методы диагностики АД

SCORAD (SCORing of atopic dermatitis) — это клинический инструмент, используемый для оценки распространенности и тяжести экзематозных поражений кожи при атопическом дерматите, что позволяет оценить как исходные данные, так и эффективность лечения; включает оценку охваченной площади поражения, интенсивности и выраженности субъективных симптомов.

Охват площади поражения. Для правильного определения баллов для расчета площади поражения (а) в процентах от всего тела используется “Правило 9”:

- голова и шея – 9%,
- верхние конечности – по 9% каждая,
- нижние конечности – по 18% каждая,
- передняя часть туловища – 18%,
- задняя часть туловища – 18%,
- гениталии – 1%.

Баллы за каждую зону суммируются, общая площадь равна «А», максимально возможное значение – 100%.

Интенсивность. Выбирается репрезентативная область экземы. В этой области интенсивность каждого из следующих признаков оценивается как отсутствие (0), легкая (1), умеренная (2) или тяжелая (3):

- покраснение,
- отек,
- сочащаяся/покрывающаяся коркой,
- царапины,
- утолщение кожи (лихенификация),
- сухость (оценивается в области, где нет воспаления).

Баллы интенсивности складываются вместе, чтобы получить «В» (максимум 18) [26].

Субъективные симптомы. Субъективные симптомы (зуд и бессонница) оцениваются пациентом или родственником по визуальной аналоговой шкале, где 0 – отсутствие зуда (или отсутствие бессонницы), а 10 – сильнейший зуд (или бессонница). Эти баллы суммируются, чтобы получить балл “С” (максимум 20).

Общий счет (суммарный балл) SCORAD для конкретного индивидуума составляет $A/5 + 7B/2 + C$ [27,32].

РОЕМ – ориентированная на пациента мера (выраженность) экземы. Также является инструментом клинической оценки. Шкала основана на оценке симптомов экземы пациентом. Максимальное количество баллов — 28, легкая экзема – от 3 до 7, умеренная экзема – от 8 до 16, тяжелая экзема – от 17 до 24, очень тяжелая – от 25 до 28 [59].

EASI (индекс площади и тяжести экземы). Окончательная оценка EASI представляет собой сумму 4 региональных баллов в диапазоне от 0 до 72. Оценка 0 указывает на явную экзему или ее отсутствие, от 0,1 до 1,0 – почти чистую форму, от 1,1 до 7 – легкое заболевание, от 7,1 до 21 – умеренное заболевание, от 21,1 до 50 – тяжелое заболевание, а более 51 указывает на очень тяжелое заболевание [76].

Числовая шкала оценки пикового зуда (Pruritus Numerical Rating Scale, NRS) была разработана и валидирована как единый показатель тяжести зуда, сообщаемый пациентом (PRO). Это инструмент, который пациенты используют для сообщения об интенсивности своего зуда в течение ежедневного опроса с помощью интерактивной системы голосового ответа. Пациентов просят оценить их общую (среднюю) и максимальную интенсивность зуда за последние 24 часа по шкале от 0 до 10 (0 = отсутствие зуда и 10 = самый сильный зуд, который только можно себе представить) [74].

DLQI (дерматологический индекс качества жизни) вычисляется посредством анкетирования при сложении баллов, полученных в ответ на каждый вопрос. При этом максимальный результат – 30, а минимальный – 0. Увеличение баллов напрямую коррелирует с ухудшением качества жизни (оценка выше 10) [58].

До недавнего времени оценка клинической ситуации и лечебная стратегия врачей-дерматологов во многом основывались на субъективно-наблюдательной интерпретации состояния кожи пациентов, оценке имеющихся патологических элементов, визуальной характеристике рельефа, что, несомненно, доказывало необходимость совершенствования и стандартизации методов диагностики и оценки состояния кожи и степени выраженности патологических изменений. Визуальная оценка кожи не учитывала особенности строения и архитектоники, отсутствовали методы объективной оценки состояния эпидермиса и собственно дермы. Кроме того, как показывает многолетний практический опыт, все эти тесты весьма субъективны и не соответствуют требованиям доказательной медицины.

Золотой стандарт дерматологии, метод патоморфологической оценки биоптатов кожи, позволил накопить обширную информацию как о качественных, так и о количественных характеристиках различных форм патологической трансформации структуры кожи при различных нозологиях. Однако применение последнего у пациентов с АЗ достаточно

ограничено в силу его сравнительно невысокой информативности и, как следствие, недостаточно оправданной инвазивности у данного контингента больных.

В настоящее время особую актуальность приобрела разработка и внедрение современных неинвазивных методов оценки состояния кожи, в том числе ее возрастных изменений: возможность динамического исследования, минимальные затраты используемых материалов, безопасность и быстрота получения. Кроме того, современное программное обеспечение позволяет обрабатывать результаты анализа кожи, предоставляя цифровые данные и сохраняя их. Эти преимущества, несомненно, позволяют использовать такие методы для решения ряда важных задач современной дерматологии [4].

Дерматоскопия (ДС) – поверхностная эпифлюоресцентная микроскопия – метод неинвазивной диагностики дерматозов, прежде всего пигментных образований, позволяющий оценить их морфологию, невидимую невооруженным глазом, за счет наилучшего визуального наблюдения за поверхностными структурами кожи [5, 11].

Корнеометрия основана на определении степени увлажненности кожи [1]. Корнеометрия — широко используемый метод прямой оценки гидратации рогового слоя. В работе корнеометра используется принцип емкостного конденсатора (изменение диэлектрических свойств кожи в зависимости от количества влаги, содержащейся в роговом слое). Кожа является диэлектрической средой, и изменение содержания воды в поверхностных слоях кожи приводит к изменению емкостных характеристик измерительной системы. Корнеометр имеет ряд неоспоримых преимуществ:

- глубина проникновения электрических волн очень мала, поэтому влажность измеряется на поверхности кожи в границах рогового слоя;
- малая продолжительность измерений (около 1 с) предотвращает возможную окклюзию, что влияет на точность измерений;
- исключается влияние емкости полых тканей;
- измерительный индикатор имеет малую массу и удобен в обращении;
- малые размеры измерительной головки прибора (диаметр 1 см) позволяют проводить измерения на разных участках тела.

Корнеометрия позволяет определить суммарное содержание воды в роговом слое, что дает возможность использования данного метода как для предварительной диагностики патологии кожи, так и для оценки эффективности мероприятий, направленных на повышение степени гидратации кожи.

Данный метод относится к полуколичественным методам, так как его результат выражается в условных единицах (баллах или корнеометрических единицах).

В частности, в шкале корнеометра «Monaderm Combined Unit CM825/SM 815/ CT 580» (Courage Khazaka) имеется шкала от 0 до 120 единиц, объем ниже 30 баллов характеризует очень сухую кожу, от 30 до 45 баллов – сухую кожу, а выше 45 баллов – умеренно увлажненную кожу. Установлено, что как температура, так и относительная влажность существенно влияют на показания корнеометрии [36].

Вапориметрия (теваметрия). Состояние влажности кожи напрямую связано с состоянием гидролипидной мантии и липидного барьера рогового слоя, определяющим интенсивность испарения. Таким образом, вапориметрия (метод оценки индекса трансэпидермальной потери жидкости) косвенно отражает уровень гидратации. Этот метод основан на измерении давления жидкостных паров на поверхности кожи. Сигнал поступает на цифровой анализатор, который подсчитывает, количество жидкости, испаренной за единицу времени. Индекс ТЭПВ измеряется в г/м/ч и часто используется в фармацевтических исследованиях, поскольку он отражает барьерные свойства рогового слоя [15,16].

Повышение индекса ТЭПВ выше нормы свидетельствует о повреждении/ослаблении барьерных свойств. Снижение индекса ТЭПВ наблюдается в тех случаях, когда на поверхности кожи имеется окклюзионный слой, препятствующий испарению воды. Целесообразно сочетать вапориметрию с корнеометрией и себометрией. Как правило, при повышении гидратации наблюдается незначительное увеличение ТЭПВ.

Также наблюдается корреляция между различной концентрацией повреждающего химического агента (кислоты) и степенью изменения показателей ТЭПВ и корнеометрии. Кроме того, подтверждена корреляция индекса ТЭПВ и, что более важно, показателей корнеометрии с тяжестью некоторых кожных заболеваний, например, АД [78]. При влиянии условий окружающей среды (температуры воздуха и относительной влажности) на изменение ТЭПВ обнаружена сильная связь между показателем ТЭПВ и температурой и слабая связь между показателем ТЭПВ и влажностью воздуха. Проведенные исследования выявили также зависимость влажности кожи лица и рук от изменения влажности и температуры воздуха в весенне-летний период [78].

Исследованиями Зайнуллиной О.Н. и соавт. [2] выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем интегринов в сыворотке крови и степенью увлажненности кожи. Это подтверждает, что строение рогового слоя эпидермиса, в котором большую роль играют интегрины, предотвращает ТЭПВ [2,36].

Измерения уровня pH проводятся с помощью стеклянных электродов. Внутренний буфер (ртутно-каломельный Hg/Hg₂ CL₂ или хлорид

серебра Ag/AgCL) заливают в стеклянный электрод. Внутренний буфер отделен от исследуемого раствора стеклянной мембраной и несет потенциал внутренней стороны буферной мембраны (внутренним является потенциал одного из металлов). Так называемый индифферентный электрод несет потенциал внешней стороны мембраны, соприкасающейся с испытуемым раствором. Индифферентный электрод предварительно заполнен электролитом и снабжен диафрагмой, через которую проходят ионы между исследуемым раствором и внутренним буфером. Указанная диафрагма препятствует смешиванию этих растворов. При подключении электрической цепи между электродами к вольтметру, производится измерение разности потенциалов, зависящей от значения pH испытуемого раствора. Трансэпидермальная потеря влаги и выделение кожей электролитов обосновывает целесообразность измерения pH на поверхности кожи. В норме кожа имеет слабокислый pH 4,5-5,5 [2,78].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) — это устройство визуализации в реальном времени, которое преобразует клиническую диагностику в дерматологию. ОКТ — это метод визуализации, в котором используется свет или лазер для получения изображения кожи, близкого к гистологической архитектуре. Эти двухмерные ОКТ-изображения могут обеспечить качественную и количественную оценку уровня коллагена в коже. Эта оценка коллагена позволяет дерматологам использовать ОКТ в качестве биомаркера визуализации для неинвазивной диагностики и оценки заболеваний, характеризующихся фиброзом кожи, вместо инвазивной биопсии кожи. Несмотря на нынешние ограничения, ОКТ-визуализация для оценки фиброза кожи все еще находится на стадии становления и развивается параллельно развитию и совершенствованию ультразвука за последние 30 лет. Использование ОКТ-оценки коллагена в качестве неинвазивного визуализирующего биомаркера фиброза кожи не только улучшит клиническую дерматологию, но и облегчит исследования, которые могут привести к новому пониманию физиологии, патологии и лечения фиброза кожи [47].

Современные методы терапии АД

Антигистаминные препараты. В основном H1-антигистаминные препараты, применяемые как местно, так и системно, относятся к наиболее широко используемым при лечении АД. Системно применяемые антигистаминные препараты обычно принимают перорально или вводят внутривенно, в то время как местную терапию применяют на глазах, в носу или на коже. Системные антигистаминные препараты чаще всего используются в сезон пыльцы (сенная лихорадка, астма) или круглогодично, например, при аллергии на домашнюю пыль и шерсть животных. Кроме того, крапивница является основным показанием к применению антигистаминных препаратов H1, в том числе в качестве длительного лечения. Хотя H1-антигистаминные препараты не лицензированы конкретно для

лечения зуда, они часто используются при этих заболеваниях. Однако, поскольку при многих заболеваниях с зудом и почесухой гистаминовые рецепторы не играют решающей роли в патогенезе зуда, они проявляют ограниченную эффективность. В двух масштабных исследованиях не было выявлено каких-либо значительных противозудных эффектов лечения антигистаминными препаратами H1 при атопической экземе в виде монотерапии или в комбинации, например, с местной терапией глюкокортикостероидами. Ретроспективная серия случаев так называемой антигистаминной терапии высокими дозами неседативных антигистаминных препаратов была эффективной при лечении хронического зуда [25].

Антигистаминные препараты широко используются для лечения АД. При этом нет доказательств высокого уровня, позволяющих предположить, что неседативные антигистаминные препараты уменьшают зуд у пациентов с АД или что седативные антигистаминные препараты помогают контролировать симптомы атопического дерматита (за исключением сопутствующих заболеваний АД, таких как аллергический ринит) [55].

Хронический зуд (длительностью ≥ 6 недель) поражает около 91% пациентов, страдающих АД. Зуд часто сопровождается такими ощущениями, как боль, жжение, покалывание и жар, что приводит к высокой нагрузке на пораженных пациентов; сон и качество жизни могут быть серьезно нарушены. [25,49] Поэтому важным элементом лечения АД также является достижение достаточного контроля над зудом. В дополнение к интенсивно используемым смягчающим средствам доказали свою эффективность кортикостероиды и ингибиторы кальциневрина. В случае экземы, поражающей большую часть площади поверхности тела (ППТ), фототерапия может способствовать заживлению экземы и облегчению атопического зуда. Что касается системной терапии, некоторые одобренные биологические препараты (дупилумаб, тралокинумаб) и малые молекулы (барицитиниб, упадацитиниб, аброцитиниб) приводят к быстрому уменьшению зуда, препятствуя передаче сигнала провоспалительных цитокинов. В то время как ингибиторы янус-киназы изначально приводят к более быстрому облегчению зуда, чем биологические препараты, противозудная эффективность биологических препаратов и ингибиторов янус-киназы, по-видимому, одинакова при длительном применении.

Рядом исследователей [25,49] была поставлена цель определить восприятие родителями полезности антигистаминных препаратов для уменьшения зуда у детей, вызванного атопическим дерматитом. Шестьдесят три процента опрошенных родителей ответили, что антигистаминные препараты помогают детям справиться с АД и только 5% не нашли облегчения зуда. Большинство ответивших были родителями сравнительно младших пациентов (возраст 2-10 лет) с сенсibilизацией иммуноглобулином E и АД более года. При этом 68,5% родителей не сообщили

о нарушении сна из-за зуда, и почти такое же количество детей принимали исключительно антигистаминные препараты первого или второго поколения. Чем больше антигистаминные препараты воспринимались как облегчающие зуд, тем чаще они использовались ($p = 0,209$, $p = 0,025$) и приносили большее облегчение, по сравнению с другими препаратами ($p = -0,336$, $p < 0,001$). При сравнении родители оценили антигистаминные препараты так же эффективно, как и местные кортикостероиды. Таким образом, в результате проведенного исследования стало ясно, что родители детей с АД находят, что антигистаминные препараты являются важной частью лечения АД [25,49].

Как известно, зуд снижает качество жизни и усугубляет кожные симптомы из-за расчесов. При этом зуд не только способствует прогрессированию заболевания, но и вызывает такие осложнения, как кожные инфекции и глазные симптомы. Поэтому контроль зуда очень важен в терапевтическом лечении. В дополнение к хорошо известному гистамину недавно сообщалось, что ИЛ-31, ИЛ-4 и ИЛ-13 являются факторами, вызывающими зуд. Зуд также может быть вызван факторами, отличными от этих гистаминов, однако мы не знаем, в какой степени они участвуют в каждом заболевании. Кроме того, степень участия, вероятно, варьируется среди людей. Fukusawa et al. [34] провели исследование имеющихся в современной литературе данных о перспективах применения лиганд-рецептора, описание динамики рецепторов, связанных с G-белком, их роль в качестве предвзятых агонистов, обратных агонистов, проактивной антигистаминной терапии и выбора лекарств с учетом нарушения работоспособности и противозудному эффекту [34].

Кортикостероиды (КС). Пероральные кортикостероиды не являются оптимальным методом лечения эритродермического АД, так как их длительное применение при АД связано с усилением инфекции, атрофией кожи, нарушением сна и высокой вероятностью рецидива заболевания [20]. Показано также, что нанесение местных КС на все тело нецелесообразно. Кроме того, существует повышенный риск токсических эффектов при чрескожной абсорбции у пациентов с эритродермическим атопическим дерматитом из-за тяжелого нарушения кожного барьера [21]. На сегодняшний день для лечения тяжелого атопического дерматита, рефрактерного к местной терапии, активно применяются системные нестероидные иммунодепрессанты (такие как циклоспорин, метотрексат, микофенолата мофетил и азатиоприн). Авторами многочисленных исследований эффективности данной группы препаратов из крупных рандомизированных клинических испытаний не получено надежных доказательств их безопасности и эффективности. Кроме того, исследователи не рекомендуют долгосрочное лечение [19, 29,38,60, 75].

Исследованиями Roekevisch E. et al.[58] показано, что пациенты, пролеченные системные нестероидными иммунодепрессантами широкого

спектра, чаще других сталкиваются с проблемами рецидивов и существенных побочных эффектов. На основании данных, полученных в результате этого исследования, также высказано предположение о том, что частая госпитализация пациентов с эритродермическим АД может увеличить риск внутрибольничной инфекции и финансовое бремя здравоохранения.

В публикации Славянской Т.А. [7] сообщается о рандомизированном исследовании по изучению роли КДП в инициации АД и оценки его клинических проявлений, в которое были включены 20 взрослых пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами АД. В группе больных с активным лечением проводились специальные мероприятия, препятствующие проникновению КДП, но контрольная группа его не получала. Тяжесть заболевания оценивали каждые 2 месяца в течение года по установленной системе SCORAD, эозинофильному катионному белку (ЭКБ) в сыворотке по данным ИФА и количественному применению топических стероидов. Кроме того, еженедельно по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) сами больные оценивали суточный зуд и зуд, вызывающий бессонницу. У части пациентов основной группы отмечалось уменьшение зуда, вызывающего бессонницу, однако статистически значимых различий между группами выявлено не было. У взрослых пациентов с АД показано, что снижение воздействия КДП в течение года улучшает некоторые клинические симптомы заболевания, но при этом не снижает активности заболевания. Это исследование подтвердило важную роль КДП в развитии и поддержании симптомов АД. В то же время КДП и другие аэроаллергены успешно используются как потенциальный профилактический и терапевтический вариант АИТ при лечении больных АД [33]. Некоторыми исследователями наблюдалось значительное увеличение симптомов экземы в обеих различных группах после исследования фазы III ISAAC. Кроме того, симптомы экземы были связаны с температурой, относительной влажностью, астмой, симптомами сенной лихорадки, применением парацетамола и антибиотиков [33].

Эффективность подкожной аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ). В специальной научной литературе опубликовано значительное количество данных о рандомизированных исследованиях по применению АСИТ для лечения детей и взрослых с АД начиная с 1970-х годов. Большинство результатов свидетельствует о значительном улучшении состояния пациентов и достоверных различиях результатов в группах пациентов с применением АСИТ по сравнению с получавшими плацебо [65].

Глубокое понимание иммунологических нарушений, способствующих патогенезу АД, обусловило повышенный интерес к применению АСИТ при этом заболевании.

Silny et al. [61] представили результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования пациентов с АД. Для оценки эффектив-

ности подкожной иммунотерапии (ПКИТ) при АД использовали как клинические, так и иммунологические критерии. В течение 12 мес. 20 пациентам в возрасте от 5 до 40 лет с АД и сенсibilизацией к КДП или аллергенам пыльцы трав была проведена ПКИТ препаратами аллергенов, адсорбированных гидроксидом алюминия. Клиническую эффективность лечения (степень и выраженность воспаления кожи у больных АД на фоне зуда и нарушения сна) оценивали по индексу W-a3C. Иммунологические показатели включали исследование уровней общего и специфического IgE в сыворотке крови, ECP, SiL-2R, IFN- γ , IL-4, IL-5 и IL-10. Показано, что через 12 мес. терапии в группе больных, подвергнутых ПКИТ, отмечено достоверное улучшение клинических показателей по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$). Уровень сывороточного специфического IgE в группе ПКИТ имел тренд к снижению, а в группе плацебо – к повышению. Концентрация иммунологических параметров сыворотки, включая ECP, SiL-2R, IFN- γ , IL-4, IL-5 и IL-10 до и после лечения, не показала существенной разницы. Значительное улучшение клинических проявлений, а также достоверное снижение уровня специфических IgE, служит основанием для заключения об эффективности ПКИТ при лечении IgE-опосредованного АД.

Славянская Т.А. и соавт. [7] провели общеклиническое, клиническое, алергоиммунологическое обследование (АИО) пациентов с АД, направленное на обнаружение клинико-лабораторных признаков алерген-индуцированного воспаления и разработку тактики лечения детей с различными формами АД.

Обследование пациентов осуществлялось до и после проведения разработанных комплексных программ АСИТ. Проведенные исследования позволили установить, что для разработки эффективной индивидуальной КИТ важное значение имеет не только определение уровня специфических IgE к причинно-значимым антигенам, но и установление имеющихся иммунных нарушений с целью их последующей коррекции. Применение авторами ликопида приводило к уменьшению присоединения вторичной инфекции у детей со среднетяжелой формой АД, а также к модификации структуры обострений АД в сторону преобладания легких. Кроме того, использование КИТ, сочетающей в себе применение ПКИТ и ИМ на фоне АД, позволило форсировать проведение ПКИТ, что способствовало повышению клинической эффективности лечения в группе детей, имеющих комбинированную форму IgE-опосредованного АД. В группе детей с АД, получавших не менее 3 лет КИТ, регистрировали значительное снижение индекса SCORAD, уменьшение числа обострений при отсутствии нарастания явлений АД и стационарной помощи, улучшение качества жизни, а также долгосрочный эффект от лечения (период наблюдения более 5 лет) [17, 33].

Модифицированная увлажняющая терапия. Следующей важной вехой на пути усовершенствования методов коррекции атопического дерматита явилось применение средств для увлажнения кожи у пациентов с атопическим дерматитом.

Татаурщикова Н.С. и др. [9] оценили эффективность и безопасность крема адмера в качестве дерматокосметологического ухода у пациентов с АД. Выявлено, что этот крем имеет высокий профиль безопасности, приятен в применении и может быть рекомендован для длительного применения у больных АД.

В основе всех действующих рекомендаций по терапии АД, независимо от степени тяжести и характера течения, лежит использование эмолентов. Их активное применение позволяет восстановить водно-липидную мантию кожи, снизить активность воспаления, создать условия для полноценного функционирования нормальной микробиоты. На сегодняшний день фармакологическая промышленность обеспечивает рынок инновационными эмолентами с филаггрином 5%, модулятором синтеза собственного белка филагтрина. Входящие в состав крема керамид РС 104, ниацинамид, 18-бета-глицирретиновая кислота, глицерол, натуральные масла (ши, манго, какао, алоэ) оказывают дополнительные эффекты, интенсивно увлажняя, восстанавливая эпидермальный барьер, а также оказывая мягкий противовоспалительный эффект [9,23].

Механизм действия филаггрина направлен на ферменты АТФ-азы, участвующие в дефосфорилировании профилагтрина, что стимулирует образование филагтрина. Филаггрина увеличивает концентрацию в кератиноцитах зернистого слоя гликопротеина, богатого гистидином. Этот белок взаимодействует с филаментами кератогиалиновых гранул, формируя плотно упакованные микрофибриллы, что благотворно влияет на состояние кожи и обеспечивает увлажнение ее поверхности. Ниацинамид повышает уровень керамидов, активируя их ферменты, в частности сфинголипидов серин-пальмитоил-трансферазы, 18-бета-глицирретиновая кислота обладает противовоспалительным, противовирусным свойствами, что способствует снижению активности воспаления [3].

Такие известные в дерматологии ингредиенты, как масла ши, манго, какао и алоэ, являются природными соединениями и препятствуют потере влаги, обладают смягчающим свойством [3]. Подобные препараты, не содержащие парабенов, красителей, минеральных масел и спирта, вызывающих раздражение кожи, проходят дерматологический контроль и одобряются к применению для чувствительной кожи с первых дней жизни [9,17].

Множественными исследованиями подтверждена роль фототерапии в лечении АД. Снижение активности воспалительных медиаторов в коже, выраженности клинической картины в острый период, а также продление

ремиссий признаны важным эффектом включения фототерапии в комплексное лечение пациентов с АД [60].

Синтетические моноклональные антитела. Особое место в терапии АД занимает ряд препаратов, созданных по принципу синтетических моноклональных антител [16,18,19,23,59,63,64]. В литературе имеется множество исследований, свидетельствующих о быстром и устойчивом улучшении признаков и симптомов АД у пациентов, принимающих дупилумаб в качестве монотерапии и в сочетании с КС. При этом, на фоне приема препарата у пациентов с АД авторы наблюдали эффект улучшения качества жизни, сопровождающееся снижением уровня ключевых биомаркеров в сыворотке [16,60].

Для стандартизированного контроля исследований эффективности и безопасности дупилумаба Европейский Союз, страны с эталонным рынком Европейского Союза и Япония использовали процедуру последовательного контроля общей частоты ошибок типа I на уровне 0,05 для двух первичных и вторичных конечных точек. Для каждого режима дозирования применялся метод объединения пересечений к ко-первичным конечным точкам, что требовало статистических данных. Значимость обеих сопутствующих конечных точек на двустороннем уровне была 0,025. Если обе конечные точки были значимыми, вторичные конечные точки тестировались в соответствии с теми же иерархическими процедурами тестирования. В исследованиях SOLO и LIBERTY AD CHRONOS проводился первичный анализ эффективности с помощью критерия Кокрана-Мантеля-Хензеля, скорректированного по стратам рандомизации (регион, болезнь, точность). При этом в качестве стратов рандомизации использовались тяжесть заболевания и предшествующее использование кортикостероидной терапии. В исследование были также включены анализы чувствительности, в которых использовались альтернативные методы учета отсутствующих данных (последнее наблюдение переносилось вперед) и все данные о пациенте. Проведенные испытания показали, что дупилумаб, в сочетании со стандартной терапией кортикостероидами для местного применения в течение 1 года, улучшал признаки и симптомы АД при приемлемой безопасности [18].

В ретроспективном анализе 6 рандомизированных клинических исследований, проведенных Amy S. et al. [14], лечение дупилумабом приводило к быстрому, устойчивому улучшению признаков и симптомов АД с приемлемой безопасностью как у пациентов с эритродермическим АД, так и в общей популяции пациентов, участвовавших в испытаниях.

Анализ приведенных выше данных, опубликованных за последние 15 лет в русско- и англоязычной специальной литературе, позволяет прийти к заключению о необходимости разработки более четкого и эффективного алгоритма диагностики и ведения АД в зависимости от конкретного механизма его развития, спектра доминирующих клини-

ческих проявлений, а также морфофункциональных параметров кожи. При этом внедрение морфофункциональных исследований эпидермиса и собственно дермы в алгоритм диагностики состояния пациентов с атопическим дерматитом станет, по нашему мнению, одной из наиболее краеугольных вех на пути повышения эффективности менеджмента данного контингента больных.

Поступила 04.07.23

Ատոպիկ դերմատիտի պաթոգենեզը, ախտորոշումը և բուժումը. Ժամանակակից պատկերացումներ

Ք.Ռ.Զամայան

Այս հոդվածում մենք ընդհանրացրել ենք ատոպիկ դերմատիտի (ԱԴ) պաթոգենեզի, ախտորոշման և բուժման մեթոդների վերաբերյալ մեզ հասանելի տուներեն և անգլերեն գրականության տվյալները: Վերլուծվել է 78 աղբյուր (11-ը՝ տուներեն, 67-ը՝ անգլերեն), որոնք 90%-ով հրապարակվել են վերջին 15 տարիների ընթացքում: Աղբյուրների ընտրությունը կատարվել է անցկացված ուսումնասիրությունների առարկաների՝ ԱԴ-ի նշված ասպեկտների վերաբերյալ ժամանակակից պատկերացումներին համապատասխանության սկզբունքով:

Վերջին ուսումնասիրությունների համաձայն՝ ատոպիկ դերմատիտի զարգացման կարևորագույն պաթոգենետիկ մեխանիզմներն են երկարատև բորբոքումը (էպիդերմիսի տարածումով և ինվերսիայով, ինչպես նաև մաշկի անոթների լայնացումով հանդերձ), գենետիկական նախատրամադրվածությունը (մասնավորապես ֆիլագգրինի գենի մուտացիաները), ալերգենների տարբեր տեսակների ներթափանցումը, ներառյալ աերոալերգենները և այլն:

Որպես հավելում նախկինում գործող կլինիկական ախտանիշների գնահատման պացիենտակենտրոն սանդղակների, ատոպիկ դերմատիտի ախտորոշման մեթոդների ներկայիս զինանոցը վերջին տարիներին համալրվել է ոչ ինվազիվ գործիքային մեթոդներով, որոնք նպաստում են ավելի օբյեկտիվ տարբերակիչ ախտորոշմանը, կլինիկական ախտանիշների ծանրության գնահատմանն ու բուժման արդյունավետությանը:

ԱԴ-ի բուժման մեթոդները երկար էվոլյուցիոն ճանապարհ են անցել՝ հակահիստամիններից, որոնք մինչ օրս չեն կորցրել իրենց արդիականությունը, մինչև մոնոկլոնալ հակամարմիններ, որոնք իրավամբ զբաղեցնում են ատոպիկ դերմատիտի կլինիկական դրսևորումները շտկելու մոտեցումների ցանկում ամենակարևոր տեղերից մեկը: Հատկապես ուշագրավ են դեղամիջոցների մշակված օպտիմալ համակցությունները, որոնք ուղղված են ԱԴ-ի ախտանիշների դադարեցմանը: Այս հոդվածում ներկայացված են նաև գրականության համակարգված ակնարկներ (systematic review), որոշակի դեղա-

միջոցների և դրանց համակցությունների իրագործելիության և անվտանգության ուսումնասիրության արդյունքները:

Վերոնշյալ տվյալների վերլուծությունը թույլ է տալիս եզրակացնել, որ օգտագործելով ախտորոշման և բուժման ժամանակակից մեթոդները՝ անհրաժեշտ է մշակել ատոպիկ դերմատիտի ախտորոշման և վարման ավելի հստակ, ամփոփ և արդյունավետ ալգորիթմ՝ կախված ԱԴ-ի զարգացման կոնկրետ մեխանիզմից, գերիշխող կլինիկական դրսևորումներից, ինչպես նաև մաշկի մորֆոլոգիական և ֆունկցիոնալ պարամետրերից: Մինևույն ժամանակ էպիդերմիսի և բուն մաշկի համապատասխան մորֆոֆունկցիոնալ ուսումնասիրությունների ներմուծումը ատոպիկ դերմատիտով հիվանդների վիճակի ախտորոշման ալգորիթմ, մեր կարծիքով, կդառնա ամենաառանցքային անկյունաքարերից մեկը այդ հիվանդների վարման արդյունավետության բարձրացման ճանապարհին:

Modern Concepts on Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Atopic Dermatitis

K.R. Jamalyan

In this paper, we have summarized the available data in the Russian and English literature on the pathogenesis, diagnosis and treatment methods of atopic dermatitis (AD). 78 sources were analyzed (11 in Russian and 67 in English), 90% of which were published in the last 15 years. The selection was made according to the principle of compliance of the subjects of the conducted studies with modern ideas about the indicated aspects of this pathology.

According to recent studies, the most important pathogenic mechanisms for the development of atopic dermatitis (AD) are long-term persistent inflammation (with epidermal proliferation, epidermal inversion, and skin vasodilation), genetic predisposition, genetic (particularly, phylaggrin [filament aggregating protein] gene mutations), penetration of various types of allergens, including aeroallergens.

The arsenal of methods for diagnosing atopic dermatitis, previously represented mainly by patient-oriented scales for assessing clinical symptoms, has been supplemented in recent years with various non-invasive instrumental methods, which contributes to a more objective differentiation diagnosis and assessment of the severity of clinical symptoms and the effectiveness of treatment.

Methods for the treatment of AD have come a long evolutionary path from antihistamines, which have not lost their relevance up today, to monoclonal antibodies, which rightfully occupied the most important niche in the register of approaches to correcting the clinical manifestations of atopic dermatitis. Of particular note are the developed optimal combinations of drugs aimed at stopping the symptoms of AD. This paper also presents systematic reviews of the literature - the results of studying the feasibility and safety of certain drugs and their combinations.

The analysis of the above data allows us to conclude that it is necessary to develop a clearer and more efficient (improvement) algorithm for the diagnosis and management of atopic dermatitis, depending on the specific mechanism of its development, the spectrum of dominant clinical manifestations, as well as the morphological and functional parameters of the skin. At the same time, the introduction

of morphofunctional studies of the epidermis and the dermis proper into the algorithm for diagnosing the condition of patients with AD will, in our opinion, become one of the most key milestones on the way to improving the management efficiency of this contingent of patients.

Литература

1. *Барина О.А., Галлямова Ю.А.* Морфофункциональное исследование кожи лица женщин. Рос. журнал кожных и венерических болезней, 2012, 6, с.62.
2. *Зайнуллина О.Н., Печкуров Д.В., Хисматуллина З.Р., Душина К.Ю., Ганковская Л.В.* Исследование уровня интегринов ITGA4 и ITGB7 в сыворотке крови у детей с атопическим дерматитом. Клиническая дерматология и венерология. 2020, 19(6), с.817-822 DOI: 10.17116/klinderma202019061817
3. *Заславский Д.В., Соболев А.В., Скрек С.В. и др.* Нормализация эпидермального барьера как способ патогенетической терапии атопического дерматита у детей. Вестник дерматологии и венерологии, 2021, 97(5), с.52–65. DOI: 10.25208/vdv1255.
4. *Золотенкова Г. В., Морозов Ю. Е., Ткаченко С. Б., Пиголкин Ю. И.* Возрастные изменения структурно-функциональных показателей кожи. Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта, 2014, вып. 1, с. 132—139.
5. *Джор Р., Соьер Х., Арджентинано Дж., Хофманн-Велленхоф Р., Скальвенци М.* Дерматоскопия, М, 2010.
6. *Рычагов Г.П., Гинюк В.А.* Патогенез раневого процесса. Хирургия. Восточная Европа. 2013, 3(07), с.139-151.
7. *Славянская Т.А., Деркач В.В.* Тактика лечения детей с различными иммунопатогенетическими фенотипами атопического дерматита. Научно-практический журнал «Вестник» последипломного медицинского образования, 2015, 3, с. 24-31.
8. *Смирнова М.О., Окунева Т.С., Ружижская Е.А., Потапова О.Н., Погосий Н.Н., Памтура А.Н.* Клиническая значимость определения уровня эозинофильного катионного протеина у детей с атопическим дерматитом. Рос. вестник перинатологии и педиатрии, 2010, 4, с.94-97.
9. *Татаурцикова Н.С., Летяева О.И., Русанова А.С.* Ведение пациентов с атопическим дерматитом в рутинной клинической практике. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022, 6(2), с.72-78. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-72-78.
10. *Фассахов Р.С., Тюрин Ю.А., Решетникова И.Д., Агафонова Е.В., Ризванов А.А., Шарифуллина А.А.* Полиморфизм toll-подобных клеточных рецепторов TLR2 и TLR4 и уровень цитокинов у больных атопическим дерматитом. Рос. аллергический журнал. 2017, 14, 1, с.151-152.
11. *Юсова Ж.Ю.* Инволюционные изменения кожи: классификация и ультразвуковые изменения. Перспективы развития современной медицины. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. Воронеж, 2014, с. 170.
12. Admera cream leaflet. Cream for the care of dry and sensitive body skin for children 0+ and adults. (Electronic resource.) URL: <https://admera.ru/media/docs/instruction.pdf>.
13. *Ali S., Yosipovitch G.* Skin pH: From Basic Science to Basic Skin Care. Acta Derm Venerol. 2013;93(3):26–27. DOI: 10.2340/00015555-1531.].
14. *Amy S. Paller, MD; Jonathan I. Silverberg, MD, PhD; et c* Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Erythrodermic Atopic Dermatitis A Post Hoc Analysis of 6 Randomized Clinical Trials *JAMA Dermatol.*, 2023, 159(3):255-12. doi:10.1001/jama-dermatol.2022.6192.
15. *Austad SS, Athalye L.* Exfoliative dermatitis. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, 2021.
16. *Avdonkina N., Slavyanskaya T., Baldueva I., Salnikova S.* Features of cultivation of cells of urothelial carcinoma. Allergy, Asthma & Immunopharmacology: Innovate

- Technologies. Ed. By R. Sepiashvili, Filodiritto International Proceedings. 2016, pp. 291-301.
17. Baviera G., Leoni M. C., Capra L. et al. Microbiota in healthy skin and in atopic eczema. *Biomed Res Int.*, 2014, 2014:436921. DOI: 10.1155/2014/436921.
 18. Blauvelt A., de Bruin-Weller M., Gooderham M. et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2017 Jun 10, 389(10086):2287-2303. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1.
 19. de Bruin-Weller M., Thaçi D., Smith CH., Reich K., Cork M., Radin A. et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol.*, 2017.
 20. Brunner PM., Suárez-Fariñas M., He H. et al. The atopic dermatitis blood signature is characterized by increases in inflammatory and cardiovascular risk proteins. *Sci Rep.*, 2017, 7(1):8707. doi:10.1038/s41598-017-09207-z.
 21. CADTH common drug review. CADTH Clinical Review Report DUPILUMAB (DUPIXENT) (Sanofi-Aventis Canada Inc.) Indication: Moderate-to-severe atopic dermatitis (AD), 2018.
 22. Cao H., Liu Z *Mol Biol Rep.*, 2020 Aug, 47(8):6239-6246. doi: 10.1007/s11033-020-05613-1. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32803501 Review.
 23. Čepelak I., Dodig S., Pavić I. Filaggrin and atopic march. *Biochem Med (Zagreb)*, 2019, 29(2):020501. DOI: 10.11613/BM.2019.020501.
 24. Chan LN., Magyari A., Ye M., Al-Alusi NA., Langan SM., Margolis D. et al., 2021, The epidemiology of atopic dermatitis in older adults: A population-based study in the United Kingdom. *PLoS ONE* 16(10): e0258219. [https://doi.org/ 10.1371/journal.pone.0258219](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258219).
 25. Chawla V., Hogan MB., Moonie S., Fenwick GL., Hooft A., Wilson NW. Parental perception of efficacy of antihistamines for pruritus in pediatric atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc.*, 2016 Mar-Apr, 37(2):157-63. doi: 10.2500/aap.2016.37.3927. PMID: 26932173.
 26. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*, 1993, 186(1):23-31. doi: 10.1159/000247298.
 27. Coutanceau C., Stalder JF. Analysis of correlations between patient-oriented SCORAD (PO-SCORAD) and other assessment scores of atopic dermatitis severity and quality of life. *Dermatology*, 2014, 229:248-55.
 28. De Benedetto A., Rafaels NM., McGirt LY., Ivanov AI., Georas SN., Cheadle C., Berger AE., Zhang K., Vidyasagar S., Yoshida T., Boguniewicz M., Hata T., Schneider LC., Hanifin JM., Gallo RL., Novak N., Weidinger S., Beaty TH., Leung DY., Barnes KC., Beck LA. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.*, 2011 Mar, 127(3):773-86.e1-7. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.018.
 29. Deleuran M., Marcoux D., Bruin-Weller MS. et al. Dupilumab provides significant clinical benefit in a phase 3 trial in adolescents with uncontrolled atopic dermatitis irrespective of prior systemic immunosuppressant use. *Acta Derm Venereol.*, 2021, 101(7):adv00504. doi:10.2340/00015555-3848.
 30. D'Erme AM., Romanelli M., Chiricozzi A. Spotlight on dupilumab in the treatment of atopic dermatitis: design, development, and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther.*, 2017 May 15, 11:1473-1480. doi: 10.2147/DDDT.S113192. PMID: 28553077; PMCID: PMC5439982.
 31. Ellis S. R., Nguyen M., Vaughn A. R. et al. The Skin and Gut Microbiome and Its Role in Common Dermatologic Conditions. *Microorganisms*, 2019, 7(11):550. DOI: 10.3390/microorganisms7110550.
 32. Faye O., Meledie N'Djong A. P., Diadie S., Coniquet S., Niamba P. A., Atadokpede F., Yao Yoboue P., Thierno Dieng M., Zkik A., Castagne C., Zumaglini F., Delarue A.

- Validation of the Patient-Oriented SCORing for Atopic Dermatitis tool for black skin. JEADV, 2020, v.34, Issue 4, pp. 659-906, e159-e209, <https://doi.org/10.1111/jdv.15999>.
33. Frati F., Ridolo E., Fuiano N., Barberi S., Dell'Albani I., Landi M., Ricciardi L., Scala G., Incorvaia C. Safety of sublingual immunotherapy in children. Expert Opin Drug Saf., 2014, 13(7):947–53.
34. Fukasawa T., Yoshizaki-Ogawa A., Enomoto A., Miyagawa K., Sato S., Yoshizaki A. Pharmacotherapy of Itch-Antihistamines and Histamine Receptors as G Protein-Coupled Receptors. Int J Mol Sci., 2022 Jun 13, 23(12):6579. doi: 10.3390/ijms23126579. PMID: 35743023; PMCID: PMC9223628.
35. Griffiths C., de Bruin-Weller M., Deleuran M. et al. Dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and prior use of systemic non-steroidal immunosuppressants: analysis of four phase 3 trials. Dermatol Ther (Heidelb), 2021, 11(4): 1357-1372. doi:10.1007/s13555-021-00558-0.
36. Glickman JW., Han J., Garcet S., Krueger JG., Pavel AB., Guttman-Yassky E. Improving evaluation of drugs in atopic dermatitis by combining clinical and molecular measures. J Allergy Clin Immunol Pract., 2020, 8(10):3622-3625. doi:10.1016/j.jaip.2020.07. 015.
37. Gonzalez T., Biagini Myers J. M., Herr A. B. et al. Staphylococcal Biofilms in Atopic Dermatitis. Curr Allergy Asthma Rep., 2017, 17(12):81. DOI: 10.1007/s11882-017-0750-x.
38. Griffiths CEM, Barker J., Bleiker TO., Chalmers R., Creamer D., eds. Rook's Textbook of Dermatology. 9th ed. John Wiley & Sons, 2016.
39. Harper-Kirksey K. Erythroderma. In: Rose E, ed. Life-Threatening Rashes. Springer, 2018, 265-277. doi:10.1007/978-3-319-75623-3_19.
40. He A., Feldman SR., Fleischer AB Jr. An assessment of the use of antihistamines in the management of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol., 2018 Jul, 79(1):92-96. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.077.
41. Hongwei H., Roan F., Ziegler F. The atopic march: current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. Immunol Rev., 2017, 278(1):116–130. DOI: 10.1111/immr.12546.
42. Jorge MFS., Sousa TD., Pollo CF., Paiva BSR., Ianhez M., Boza JC., Meneguim S., Schmitt JV., Nunes DH., Lastoria JC., Miot HA. Dimensionality and psychometric analysis of DLQI in a Brazilian population. Health Qual Life Outcomes., 2020 Aug 5, 18(1):268. doi: 10.1186/s12955-020-01523-9. PMID: 32758227; PMCID: PMC7409396].
43. Kim DW., Park JY., Na GY., Lee SJ., Lee WJ. Correlation of clinical features and skin barrier function in adolescent and adult patients with atopic dermatitis. Int. J. Dermatol., 2006 Jun, v. 45, № 6, pp. 698–701.
44. Lee JY., Kim M., Yang HK. et al. Reliability and validity of the Atopic Dermatitis Symptom Score (ADSS). Pediatr Allergy Immunol., 2018, 29:290-5.
45. Li J., Zheng HY. Erythroderma: a clinical and prognostic study. Dermatology, 2012, 225(2):154-162. doi:10.1159/000342365.
46. Løset M., Brown S. J., Saunes M., Hveem K. Genetics of Atopic Dermatitis: From DNA Sequence to Clinical Relevance. Dermatology, 2019, 235, 355–364. [CrossRef].
47. de Lusignan S., Alexander H., Broderick C., Dennis J., McGovern A., Feeney C., Flohr C. The epidemiology of eczema in children and adults in England: A population-based study using primary care data. Clin Exp Allergy, 2021 Mar, 51(3):471-482. doi: 10.1111/cea.13784.
48. Mistry N., Gupta A., Alavi A., Sibbald RG. A review of the diagnosis and management of erythroderma (generalized red skin). Adv Skin Wound Care, 2015, 28(5):228-236. doi:10.1097/01.ASW.0000463573. 40637.73.
49. Mu Z., Zhang J. The Role of Genetics, the Environment, and Epigenetics in Atopic Dermatitis. Adv. Exp. Med. Biol., 2020, 1253, 107–140. [CrossRef] [PubMed] .
50. Müller S., Witte F., Ständer S. Pruritus bei atopischer Dermatitis – vergleichende Bewertung neuer Therapieansätze [Pruritus in atopic dermatitis-comparative evaluation

- of novel treatment approaches]. *Dermatologie (Heidelb)*, 2022 Jul, 73(7):538-549. German. doi: 10.1007/s00105-022-05011-7.
51. Murphy AJ., Macdonald LE., Stevens S. et al. Mice with megabase humanization of their immunoglobulin genes generate antibodies as efficiently as normal mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(14):5153-5158. doi:10.1073/pnas.1324022111A.
 52. Nelson H., Passalacqua G., Pfaar O., Rosário N., Ryan D., Rosenwasser L., Schmid-Grendelmeier P., Senna G., Valovirta E., Van Bever H., Vichyanond P., Wahn U., Yusuf O. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J.*, 2014, 7(1):6., 27.
 53. Nodake Y., Matsumoto S., Miura R. et al. Pilot study on novel skin care method by augmentation with *Staphylococcus epidermidis*, an autologous skin microbe. A blinded randomized clinical trial. *J Dermatol Sci.*, 2015, 79(2):119-126. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2015.05.001.
 54. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.*, 2015, 66 Suppl 1:8-16. DOI: 10.1159/000370220.
 55. Paternoster L., Standl M., Waage J., Baurecht H., Hotze M., Strachan D. P., Curtin J. A., Bønnelykke K., Tian C., Takahashi A. et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat. Genet.*, 2015, 47, 1449-1456. [CrossRef].
 56. Perkin M. R., Craven J., Logan K. et al. Association between domestic water hardness, chlorine, and atopic dermatitis risk in early life: A population-based cross-sectional study. *J Allergy Clin Immunol.*, 2016, 138(2):509-516. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.031.
 57. Pols DH., Wartna JB., Moed H., van Alphen EI., Bohnen AM., Bindels PJ. Atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis in general practice and the open population: a systematic review *Scand J Prim Health Care*, 2016 Jun, 34(2):143-50. doi: 10.3109/02813432.2016.1160629. Epub 2016 Mar 24. PMID: 27010253.
 58. Roekevisch E., Spuls PI., Kuester D., Limpens J., Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.*, 2014, 133(2):429-438. doi:10.1016/j.jaci.2013.07.049.
 59. Sibbald, Drucker A.M. Patient burden of atopic dermatitis, *Dermatol. Clin.* 35, 2017, 303-316.
 60. Sidbury R., Davis DM., Cohen DE., Cordoro KM., Berger TG., Bergman JN. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol [Internet]*, 2014 Aug, [cited 2018 Jan 25], 71(2):327-49.
 61. Silny W., Czarnecka-Operacz M. Specific immunotherapy in the treatment of patients with atopic dermatitis-results of double blind placebo controlled study. *Pol Merkuriusz Lekarski*, 2006, 21(126):558-65. 88.
 62. Silverberg JJ. Public Health Burden and Epidemiology of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin.*, 2017 Jul, 35(3):283-289. doi: 10.1016/j.det.2017.02.002. Epub 2017 Apr 22. PMID: 28577797 Review.
 63. Simpson E. L., T. Bieber, E. Guttman-Yassky, L.A. Beck, A. Blauvelt, M.J. Cork, J.I. Silverberg, M. Deleuran, Y. Kataoka, J.-P. Lacour, K. Kingo, M. Worm, Y. Poulin, A. Wollenberg, Y. Soo, N.M.H. Graham, G. Pirozzi, B. Akinlade, H. Staudinger, V. Mastey, L. Eckert, A. Gadkari, N. Stahl, G.D. Yancopoulos, M. Ardeleanu. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis *N Engl J Med*, 2016, 375:2335-48. DOI: 10.1056/NEJMoa1610020.
 64. Slavyanskaya T., Derkach V., Sepiashvili R. Immunological and non-immunological pathogenetic mechanisms of development of complicated forms of atopic dermatitis (review). *Georgian Med News*, 2015, 243:22-8. <http://www.geomednews.org/shared/issues/med243.pdf>.
 65. Slavyanskaya TA., Derkach VV., Sepiashvili RI. Debates in allergy medicine: specific immunotherapy efficiency in children with atopic dermatitis. *World Allergy Organization Journal*, 2016, 9: 15. DOI 10.1186/s40413-016-0106-3).

66. Sprecher E., Leung DY. Atopic dermatitis: scratching through the complexity of barrier dysfunction. *J Allergy Clin Immunol.*, 2013, 132:1130–31.
67. Thibodeaux Q., Smith MP., Ly K., Beck K., Liao W., Bhutani T. A review of dupilumab in the treatment of atopic diseases. *Hum Vaccin Immunother.*, 2019, 15(9):2129–2139. doi: 10.1080/21645515.2019.1582403. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30785362; PMCID: PMC6773424.
68. Thomas WR. House dust allergy and immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother.*, 2012, 8(10):1469–78.
69. Tiberio R., Valente G., Gelasco M., Pertusi G., Veronese F., Bozzo C. et al. Pigmented basal cell carcinomas in Gorlin syndrome: two cases with different dermatoscopic patterns. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2011, 36(6): 617–20. doi: 10.1111/j.1365-2230.2010.03987].
70. Torres T., Ferreira E.O., Gonçalo M., Mendes-Bastos P., Selore M.,; Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med. Port.*, 2019, 32, 606–613. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
71. Weil C., Sugerman PB., Chodick G., Liang H., Wang H., Calimlim BM., Dorfman A., Shalev V., Ben Amitai D., Leshem YA. Epidemiology and Economic Burden of Atopic Dermatitis: Real-World Retrospective Data from a Large Nationwide Israeli Healthcare Provider Database. *Adv Ther.*, 2022 Jun, 39(6):2502–2514. doi: 10.1007/s12325-022-02120-6.
72. Wen et al., 2023, The Expression of Plasmacytoid Dendritic Cells and TLR7/9-MyD88-IRAKs Pathway in Chronic Eczema Lesions Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, 2023, 16 p.1079–1087, DOI: 10.2147/CCID.S405491.
73. Ye Y., Gaugler B., Mohty M., Malard F. Plasmacytoid dendritic cell biology and its role in immune-mediated diseases. *Clin Transl Immunology*, 2020 May.
74. Yosipovitch G., Reaney M., Mastey V., Eckert L., Abbé A., Nelson L., Clark M., Williams N., Chen Z., Ardeleanu M., Akinlade B., Graham NMH., Pirozzi G., Staudinger H., Plaum S., Radin A., Gadkari A. Peak Pruritus Numerical Rating Scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.*, 2019 Oct, 181(4):761–769. doi: 10.1111/bjd.17744.
75. Yu SH., Drucker AM., Lebwohl M., Silverberg JI. A systematic review of the safety and efficacy of systemic corticosteroids in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.*, 2018, 78(4):733–740. doi:10.1016/j.jaad.2017.09.074.
76. Ze Ellis S. R., Nguyen M., Vaughn A.R. et al. The Skin and Gut Microbiome and Its Role in Common Dermatologic Conditions. *Microorganisms*, 2019, 7(11):550. DOI: 10.3390/microorganisms7110550.
77. Z. Navarrete-Rodríguez, Del-Río-Navarro BE., Reyes Noriega N., Berber A., Mérida Palacio V., García-Almaráz R., Ellwood P, GAN Phase I Study group. Have the prevalence of eczema symptoms increased in the Mexican pediatric population? Prevalence and associated factors according to Global Asthma Network Phase I. *World Allergy Organ J.*, 2022 Oct 17, 15(11):100710. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100710. PMID: 36267354; PMCID: PMC9578987.
78. Zepkolenko A.V., Non-invasive instrumental methods in assessing the structural and functional basis of skin aging *Dermatology and Venereology*, 2019, 2, pp. 27–30 (in Russian).

Экспериментальная и профилактическая медицина

УДК 616.831

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.3-44

**Влияние окружающего рецептивное поле пространства на
паттерны ответов зрительно-чувствительных нейронов
экстрастриарной области 21а****Д.К. Хачванкян, А.А. Меликсетян, В.В. Налбандян**

*Институт прикладных проблем физики НАН РА,
лаборатория физической медицины,
0014, Ереван, ул. Г. Нерсисяна, 25*

Ключевые слова: область 21а, рецептивное поле, окружающее пространство

Нейрофизиологические механизмы, лежащие в основе центрального анализа зрительной информации, в частности, каким образом происходит кодирование нейронными ансамблями информации, обеспечивающей распознавание и четкое восприятие зрительных образов, до сих пор остаются фундаментальной проблемой зрительной физиологии. Хорошо известно, что зрительно-чувствительные нейроны коры головного мозга в большей или меньшей степени настроены на восприятие стимулов, обладающих определенными пространственно-временными параметрами [1,6,8,9,13]. Любые изменения какого-либо параметра предъявляемого стимула (величины, формы, контраста, направления, угла и скорости движения) приводят к изменениям в реакции нейрона, вплоть до ее полного подавления, а максимальный ответ нейрона может быть вызван только при раздражении стимулом с весьма узкими рамками своих характеристик. Логично предположить, что такое поведение нейронов, во многих случаях, объясняется фактором вовлечения в формирование ответа конкретного нейрона различных, как в качественном, так и в количественном аспекте, групп взаимосвязанных нейронов. Как было показано во многих исследованиях, на разных уровнях зрительного анализатора, раздражение пространства вне рецептивного поля (РП) зрительно-чувствительного нейрона оказывает модулирующее влияние на паттерны его ответов на стимулы, предъявляемые в пределах РП [3,5,21,23-25,28]. Однако представленные в литературе данные несколько разноречивы. Так, согласно данным, представленным Walker et al. [28,29], раздражение окружающего РП пространства оказывает в основном подавляющее влияние на активность нейронов, вызванную стимуляцией РП. Сходные результаты получены также и в исследованиях De Angelis et al. [5], Jones et

al. [11], где показано, что РП нейронов первичной зрительной коры со всех сторон окружены тормозными зонами. С другой стороны, в работах Ikeda a. Wright [14,15] и Ishida et al. [16], отмечается, что влияние окружения РП на активность нейронов в первичной зрительной коре может быть также облегчающим. В исследовании Li a. Li [20] было показано наличие обширного интегрирующего пространства за пределами РП нейронов стриарной коры, активирование которого может оказывать как тормозное, так и облегчающее влияние. Вместе с тем в литературе отсутствуют данные относительно закономерностей взаимодействия между одновременным возбуждением РП и окружающего его пространства у нейронов экстрастриарных областей коры головного мозга. В одной из наших предыдущих работ [17] отмечалось тормозящее влияние объёмного возбуждения поля зрения на активность нейрона, однако проблеме не было уделено специального внимания. В представляемой работе описываются результаты экспериментов, предпринятых для исследования влияния одновременного раздражения движущимся стимулом зрительного пространства окружающего РП нейрона области 21а на паттерны его ответов.

Материал и методы

Опыты были проведены на кошках массой 2,5–3,5 кг. Предварительные хирургические процедуры – трахеотомия, введение канюли в бедренную артерию и претригеминальное сечение ствола мозга [33] – выполнялись под эфирным наркозом. В течение эксперимента для полного обезболивания дополнительно вводилась хлоралоза в дозе 10мг/кг/час. Голова животного фиксировалась в стереотаксическом аппарате, модифицированном для исследований зрительной системы. Участок черепной кости, расположенный над задней супрасильвиевой извилиной коры, вместе с твердой мозговой оболочкой удалялись, что позволяло осуществлять визуальный контроль исследуемой области. Костное окно заливалось 4% раствором агар-агара в физиологическом растворе. Животное обездвигивалось путем внутримышечного введения миорелаксанта дитилина (7 мг/кг) и переводилось на искусственное дыхание, частота которого составляла 19/мин, объем вдоха – 20–25 мл/кг. Температура тела поддерживалась в пределах 37,5–38°C при помощи согревающего пледа. Зрачки расширялись путем закапывания в глаз 0,1% раствора атропина. Роговицы защищались от высыхания контактными линзами с диоптрической силой “0”. При необходимости для фокусирования глаз на экране периметра применялись коррекционные линзы. Сокращение мигательных перепонок осуществлялось путем введения в конъюнктивальный мешочек 1% раствора неосинефрина. Артериальное давление поддерживалось на уровне 90–100 мм рт. ст. Для мониторинга состояния животного периодически регистрировали ЭЭГ и ЭКГ.

Импульсная активность одиночных нейронов регистрировалась спустя 2–3 ч после прекращения действия эфирного наркоза, применялись вольфрамовые микроэлектроды с диаметром кончика 2–3 мкм. Анализ проводился путем построения постстимульных гистограмм (ПСТГ), с помощью специализированного амплитудно-интервального анализатора. Эпоха анализа составляла 5с, ширина бина – 10мс. Обычно для каждого теста суммировались данные 16 реализаций.

Границы РП нейронов и расположение *area centralis* (AC) относительно зрительных координат определялись на экране периметра, который находился на расстоянии 1,0 м от нодальных точек глаз и мог перемещаться, перекрывая все поле зрения [2,7]. Зрительная стимуляция осуществлялась путем предъявления темных и светлых стимулов разной формы и величины, неподвижных мерцающих или движущихся по РП нейрона. Освещенность светлых стимулов составляла 12 лк на фоне 2 лк, темных стимулов – 2 лк на фоне 12 лк. Таким образом, контраст стимула относительно фона во всех опытах был постоянным. В конце каждого эксперимента осуществлялась коагуляция точки отведения, посредством пропускания через микроэлектрод электрического тока 10 мА в течение 5 с. Затем производили перфузию головного мозга и его фиксацию в 10 % растворе формалина. Локализацию кончика электрода верифицировали на срезах толщиной 30 мкм.

Результаты и обсуждение

Экстрастриарная область коры 21а определялась согласно работам Sprague et al. [26] и Tusa a. Palmer [27]. Всего были изучены ответы 127 зрительно-чувствительных нейронов области 21а коры головного мозга кошки. Основной задачей исследования являлось выявление закономерностей модулирующего влияния, оказываемого на паттерны ответов нейрона раздражение окружающего его РП пространства. На первом этапе, после определения границ РП ручным стимулом, методом поточечного сканирования всей площади РП и близлежащего зрительного пространства неподвижным мерцающим стимулом, уточнялись границы и размеры РП, а также его стационарная функциональная организация. В данной работе представлены результаты исследования взаимовлияния РП с окружающим его пространством у нейронов, обладающих однородной стационарной структурой РП, т.е. нейронов, отвечающих одним и тем же типом ответов (On, Off или On-Off) на неподвижное мерцающее пятно со всей площади РП. На рис. 1 представлены ответы нейрона области 21а на неподвижное мерцающее световое пятно величиной 2°, располагаемое бок о бок, поочередно по всей поверхности РП. Как видно из рис. 1 А1–6, из всех тест-зон РП регистрировался Off паттерн ответа, т. е. стационарная функциональная структура РП нейрона имела гомогенную Off организацию ши-

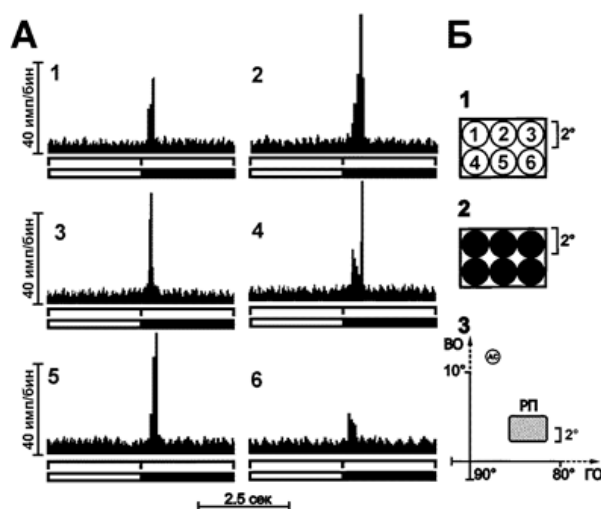


Рис. 1. Паттерны ответов нейрона области 21а на неподвижное мерцающее светлое пятно и стационарная функциональная организация РП нейрона.
 А 1–6 – постстимульные гистограммы (ПСТГ) ответов нейрона на неподвижное мерцающее светлое пятно (2°), расположенное последовательно в тест-зонах РП;
 Б 1– пространственное расположение тест-зон, Б 2 – функциональная организация РП, Б 3– локализация РП нейрона в системе зрительных координат.
 Светлая полоска под гистограммами отражает фазу освещения, темная – фазу затемнения мерцающего стимула. Закрашенные кружки (●) обозначают Off ответы нейрона

риной 6° и высотой 4° (рис. 1 Б1,2,3). Далее этот же нейрон тестировался с использованием движущихся вдоль горизонтальной оси РП зрительных стимулов разной величины и формы (пятна и прямоугольники) двух противоположных контрастов (светлого и темного). Как видно из рис. 2 А1-3, при движении светлого пятна величиной 4° , светлой полосы величиной $1^\circ \times 4^\circ$, не превышающих высоты РП, а также полосы величиной $2^\circ \times 10^\circ$ регистрируются четкие дирекционно-чувствительные ответы нейрона, с предпочитаемым направлением движения справа налево. Однако интересно, что максимальный ответ нейрона наблюдался при величине полосы $2^\circ \times 10^\circ$, значительно превышающей высоту РП (рис. 2 А3). Дальнейшее увеличение стимула до высоты, охватывающей весь вертикальный меридиан зрительной системы координат и шириной 1° , приводит к полному подавлению ответной реакции нейрона (рис. 2 А4). Практически аналогичные результаты были получены при предъявлении стимулов тех же размеров, но противоположного контраста (темные стимулы). Как видно на рис. 2 Б1-4, и в этом случае интенсивность ответов растет до величины стимула $2^\circ \times 10^\circ$ и затем полностью подавляется. На рис. 2 Б1,2 графически представлено распределение числа потенциалов действия в ответе на каждый использованный стимул и, как

видим, четко отмечается максимальная интенсивность ответа при предъявлении светлых и темных полос величиной $2^\circ \times 10^\circ$.

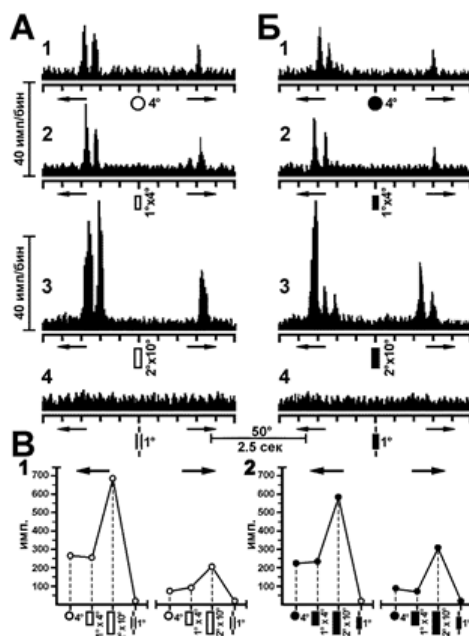


Рис. 2. Паттерны ответов нейрона, представленного на рис. 1, на движущиеся светлые и темные зрительные стимулы разной формы и величины.

А 1 – ПСТГ ответов нейрона на движущееся светлое пятно (4°) по горизонтальной оси РП, А 2,3 – ПСТГ ответов нейронов на движущиеся светлые прямоугольники разных величин (указаны под гистограммами), А 4 – ПСТГ ответа на стимул в виде светлой полосы шириной 1° и высотой, покрывающей весь вертикальный меридиан зрительных координат; Б 1–4 – ПСТГ ответов нейрона на стимулы тех же размеров, но противоположного контраста (темные); В 1,2 – графическое распределение числа вызванных потенциалов действия в ответе на каждый из использованных стимулов (представлены под графиком).

Стрелки указывают направление движения стимула. Пояснения те же и для следующих рисунков

Таким образом, в данном случае можно сделать вывод, что ближайшее окружение РП оказывает облегчающее влияние на реакцию нейрона, вызванную стимуляцией РП, в то время как более дальнее периферическое окружение оказывает тормозное воздействие на активность нейрона.

На рис.3 представлены паттерны ответов другого нейрона на неподвижное мерцающее светлое пятно диаметром 1° , расположенное поочередно, по всей поверхности РП. Как видно на рис. 3 А1–9, из всех точек РП нейрона вызывался On-Off тип ответа, т. е. РП данного нейрона представляет собой квадрат величиной $3^\circ \times 3^\circ$ с однородной On-Off стационарной функциональной организацией (рис. 3 Б1-3). Тестирование

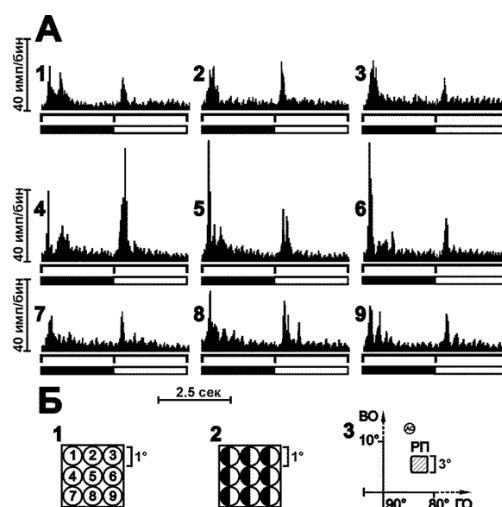


Рис. 3. Паттерны ответов другого нейрона на неподвижное мерцающее светлое пятно и стационарная функциональная организация РП нейрона.

А 1–9 – ПСТГ ответов нейрона на неподвижное мерцающее светлое пятно (1°), расположенное последовательно в тест-зонах РП; Б 1– пространственное расположение тест-зон, Б 2– функциональная организация РП, Б 3 –локализация РП нейрона в системе зрительных координат. Черно-белые кружки (●) обозначают On-Off ответы нейрона

этого же нейрона было продолжено с использованием движущихся вдоль горизонтальной оси его РП темных зрительных стимулов разной величины и формы. Как видно на рис. 4 А1–6, по мере увеличения размеров стимулов, вне зависимости от их формы в ответах нейрона наблюдается облегчающий эффект, причем максимальный ответ наблюдается при применении пятна диаметром 10° и прямоугольника размером $2^\circ \times 10^\circ$, более чем в 3 раза превышающих размеры всего РП (рис. 4 А3,6, В1,2). Однако и у этого нейрона дальнейшее увеличение размеров стимулов – движение темной полосы шириной 1° и высотой, охватывающей весь вертикальный меридиан зрительных координат (рис. 4 Б1), а также границ света и темноты, смещающихся по всему полю зрения (рис. 4 Б2,3), приводили к полному торможению ответов нейрона. Тестирование этого нейрона далее было продолжено стимулами тех же размеров, но противоположного контраста (светлые). Как видно на рис. 5 А1-6, и этом случае увеличение размеров движущихся светлых пятен и светлых прямоугольников вызывало все более интенсивный ответ нейрона. Максимальная ответная реакция нейрона наблюдалась при применении движущегося светлого пятна диаметром 10° и полосы величиной $2^\circ \times 10^\circ$ (рис. 5 А3,6, В1,2). И опять же, при использовании стимулов в виде светлой полосы шириной 1° и высотой, охватывающей весь вертикальный меридиан зрительных координат, а также границ света и темноты, перемещающихся по всему полю зрения, ответы нейрона полностью подавлялись (рис. 5 Б1-3). Рас-

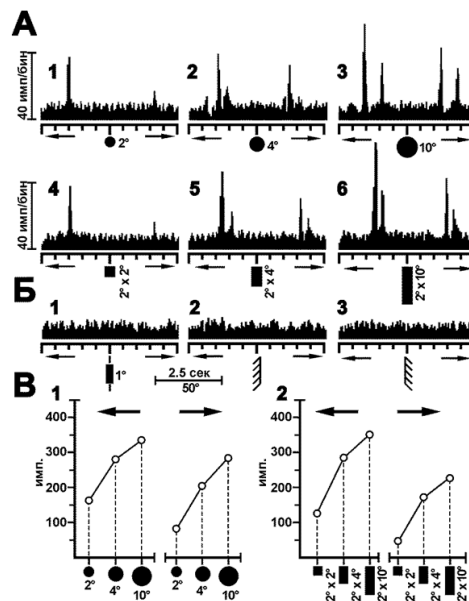


Рис. 4. Паттерны ответов нейрона, представленного на рис.3, на темные движущиеся стимулы разной формы и величины.

А 1–3 – ПСТГ ответов нейрона на движущиеся вдоль горизонтальной оси РП темные пятна разного диаметра, А 4–6 – ПСТГ ответов на движущиеся темные прямоугольники разной высоты; Б 1– ПСТГ реакции на движущуюся темную щель шириной в 1° и высотой, охватывающей весь вертикальный меридиан системы зрительных координат (отсутствие ответа), Б 2,3 – ПСТГ реакции на движение стимула в виде границы света и темноты, смещающейся по всему полю зрения (отсутствие ответа); В 1,2 – графическое распределение числа вызванных потенциалов действия в ответе на каждый из использованных зрительных стимулов

пределение числа потенциалов действия в ответе нейрона в зависимости от использованного стимула показано графически на рис. 5 В1,2.

Результаты экспериментов, представленные в данном исследовании, показали, что параллельное, синхронное активирование окружающего РП пространства может значительно модулировать паттерны ответов нейронов экстрастриарной области 21а на движущиеся зрительные стимулы, оказывая как облегчающее, так и тормозящее влияние. Как оказалось, в большинстве случаев (примерно 70%) облегчающий эффект наблюдался при раздражении ближнего окружения РП, тогда как активирование более удаленных областей поля зрения чаще всего приводило к торможению ответов, вплоть до их полного подавления. У небольшой группы нейронов после облегчающего эффекта, обусловленного увеличением величины стимулов, интенсивность ответа сохранялась на том же уровне и при дальнейшем увеличении стимулов. Кроме того, были зарегистрированы несколько нейронов, ответ которых не претерпевал никаких заметных из-

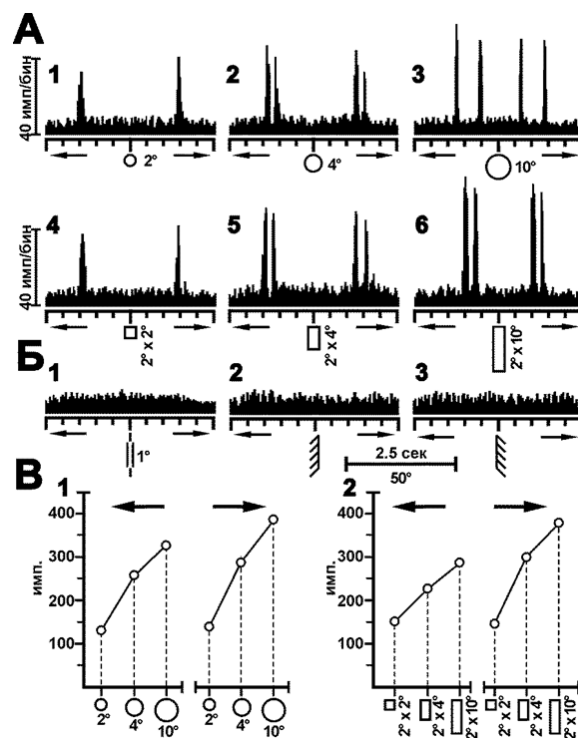


Рис. 5. Паттерны ответов этого же нейрона на светлые движущиеся стимулы разной формы и величины.

А 1–3 – ПСТГ ответов нейрона на движущиеся вдоль горизонтальной оси РП светлые пятна разного диаметра, А 4–6 – ПСТГ ответов нейрона на движущиеся светлые прямоугольники разной высоты; Б 1 – ПСТГ реакции на движущуюся светлую щель шириной в 1° и высотой, охватывающей весь вертикальный меридиан системы зрительных координат (отсутствие ответа), Б 2,3 – ПСТГ реакции на движение стимула в виде границы света и темноты, смещающейся по всему полю зрения (отсутствие ответа); В 1,2 – распределение числа вызванных потенциалов действия в ответе на каждый использованный стимул

менений независимо от величины стимула. Согласно ряду более ранних исследований, модулирующее влияние окружающего РП пространства наблюдается как на уровне сетчатки [15,22], так и в первичной зрительной коре [6,10]. Таким образом, можно сделать вывод, что взаимодействие РП с окружающим зрительным пространством является важным и неотъемлемым компонентом процесса обработки зрительной информации на всех уровнях зрительного анализатора. Еще McIlwain [22] высказал предположение, что наблюдаемое взаимодействие РП с окружающим пространством представляет собой координированную, совместную деятельность РП отдельных зрительно-чувствительных нейронов. В дальнейшем во многих работах была подтверждена эта точка зрения Jones et al. [11], Li et al. [18,19]. Позднее Xing a. Gerstain [31,32] в результате экспериментов по

моделированию активности нейронов соматосенсорной коры головного мозга пришли к выводу, что центральная обработка сенсорной информации осуществляется кластерами нейронов, которые организованы в функциональные группы. Авторы подчеркивали, что такие группы динамичны и могут меняться в зависимости от входных сигналов. В 2004г. Warren et al. [30] подтвердили такое представление. Учитывая насыщенность синаптических контактов между соседними нейронами [4,12], взаимная коммуникация между множеством одновременно активируемых нейронов с перекрывающимися РП становится очень важным элементом в интеграции и диверсификации поступающей зрительной информации. Результаты экспериментов, представленные в данном исследовании, позволяют предположить, что, возможно, именно посредством такого механизма координированной деятельности функциональных групп нейронов и происходит оценка информации о форме и величине зрительного образа.

Поступила 12.05.23

Ընկալման դաշտը շրջապատող տարածքի ազդեցությունը տեսազգայուն նեյրոնների պատասխանների օրինաչափությունների վրա էքստրաստրիար 21ա շրջանում

Դ.Կ.Խաչվանքյան, Ա.Ա. Մելիքսեթյան, Վ.Վ. Նալբանդյան

Հետազոտության հիմնական նպատակն էր բացահայտել մոդուլացնող ազդեցությունը, որը գործադրվում է գլխուղեղի կեղևի 21ա դաշտի նեյրոնների արձագանքման ձևերի վրա՝ նրանց ընկալման դաշտի (ԸԴ) շրջապատող տարածության գրգռմամբ: Արդյունքները ցույց են տվել, որ ԸԴ-ից դուրս տարածության միաժամանակյա գրգռումը զգալի ազդեցություն ունի նեյրոնների ճնշող մեծամասնության շարժվող գրգռիչների նկատմամբ արձագանքների վրա: Ինչպես պարզվեց, նեյրոնների արձագանքների վրա այս ազդեցությունը կարող է ունենալ ինչպես ինտենսիվացնող, այնպես էլ արգելակող ազդեցություն: Որպես կանոն, ԸԴ-ի մոտ միջավայրի խթանումը հանգեցնում է նեյրոնի արձագանքի ուժեղացման, իսկ ավելի հեռավոր տարածքների խթանումը՝ նեյրոնի արձագանքների արգելակման, ընդհուպ մինչև ամբողջական ճնշում: Այսպիսով, ակնհայտ է դառնում, որ միմյանց հետ սինապտիկորեն կապված նեյրոնների ԸԴ-ի միջև փոխազդեցությունը տեսողական պատկերների ձևի և չափի մասին տեղեկատվության կենտրոնական վերլուծության մեխանիզմների կարևոր բաղադրիչ է:

Receptive Field Surround Influences on the Response Patterns of Visually Sensitive Neurons in Extrastriate Area 21a

D. K. Khachvankian, A. A. Meliksetian, V. V. Nalbandyan

The study's main objective was to identify the modulating effect on visually sensitive neuron activity in cortical area 21a by visual stimuli presented in areas outside of the neuron receptive field (RF). The results showed that the simultaneous stimulation of the space outside the RF significantly influences the responses of the vast majority of neurons to moving stimuli. As it turned out, this influence can have both facilitating and inhibitory effects on neuron responses. As a rule, stimulation of the immediate environment of the RF led to an increase in the neuron's response, and stimulation of more distant areas led to inhibition of the neuron's responses up to their complete suppression. Thus, it becomes evident that the mutual influence between RFs of synaptically connected neurons to each other is an essential component in the mechanisms of the central analysis of information about the shape and size of visual images.

Литература

1. *Albus K.* The detection of movement direction and effects of contrast reversal in the cat's striate cortex. *Brain Res.*, 20, 289-293, 1980.
2. *Bishop P. O., Kozak W. and Vakkur G. J.* Some quantitative aspects of the cat's eye axis and plane reference, visual field coordinates and optics. *J. Physiol.*, 163, 466-502, 1962.
3. *Blakemore C. and Tobin E. A.* Lateral inhibition between orientation detectors in the cat's visual cortex. *Exp. Brain Res.*, 15, 439-440, 1972.
4. *Binguier V., Chavane F., Gleaser L. and Fregnac J.* Horizontal propagation of visual activity in the synaptic integration field of area 17 neurons. *Science*, 283, 695-699, 1999.
5. *De Angelis G. C., Robson J. G., Ohzawa J. and Freeman R. D.* Organization of suppression in receptive fields of neurons in cat visual cortex. *J. Neurophysiol.*, 68, 144-163, 1992.
6. *De Angelis G. C., Freeman R. D. and Ohzawa J.* Length and width tuning of neurons in the cat's primary visual cortex. *J. Neurophysiol.*, 71, 347-374, 1994.
7. *Fernald R. and Chase R.* An improved method for plotting retinal landmarks and focusing the eyes. *Vis. Res.*, 11, 95-96, 1971.
8. *Galli L., Chalupa L., Maffei L. and Bisti S.* The organization of receptive fields in area 18 neurons of the cat varies with the spatiotemporal characteristics of the visual stimulus. *Exp. Brain Res.*, 71, 1-17, 1988.
9. *Gizzi M. S., Katz E., Schmer R. A., and Movshon J.A.* Selectivity for orientation and direction of motion of single neurons in cat striate and extrastriate visual cortex. *J. Neurophysiol.*, 97, 1529-1543, 1990.
10. *Jones B. H.* Responses of single neurons in cat visual cortex to a simple and more complex stimulus. *Am. J. Physiol.*, 218, 1102-1107, 1970.
11. *Jones H. E., Grieve K. L., Wang W. and Sillito A. M.* Surround suppression in primate VI. *J. Neurophysiol.*, 86, 2011-2028, 2001.
12. *Hensh T. K. and Stryker M. P.* Columnar architecture sculpted by GABA circuits in developing cat visual cortex. *Science*, 303, 1678-1681, 2004.
13. *Hubel D. H. and Wiesel T. N.* Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in cat's visual cortex. *J. Physiol.*, 160, 106-154, 1962.

14. Ikeda H. and Wright M. J. Functional organization of the periphery effect in retinal ganglion cells. *Vis. Res.*, 12, 1857-1879, 1972.
15. Ikeda H. and Wright M. J. The outer disinhibitory surround of the retinal ganglion cell receptive field. *J. Physiol.*, 226, 511-544, 1972.
16. Ishida J. M., Scwabe L., Bressloff P.C. and Angelucci A. Response facilitation from the “suppressive” receptive field surround of macaque VI neurons. *J. Neurophysiol.*, 98, 2168-2181, 2007.
17. Khachvankyan D. K., Aslanian H. R., Harutiunian-Kozak B. A., Ghazarian A. L. and Kozak J. A. Responses of cortical extrastriate area 21a neurons specialized in motion detection. *Neurophysiology*, 47, 191-197, 2015.
18. Li C. Y., Pei X., Zhou Y. X. and Mitzlaff H. C. Role of the extensive area outside the X-cell receptive field in brightness information transmission. *Vis. Res.*, 31, 1529-1540, 1991.
19. Li C. Y., Zhou Y. X., Pei X., Qiu F. T., Tang C. Q. and Hu X. Z. Extensive disinhibitory region beyond the classical receptive field of cat retinal ganglion cells. *Vis. Res.*, 32, 219-228, 1992.
20. Li C. Y. and Li W. Extensive integration field beyond the classical receptive field of cat's striate cortical neurons-classification and tuning properties. *Vis. Res.*, 34, 2337-2355, 1994.
21. McIlwain J. T. Receptive fields of optic tract axons and lateral geniculate cells: peripheral extent and barbiturate sensitivity. *J. Neurophysiol.*, 27, 1154-1173, 1964.
22. McIlwain J. T. Some evidence concerning the physiological basis of the periphery effect in cat's retina. *Exp. Brain Res.*, 1, 265-271, 1966.
23. Pack C. C., Hunter J. N. and Born R. T. Contrast dependence of suppressive influences in cortical area MT of alert macaque. *J. Neurophysiol.*, 93, 1809-1815, 2005.
24. Passaglia C. L., Enroth-Cugell C. and Troy J. B. Effects of remote stimulation on the mean firing rate of cat retinal ganglion cells. *J. Neurosci.*, 21, 5794-5803, 2001.
25. Sengpiel F., Sen A. and Blackmore C. Characteristics of surround inhibition in cat area 17. *Exp. Brain Res.*, 116, 216-228, 1997.
26. Sprague J. M., Levi J., DiBerardino A. and Berlucchi G. Visual cortical areas mediating form discrimination in the cat. *J. Comp. Neurol.*, 172, 441-488, 1977.
27. Tusa R. J. and Palmer L.A. Retinotopic organization of areas 20 and 21 in the cat. *J. Comp. Neurol.*, 193, 147-164, 1980.
28. Walker G. A., Ohzawa J. and Freeman R. D. Asymmetric suppression outside the classical cortical receptive field of the visual cortex. *J. Neurosci.*, 19, 10536-10553, 1999.
29. Walker G. A., Ohzawa J. and Freeman R.D. Suppression outside the classical cortical receptive field. *Vis. Neurosci.*, 17, 369-379, 2000.
30. Warren D. J., Koulakov cA. and Norman R.A. Spatio-temporal encoding of a bar's direction of motion ensembles in cat primary visual cortex. *Ann. Biomed. Eng.*, 32, 1265-1275, 2004.
31. Xing J. and Gerstain G. J. Networks with lateral connectivity. I. Dynamic properties mediated by the balance of intrinsic excitation and inhibition. *J. Neurophysiol.*, 75, 184-199, 1996.
32. Xing J. and Gerstain G. J. Networks with lateral connectivity. II. Development of neuronal grouping and corresponding receptive field changes. *J. Neurophysiol.*, 75, 200-216, 1996.
33. Zernicki B. Pretrigeminal cat: a review. *Brain Res.*, 9, 1-14, 1968.

УДК 615

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.3-55

**Сравнительный анализ токсичности $\text{Cu}[\text{HC}(\text{COO})(\text{pz}^{\text{Me}2})_2]_2$,
 $\text{Cu}(\text{II})_2(3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$ и $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}3})_2$ Cu-содержащих
комплексных**

**А.Г. Карапетян¹, К. Сантини², М. Пеллеи², В.С. Григорян^{1,3},
А.М. Даллакян¹, Ж.Г. Петросян¹**

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

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

³ *Университет традиционной медицины Армении
0038, Ереван, ул. Бабаджаняна, 38*

Ключевые слова: медьорганические комплексы, время свертываемости крови, количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, гематокрита

Одной из приоритетных задач современной медицины является поиск новых эффективных средств, способствующих лечению травм различной природы. Требование, предъявляемое к подобным соединениям, наряду со стабильностью, легкостью в применении, пролонгированным действием, – низкотоксичность [1].

Как известно, токсикология – наука, которая занимается изучением механизма токсического действия химических соединений, диагностикой, профилактикой и лечением отравлений. На сегодняшний день в токсикологии выделяют несколько самостоятельных, но взаимосвязанных направлений: экспериментально-теоретическое, профилактическое (гигиеническое) и клиническое.

Токсичность – это способность химических веществ действовать на биологические объекты, вызывая их нарушение. Чем меньшее количество вещества способно вызвать повреждение организма, тем оно токсичнее. Веществ, не имеющих токсичности, практически нет. В определенных условиях обнаруживается биологический объект, который реагирует на действие вещества при определенных дозах или концентрациях различными нарушениями вплоть до гибели.

В условиях повседневного контакта с химическими веществами и при чрезвычайных ситуациях цель токсикологии заключается в непрерывном совершенствовании мероприятий и методов, которые обеспечивают сохранение жизни и здоровья человека. Для достижения цели

необходимо изучать механизмы токсического действия, диагностику, профилактику и лечение отравлений.

Наряду с новосинтезированными веществами, содержащими различные металлы, интерес представляют металлоорганические комплексы, основанные на меди и обладающие высокой антиоксидантной активностью.

Цель работы – определение и сравнение токсичности металлокомплексов $\text{Cu}[\text{HC}(\text{COO})(\text{pz}^{\text{Me}2})_2]_2$ (комплекс 1), $\text{Cu}(\text{II})_2(3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$ (комплекс 2) и $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ (комплекс 3) путем выявления выживаемости, средней продолжительности жизни и некоторых показателей крови. Структура комплексов 1,2,3, синтезированных нашими коллегами из Италии [7,8], приведена на рис.1. Согласно полученным данным, все 3 комплекса оказались низкотоксичными соединениями, а по результатам тестирования в случае комплекса 1 при дозе 1450мг/кг мы получили выживаемость в 87,5%, среднюю продолжительность жизни – 26,8 суток, в случае комплекса 2 при той же дозе выживаемость равнялась 75%, а средняя продолжительность 22,9 суток, при применении комплекса 3 получена выживаемость 90%, что свидетельствует о низкой токсичности этих веществ (большей токсичностью из этих трех соединений обладает комплекс 2, так как идентичный результат достигается меньшей дозой). С использованием метода интегрирования по Беренсу в опытах на крысах выявлена среднелетальная доза $\text{LD}_{50/7}$, которая составляет более 2000мг/кг.

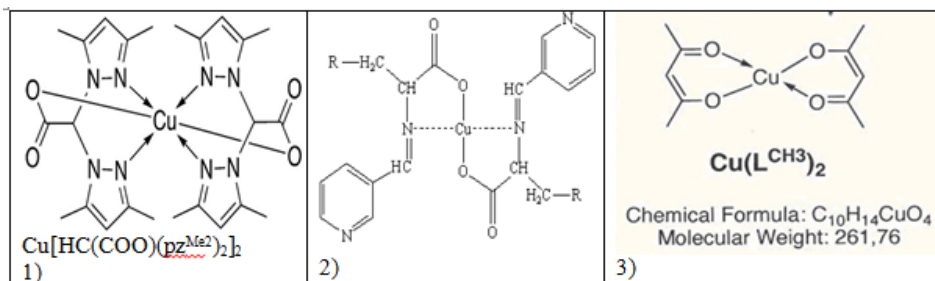


Рис.1. Комплексы 1,2,3

Известно, что кроветворная система, как активно пролиферирующая ткань, чрезвычайно чувствительна к действию различных факторов, в том числе токсичных составляющих [3,4]. Поэтому проблема влияния патогенных факторов на систему крови также может рассматриваться как характеризующая токсичность. Показатели крови могут быть использованы как показатели для выявления токсического эффекта. Весьма существенной является регистрация сроков развития интоксикации и гибели животных.

Что касается показателей крови, то у комплекса 1 на 3-и сутки эксперимента наблюдалось повышение уровня всех исследуемых показателей крови. Далее следовало понижение и на 7-е сутки произошла

нормализация всех показателей крови, кроме количества тромбоцитов. Тем не менее тенденция к нормализации отмечалась и у этого показателя, что привело к нормальному значению уровней тромбоцитов к 21-м суткам.

При подкожном введении комплекса 2 наблюдалось достоверное понижение уровня гемоглобина, который был восстановлен к 7-м суткам. Отмечалось также достоверное снижение ВСК, сохраняющееся до конца исследований. К 7-м суткам обнаружено достоверное уменьшение уровней тромбоцитов и эритроцитов.

Результаты гематологических исследований также подтвердили наименьшую токсичность соединения комплекса 3.

Материал и методы

Серию экспериментов *in vivo* проводили на половозрелых крысах. Так как в зависимости от возраста может измениться фармакокинетика и, в связи с этим, — токсичность вещества, мы использовали животных одного возраста. Разброс по исходной массе не превышал $\pm 10\%$. Учитывается также, что чувствительность животных к веществу может изменяться под влиянием ряда внешних факторов (температура, влажность, освещенность и др.).

Наряду с подопытными животными, получающими исследуемые вещества, в аналогичных условиях содержались контрольные животные.

Определение токсичности соединений проводилось с целью количественной оценки зависимости «доза-эффект». Животные были разделены на 4 группы (на каждую группу отводилось по 10 животных): I — с инъекцией комплекса 1, II — с инъекцией комплекса 2, III — с инъекцией комплекса 3 и IV группа — контрольная (интактные животные).

Для определения токсичности Cu-содержащих комплексов 1, 2 и 3 поставлены эксперименты на белых, беспородных, половозрелых крысах средней массой 185 г. Крысам подкожно инъецировался водный раствор данных соединений объемом 2 мл.

Токсичность металлокомплексов обычно характеризуется на основе вычисления показателя ЛД_{50/7}, т.е. той дозы соединения, при которой наблюдается гибель 50% животных в течение 7 дней после подкожного введения вещества в организм. Для этого металлокомплексы вводятся животным в постепенно возрастающих дозах — от максимально неэффективной до ЛД_{100/7}, т.е. до той минимальной дозы, абсолютно смертельной для 100% животных в течение 7 дней. С использованием метода интегрирования по Г.Беренсу [2] в опытах на крысах вычисляется средне-летальная доза — ЛД_{50/7}.

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

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

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

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ выживаемости и средней продолжительности жизни показал, что наименьшей токсичностью из 3 исследуемых соединений обладает комплекс 3. Следует отметить, что при подкожном введении крысам комплекса 1 в диапазоне доз от 480 мг/кг до 965 мг/кг не наблюдалось нарушений поведенческих реакций и гибели животных. В случае введения более высокой дозы (1450 мг/кг) сразу же после инъекции у некоторых животных наблюдались вялость, заторможенность движений, сниженный аппетит, которые прошли через 2-3 дня. Наблюдалась гибель только 1 животного (12,5%) на 4-е сутки мониторинга, а у остальных животных эти явления прошли и до конца эксперимента поведенческие реакции не отличались от интактных животных. Исходя из того, что предыдущие эксперименты на токсичность с низкотоксичными медьсодержащими химическими соединениями дозой 1450 мг/кг показали результат $LD_{50/7}$, а та же доза комплекса 1 вызвала только 12,5% гибель животных ($LD_{12,5/7}$), можно заключить, что исследуемое вещество довольно низкотоксично, так как требуется доза примерно в 4 раза превышающая нами примененную для получения $LD_{50/7}$. Таким образом, при дозе 1450 мг/кг мы получили выживаемость в 87,5%, а среднюю продолжительность жизни – 26,8 суток.

Согласно результатам тестирований, металлокомплекс $Cu(II)_2(3,5-DIPS)_4(H_2O)_3$ также оказался малотоксичным соединением. Следует отметить, что при подкожном введении в диапазоне доз от 100 мг/кг до 800 мг/кг не наблюдались нарушения поведенческих реакций и гибель животных в течение 24 часов. При дозе 800 мг/кг у животных были отмечены преходящие внешние признаки депрессивного действия комплекса 2 на локомоторную активность (гиподинамия), которые через 24 часа уже не обнаруживались.

При введении комплекса 2 в дозе 1450 мг/кг выживаемость составила 75%, а средняя продолжительность жизни – 22,9. Это свидетельствует о том, что оба вещества обладают очень низкой токсичностью, тем не менее по сравнению с показателями комплекса 1 токсичность комплекса 2 была выше и характеризовалась более низкими величинами тех доз, при которых в течение 7 дней после однократного подкожного вве-

дения в организм погибнет 12,5% животных (что характерно для комплекса 1).

Что касается комплекса 3 – он самый низкотоксичный среди испытанных нами веществ (доза, применяемая при инъекции комплексов 1 и 2, в случае с комплексом 3 была превышена в 1,5 раза, но вызвала только 10% гибель животных ($LD_{10/7}$), средняя продолжительность жизни 28,1).

На рис. 2 приведена динамика выживаемости животных из 3 групп, которым вводились все 3 комплекса с соответствующими регрессионными кривыми и уравнениями.

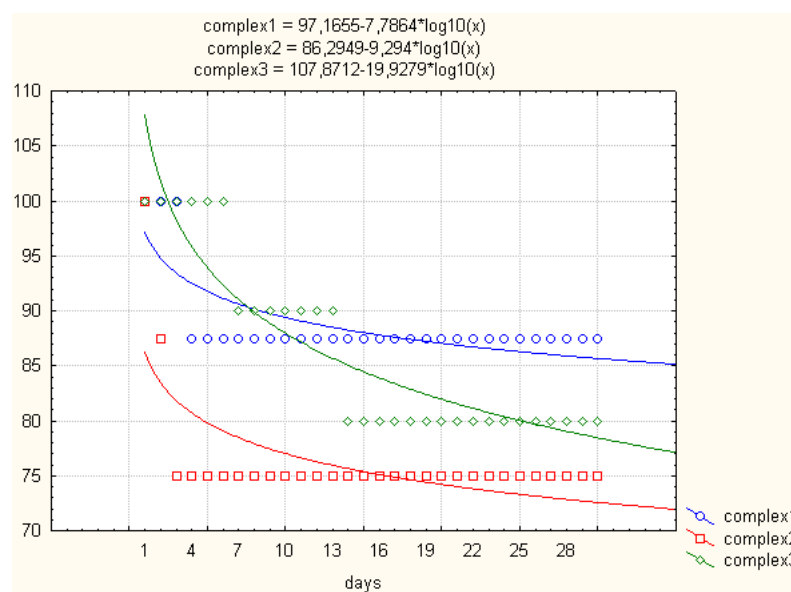


Рис. 2. Динамика выживаемости животных из групп с введенными комплексами 1, 2 и 3

Были получены уравнения логарифмической регрессии: $y_1=97,16-7,78\lg(x)$, $y_2=86,29-9,29\lg(x)$ и $y_3=107,87-19,92\lg(x)$ (где y_1 – выживаемость группы с введенным комплексом 1, y_2 – с введенным комплексом 2, y_3 – с введенным комплексом 3, а x – количество дней эксперимента), позволяющие не только описывать динамику выживаемости, но и с помощью экстраполяции прогнозировать изменение процента выживаемости в отдаленных сроках эксперимента.

Был проведен анализ показателей крови на 3-е и 7-е сутки после подкожного введения комплексов 1,2,3 в дозе 1450мг/кг. Результаты гематологического анализа приведены в таблице. На 3-и сутки исследований наблюдалось повышение уровней всех исследуемых показателей крови. Далее следовало понижение и, как видно из таблицы, на 7-е сутки произошла нормализация всех показателей крови кроме количества тром-

боцитов. Тем не менее тенденция к нормализации отмечается и у этого показателя.

Иная картина была отмечена в группе с инъекцией комплекса 2. Согласно приведенным в таблице данным, при подкожном введении комплекса 2 наблюдалось достоверное понижение уровня гемоглобина, который был восстановлен к 7-м суткам, достоверное снижение ВСК, сохраняющееся до конца исследований. К 7-м суткам отмечено также достоверное уменьшение уровней тромбоцитов и эритроцитов.

В группе с инъекцией комплекса 3 достоверное повышение показателей ВСК, количества лейкоцитов, гемоглобина и гематокрита к 7-м суткам сменилось значениями, близкими к нормальным.

Таблица

Результаты гематологического анализа

Показатели		ВСК (sec)	Лейкоциты (N/ μ L)	Тромбоциты (N/ μ L)	Эритроциты (N/ μ L)	Гемоглобин (g/L)	Гематокрит (%)
погр		311,0 $\pm 19,00$	11500,0 $\pm 420,0$	522000,0 $\pm 10560,0$	5823000,0 $\pm 278800,0$	138,1 $\pm 5,82$	37,2 $\pm 1,75$
3-и сутки	(комплекс1)	320,0 $\pm 16,22$	14885,71 $\pm 1248,13$ (*)	654285,71 $\pm 30945,97$ (*)	6175714,29 $\pm 361497,26$	144,44 $\pm 3,79$	46,28 $\pm 2,9$ (*)
	(комплекс2)	200,8 $\pm 9,95$ (*)	10233,3 $\pm 1178,04$	577500,0 $\pm 33609,27$	4941666,7 $\pm 444562,83$	102,3 $\pm 7,46$ (*)	35,6 $\pm 3,25$
	(комплекс3)	380,8 $\pm 24,94$ (*)	17000,00 $\pm 1568,44$ (*)	307777,78 $\pm 20751,69$ (*)	5101000,0 $\pm 255318,76$	162,3 $\pm 2,17$ (*)	46,24 $\pm 2,2$ (*)
7-е сутки	(комплекс1)	283,0 $\pm 12,44$	13171,43 $\pm 1790,15$	634285,71 $\pm 33263,53$ (*)	5235714,29 $\pm 270861,56$	141,09 $\pm 8,06$	41,60 $\pm 3,02$
	(комплекс2)	249,0 $\pm 12,36$ (*)	10600,0 $\pm 713,68$	425833,3 $\pm 20913,18$ (*)	4575000,0 $\pm 405421,37$ (*)	139,5 $\pm 3,84$	45,4 $\pm 4,18$
	(комплекс3)	236,33 $\pm 34,87$	12266,67 $\pm 777,46$	409500,0 ± 19442	5752222,22 $\pm 275301,74$	141,78 $\pm 2,89$	49,0 $\pm 2,11$ (*)

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

Таким образом, металлокомплексы 1, 2 и 3 оказались низкотоксичными соединениями. Только в случае введения сверхвысоких доз (более 2000 мг/кг), сразу же после инъекции наблюдались вялость и заторможенность движений животных с наступлением гибели через несколько часов.

Наименьшей токсичностью обладает комплекс 3, так как при дозе 1450мг/кг выживаемость к 7-м суткам составила 90% (в отличие от комплекса 1 – 87,5% и комплекса 2 – 75%), средняя продолжительность жизни 28,1 суток (комплекс 1 – 26,8; комплекс 2 – 22,9).

Несмотря на разнонаправленность изменений показателей крови, которую можно расценить как проявление развития интоксикации и воспалительных процессов [6], наблюдалась тенденция к нормализации у трех групп с введением комплексов. Различия наблюдаются в скорости восстановления. Восстановление показателей крови при применении комплекса 3 происходит втрое быстрее, чем в группе с применением комплексов 1 и 2.

Результаты гематологических исследований также подтвердили наименьшую токсичность комплекса 3.

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

Поступила 09.03.23

$\text{Cu}[\text{HC}(\text{COO})(\text{pz}^{\text{Me}_2})_2]_2$, $\text{Cu}(\text{II})_2(3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$ և $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ Cu- պարունակող կոմպլեքսների թունաբանական հատկությունների համեմատական վերլուծություն

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

Նոր սինթեզված նյութերը՝ պղնձի վրա հիմնված և բարձր հակաօքսիդանտ ակտիվություն ունեցող օրգանամետաղական համալիրները, ունենան վնասվածքների բուժման համար անհրաժեշտ մի շարք այլ հատկություններ՝ կայունություն, դյուրին կիրառման հնարավորություն, երկարատև ազդեցություն և ցածր թունավորություն:

Այս աշխատանքի նպատակն է որոշել և համեմատել $\text{Cu}[\text{HC}(\text{COO})(\text{pz}^{\text{Me}_2})_2]_2$ (կոմպլեքս 1), $\text{Cu}(\text{II})_2(3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$ (կոմպլեքս 2) և $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ (կոմպլեքս 3) կոմպլեքսների տոքսիկ հատկությունները՝ ուսումնասիրելով ապրելունակությունը, կյանքի տևողությունը և արյան որոշ ցուցանիշներ՝ էրիթրոցիտների, լեյկոցիտների, թրոմբոցիտների, հեմոգլոբինի մակարդակները և արյան մակարդման ժամանակը: Օգտագործելով ռեգրեսիոն կորեր՝ նկարագրվել է ապրելունակության դինամիկան:

Ստացված տվյալներով 1, 2, 3 կոմպլեքսները ցածր թունավոր միացություններ են: Համաձայն թեստի արդյունքների՝ 1-ին կոմպլեքսի դեպքում 1450 մգ/կգ դոզայով մենք ստացել ենք ապրելունակության ցուցանիշը 87,5%, իսկ կյանքի միջին տևողությունը՝ 26,8 օր, 2-ի դեպքում ապրելունակության մակարդակը 75% է, միջին տևողությունը՝ 22,9 օր, իսկ 3-րդ կոմպլեքսը կիրառելիս ստացվել է ապրելունակության մակարդակը 90%, կյանքի միջին տևողությունը՝ 28,1 օր, ինչը վկայում է այս նյութերի ցածր թունավորության

մասին (կոմպլեքս 2-ն ունի այս երեք միացություններից ամենաբարձր թունավորությունը, քանի որ նույն արդյունքը ձեռք է բերվում ավելի ցածր չափաբաժնով): Կիրառելով ինտեգրման մեթոդը ըստ Բերենսի՝ առնետների վրա կատարված փորձերում հայտնաբերվել է $LD_{50/7}$ միջին մահացու չափաբաժինը, որը կազմում է ավելի քան 2000 մգ/կգ, իսկ 3-րդ կոմպլեքսի դեպքում՝ ավելի քան 3000 մգ/կգ:

Չնայած արյան ցուցանիշների բազմակողմանի փոփոխություններին, որոնք կարելի է համարել թունավորման զարգացման դրսևորում, 3 կոմպլեքսների ներարկման դեպքում երեք խմբերում նորմալացման միտում կար: Տարբերությունը վերականգնման արագության մեջ է: Արյան ցուցանիշների վերականգնումը կոմպլեքս 3-ի կիրառման դեպքում տեղի է ունենում երեք անգամ ավելի արագ, քան 1-ին և 2-րդ կոմպլեքսների կիրառման դեպքում:

Արյունաբանական ուսումնասիրությունների արդյունքները նույնպես հաստատեցին կոմպլեքս 3 միացության նվազագույն թունավորությունը:

Հետազոտության արդյունքները ցույց են տալիս, որ անհրաժեշտ է շարունակել նոր, արդյունավետ, ոչ թունավոր միացությունների որոնումը բժշկական ոլորտներում հնարավոր օգտագործման համար:

Comparative Analysis of the Toxicity of $Cu[HC(COO)(pz^{Me_2})_2]_2$, $Cu(II)_2(3,5-DIPS)_4(H_2O)_3$, and $Cu(L^{CH_3})_2$ of Cu-containing Complexes

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

Newly synthesized substances - organometallic complexes based on copper and having a high antioxidant activity, also have a number of other properties necessary for the treatment of injuries: stability, easy application, long-term effect and low toxicity

The aim of this work is to determine and compare the toxicity of $Cu[HC(COO)(pz^{Me_2})_2]_2$ (complex 1), $Cu(II)_2(3,5-DIPS)_4(H_2O)_3$ (complex 2), and $Cu(L^{CH_3})_2$ (complex 3) by detecting survival, life expectancy and some blood parameters.

The following blood parameters were studied: levels of erythrocytes, leukocytes, platelets, hemoglobin and blood clotting time. Using regression curves, the dynamics of survival is described

According to the obtained data, complexes 1, 2, and 3 turned out to be low-toxic compounds. According to the test results, in the case of the complex 1 at a dose of 1450 mg/kg, we received a survival rate of 87,5%, and the average life expectancy - 26,8 days. In the case of complex 2, the survival rate was 75% and the average life expectancy - 22,9 days. And when using the complex 3, the survival rate was 90%, an average life expectancy was 28,1 days, which indicates a low toxicity of these substances (complex 2 has the highest toxicity of these three compounds, since an identical result is achieved with a lower dose). The Behrens integration method on rats found an average lethal dose of $LD_{50/7}$, which is more than 2000 mg/kg, and in the case of complex 3 - more than 3000 mg/kg.

Despite the multidirectional changes in blood parameters, which can be regarded as a manifestation of the development of intoxication, there was a tendency to

normalization in three groups with the introduction of complexes. The difference is in the speed of recovery. Restoration of blood parameters with the use of complex 3 occurs three times faster than in the group with the use of complexes 1 and 2.

The results of hematological studies also confirmed the lowest toxicity of the complex 3 compound.

The research results indicate the need to continue the search for new effective, non-toxic compounds for possible use in medical fields.

Литература

1. Арзамасцев Е.В., Гуськова Е.В., Березовская И.В., Любимов Б.И., Либерман С.С., Верстакова О.Л. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005, с.41-54.
2. Беренс Г., Клей П.Д. Микрохимический анализ, ч.1, Научное хим.-техн. Изд. НТУ ВСНХ, 1928.
3. Карапетян А.Г., Даллакян А.М., Петросян Ж.Г., Арутюнян Н.К., Порция М., Сантини К. Оценка показателей периферической крови и цитогенетических показателей при использовании соединений медь-органических комплексов после ожога. Мед.наука Армении НАН РА, 2020, т. LX, 1, с. 46-54, ISSN: 0514-7484.
4. Карапетян А.Г., Сантини К., Пеллеи М., Григорян В.С., Даллакян А.М., Петросян Ж.Г. Сравнительный анализ токсичности BIS[BIS(3,5-DIMETHYLPYRAZOL-1-YL)ACETATO]COPPER(II) Cu[HC(COO) (pz^{Me2})₂]₂, Cu(II)₂ (3,5-DIPS)₄(H₂O)₃ Cu-содержащих комплексов. Мед.наука Армении НАН РА, 2022, т. LXII, 4, с. 71-77, ISSN: 0514-7484.
5. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики, М., 2007.
6. Сологуб Т. В., Романцова М. Г., Кремень Н. В. и др. Свободнорадикальные процессы и воспаление (патогенетические, клинические и терапевтические аспекты). М., 2008, — 162 с., ISBN 978-5-98654-030-6; ISBN 978-5-91327-021-4.
7. Kozlevčar B., Gamez P., de Gelder R., Driessen W. L., Reedijk J. Unprecedented Change of the Jahn-Teller Axis in a Centrosymmetric CuII Complex Induced by Lattice Water Molecules - Crystal and Molecular Structures of Bis[bis(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)acetato]copper(II) and Its Dihydrate. Eur. J. Inorg. Chem., 2003, No. 1, pp. 47-50.
8. Pellei M., Gandin V., Marchiò L., Marzano C., Bagnarelli L., Santini C. Syntheses and Biological Studies of Cu(II) Complexes Bearing Bis(pyrazol-1-yl)- and Bis(triazol-1-yl)-acetato Heteroscorpionate Ligands. Molecules 2019, v. 24, No. 9, p. 1761.

УДК 577.171.55

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.3-64

Влияние антидиабетического аминокислотного комплекса на некоторые параметры плазменного гемостаза

**З.Х. Паронян, Л.Н. Аракелян, Л.С. Григорян, Р.С. Хачатрян,
А.З. Галстян, А.А. Степанян**

*Институт биохимии им. Г.Х. Бунятына НАН РА
0014, Ереван, ул. П. Севака, 5/1*

Ключевые слова: аминокислотный комплекс (АК комплекс), гемостаз, прямые и непрямые антикоагулянты, ЭОС, ГАМК, β -аланин, глутамин

Ранее нами было исследовано влияние АК комплекса, представляющего собой смесь ГАМК (γ -аминомасляная кислота), β -аланина, ЭОС (этаноламин – О – сульфат) и глутамина в соотношении 1:1:2:2, на уровень глюкозы в крови у животных с экспериментальным аллоксановым диабетом. Полученные данные позволили убедиться, что он регулирует уровень глюкозы в крови [4]. Основным компонентом АК комплекса является ГАМК, которая оказывает положительное влияние на β -клетки поджелудочной железы, стимулируя клеточную пролиферацию и антиапоптоз, снижает уровень глюкозы в крови, увеличивая скорость ее выделения у животных при индуцированном диабете [8,9]. Остальные компоненты АК комплекса, учитывая их особенности при обмене веществ в организме, поддерживают синтез и активность ГАМК [4]. Применение данного комплекса показало, что, кроме подавления гипергликемического действия аллоксана, происходят значительные изменения некоторых факторов плазмы крови, повышение уровня антикоагулянтов и их активация, уменьшение уровня фибриногена, стимуляция активаторов фибринолиза, улучшение реологии и микроциркуляции крови [1,4].

В данной работе представлены результаты исследования влияния указанного антидиабетического аминокислотного комплекса на некоторые параметры плазменного гемостаза у интактных животных.

Материал и методы

Эксперименты проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 180 – 200г, содержащихся на обычном рационе вивария. Эксперименты проведены в соответствии с этическими принципами, рекомендо-

ванными Европейской конвенцией по защите животных (Страсбург, 1986г.). Животные были разделены на две группы: особи первой группы получали внутривенные инъекции 0,85% раствора NaCl и служили контролем, животные второй группы получали АК комплекс, введенный в яремную вену в дозах 5, 10 и 15мг/100г массы тела. Кровь для исследования брали из той же вены с антикоагулянтом (3,8% цитрат натрия) в соотношении 9:1 через 30, 60 и 90 мин после введения АК комплекса. Определяли следующие показатели свертываемости крови: общая свертываемость крови и рекальцификация плазмы [2,7], активность факторов протромбинового комплекса (протромбиновое время, международное нормализованное отношение – МНО), уровень фибриногена [3].

В опытах использовали стандартные аминокислоты Sigma Chemical Company (USA), тромбопластин с МИЧ (международный индекс чувствительности) = 1,5 фирмы Delta THR-stb (Армения).

Сравнение контрольных и опытных независимых выборок производили по непараметрическому критерию Манн-Уитни U. Данные представлены как $mean \pm SEM$. Различия между выборками считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В организме кровь постоянно находится в жидком состоянии, что способствует оптимальному снабжению всех органов и тканей кислородом и питательными веществами. Жидкое состояние крови обеспечивается динамическим взаимодействием прокоагулянтных, антикоагулянтных и фибринолитических реакций. Результатом этих взаимодействий является свертываемость цельной крови, позволяющая оценить состояние крови в целом. Исследования изменения этого показателя под действием АК комплекса были проведены на интактных белых крысах в условиях *in vivo*. Как видно из рис.1, при дозе 5мкг/100г общее время свертывания крови за 30 мин почти не изменяется, а при дозах 10мкг/100г и 15мкг/100г удлиняется на 15% и 48 % соответственно. За 60 минут свертываемость крови значительно удлиняется, и если при дозе 10мкг/100г она достигает 80%, то при 15мкг/100г достигает 120%, то есть происходит выраженное снижение свертываемости крови.

Метод определения времени рекальцификации плазмы дает информацию об активности всей свертывающей системы крови и коррелирует со временем общего свертывания, что особенно заметно через 60 минут после внутривенного введения всех трех доз АК комплекса (рис. 2).

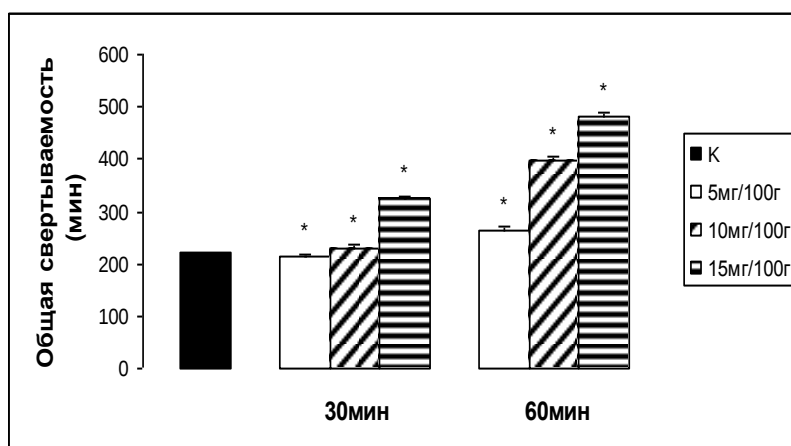


Рис.1. Изменение общей свертываемости крови intactных крыс под действием АК комплекса,
*достоверные различия между контролем и опытом ($p \leq 0,05$), ($n=6$)

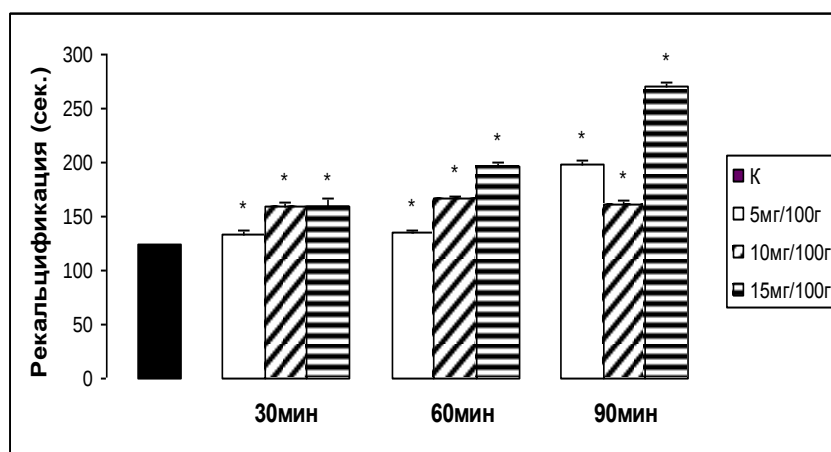


Рис.2. Изменение времени рекальцификации плазмы крови intactных крыс под действием трех доз АК комплекса,
*достоверные различия между контролем и опытом ($p \leq 0,05$), ($n=6$)

Одним из важнейших лабораторных показателей, характеризующих состояние свертывающей системы крови, является протромбиновое время (ПВ), при помощи которого оценивается активность внешнего пути свертывания крови и дефицит факторов протромбинового комплекса (факторы II, X, VII, V). Именно на стадии образования протромбинового комплекса и, следовательно, активного тромбина наблюдается наибольшая активность АК комплекса: протромбиновое время по сравнению с контролем дозозависимо удлиняется от 2 до 4 раз (рис.3).

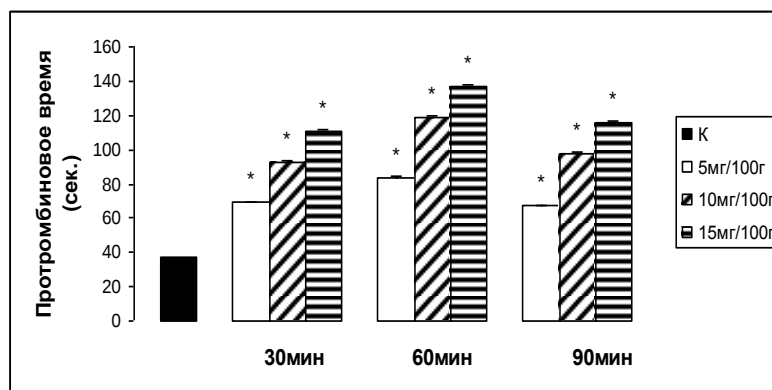


Рис.3. Изменение протромбинового времени плазмы крови intactных крыс под действием АК комплекса,
*достоверные различия между контролем и опытом ($p \leq 0,05$), ($n=6$)

Показатели общей свертываемости крови, рекальцификации и ПВ характеризуют исследуемый АК комплекс как хорошо выраженный антикоагулянт, который можно отнести к антикоагулянтам непрямого действия.

При определении ПВ рассчитывается показатель МНО, который является дополнительным способом представления результатов протромбинового теста и обеспечивает точный контроль терапии непрямыми антикоагулянтами. Если прямые или естественные антикоагулянты (анти-тромбин III, гепарин, герудин, протеины С и S и др.) оказывают угнетающее влияние непосредственно на факторы свертывания, то антикоагулянты непрямого действия (монокумарины – варфарин, синкумар; дикумарины – дикумарин, тромексан и др.) вступают в реакцию с белковым носителем витамина К в печени и нарушают синтез витамин К-зависимых факторов (II, V, X, VII, протеины С и S) свертывания крови. Необходимо учитывать, что прием антикоагулянтов непрямого действия может вызвать осложнение, обусловленное дефицитом протеина С, который является витамин К-зависимым гликопротеином плазмы, синтезируемого в печени. Его дефицит приводит к венозному тромбозу, так как активный протеин С разрушает и инактивирует факторы свертывания крови V_a и $VIII_a$. Дефицит протеина С может вызвать осложнение – «варфаринный некроз кожи» (варфарин – самый распространенный не прямой антикоагулянт со стабильными показателями антикоагуляции) [5,6].

По данным, приведенным в табл.1, можно отметить, что при всех 3 дозах АК комплекса, введенных крысам (5, 10 и 15мг/100г), были получены достаточно высокие значения МНО, особенно при дозе 15мг/100г (6,26), что больше критического значения, принятого в медицине. Примечательно, что показатель МНО во всех использованных дозах достигает

своего максимума в течение 60 минут. При использовании антикоагулянтов показатель МНО повышается, что закономерно: кровь содержит меньше факторов свертывания.

Таблица 1

Изменение значения МНО в крови интактных крыс под действием АК комплекса (n= 6)

Параметр	Аминокислотный комплекс								
	5мг/100г			10мг/100г			15мг/100г		
	30мин	60мин	90мин	30мин	60мин	90мин	30мин	60мин	90мин
МНО	2,61	3,48	2,41	3,95	5,72	4,19	5,19	6,26	5,45

$p \leq 0,05$

Для обеспечения максимальной защиты очень важно поддерживать значение МНО в пределах терапевтического диапазона. Критическое значение МНО > 6,0 – это риск развития кровотечений, особенно у больных с желудочно-кишечными и почечными заболеваниями, артериальной гипертензией и др.

Одним из ключевых показателей свертывающей системы является фибриноген. Как видно из табл.2, под влиянием АК комплекса в дозе 5мг/100г уровень фибриногена в крови снижается на 10%, а при дозе 10мг/100г – на 19%. Поскольку наши исследования проводились на здоровых животных, мы не обсуждаем факторы, которые могут вызывать снижение уровня фибриногена в крови вследствие различных заболеваний. Некоторое уменьшение уровня фибриногена (10-19%), как указывалось выше, может быть связано с торможением образования протромбинового комплекса и протромбина (впоследствии и тромбина) в печени под влиянием АК комплекса.

Таблица 2

Изменение уровня фибриногена в крови интактных крыс под действием АК комплекса (n= 6)

Параметр плазменного гемостаза	Контроль	Аминокислотный комплекс					
		5мг/100г			10мг/100г		
		30мин	60мин	90мин	30мин	60мин	90мин
Фибриноген г/л	2,8 ± 0,1	1,98 ± 0,3	1,8 ± 0,3	1,95 ± 0,2	2,44 ± 0,2	1,62 ± 0,3	2,04 ± 0,3

$p \leq 0,05$

Понижение содержания фибриногена в крови свидетельствует о повышенном риске кровотечения, который наблюдается при приеме

антикоагулянтов, тромболитиков и антиагрегантов. Некоторые препараты, такие как анаболические средства, фенobarбитал, стрептокиназа, урокиназа и др., также понижают уровень фибриногена. Ниже физиологической нормы (1,0 г/л) содержание фибриногена несет серьезную опасность для здоровья и ведет к большой потере крови, даже при незначительной ране.

Скорость тромбообразования, размеры тромба зависят не только от активности факторов свертывания, но и от содержания естественных антикоагулянтов (АТ III, гепарин, протеины С и S, тромбомодулин), при снижении уровня которых возникает тяжелое тромботическое состояние – тромбоз магистральных вен конечностей и внутренних органов, тромбоз легочной артерии, инфаркты органов. Недостаточность антикоагулянтов, особенно АТ III и гепарина, на долю которых приходится примерно 80% всей антикоагулянтной активности крови, развивается у больных с печеночной недостаточностью, при нефротическом синдроме, ДВС-синдроме (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания), атеросклерозе, сахарном диабете и т.д.

Большой перечень заболеваний, вызванных недостатком антикоагулянтов, способствует поиску и созданию новых препаратов, которые помогут побороть эти болезни.

Полученные нами данные и анализ результатов влияния АК комплекса на систему гемостаза, привели к предположению, что действительно имеем дело с непрямым антикоагулянтом и надеемся, что в будущем исследуемый комплекс найдет свое применение в качестве альтернативного средства для лечения заболеваний, вызванных нарушением гемостаза.

Поступила 05.05.23

Հակադիաբետիկ ամինաթթվային կոմպլեքսի ազդեցությունը պլազմային հեմոստազի որոշ գործոնների վրա

**Ջ.Խ. Պարոնյան, Լ.Ն. Առաքելյան, Լ.Ս. Գրիգորյան, Հ.Ս. Խաչատրյան,
Ա.Զ. Գալստյան, Հ.Ա. Ստեփանյան**

Օգտվելով արյան մակարդման համակարգում տեղի ունեցող փոփոխությունները բնորոշող դասական մեթոդներից ինտակտ առնետների մոտ գրանցվել են այն տեղաշարժերը, որ տեղի են ունենում նոր ամինաթթվային կոմպլեքսի, որը բաղկացած է γ – ամինակարագաթթվից (ԳԱԿԹ), գլուտամինից, β – ալանինից և էթանոլամին – Օ – սուլֆատից, ազդեցության տակ (ԷՕՍ): Ըստ ստացված տվյալների, ստուգիչ կենդանիների հետ համեմատած, արյան ընդհանուր մակարդելիության և ռեկալցիֆիկացման ժամանակը, կախված չափաբաժնից, երկարում է 15-ից 48% -ով, պրոթրոմբինային ժամանակը դանդաղում է 2 – 4 անգամ, որը ցույց է տալիս, որ ուսումնասիրվող

ամինաթթվային կոմպլեքսն իր առավելագույն ակտիվությունը ցուցաբերում է հատկապես պրոթրոմբինային կոմպլեքսի և հետևաբար՝ ակտիվ թրոմբինի առաջացման փուլում, ինչը նշանակում է, որ այն ազդում է լյարդում արյան մակարդման վիտամին K – կախյալ ֆակտորների սինթեզի վրա՝ խանգարելով պրոթրոմբինային կոմպլեքսի, որը կազմված է II, X, VII և V ֆակտորներից (բոլորը վիտամին K – կախյալ են), ձևավորմանը, որի հետևանքով պակասում է ֆիբրինոգենի այն քանակը, որը կծախսվեր նորմալում ակտիվ թրոմբինի ազդեցությամբ ֆիբրինոգենից – ֆիբրինի թելիկների առաջացման դեպքում, ուստի հասկանալի է, որ ֆիբրինոգենի մակարդակն արյան մեջ, ստուգիչ կենդանիների հետ համեմատած, չափաբաժնից կախված իջնում է ընդամենը 10 – 19% -ով:

Հեմոստազի համակարգի վրա ամինաթթվային կոմպլեքսի ազդեցության ուսումնասիրության արդյունքում ստացված տվյալները վերլուծելուց հետո կարելի է եզրակացնել, որ իսկապես գործ ունենք անուղղակի հակամակարդիչի հետ և ենթադրում ենք, որ ապագայում այն կգտնի իր կիրառումը հակամակարդիչների պակասի հետևանքով առաջացած մի շարք հիվանդությունների այլընտրանքային բուժման ընթացքում:

The Effect of the Antidiabetic Amino Acid Complex on Some Hemostasis Parameters

**Z. Kh. Paronyan, L. N. Araqelyan, L. S. Grigoryan, H. S. Khachatryan,
A. Z. Galstyan, H. A. Stepanyan**

The changes that occur under the influence of an amino acid complex consisting of γ -aminobutyric acid (GABA), glutamine, β -alanine and ethanolamin – O – sulfate (EOS) have been recorded in intact rats using the classical methods that characterize the blood coagulation system. According to the obtained data, compared with the control animals, blood clotting and recalcification duration, depending on the dose, is extended from 15 to 45% and prothrombin time slows down by 2 – 4 times, indicating that the studied amino acid complex shows maximum activity especially in the phase of formation of the prothrombin complex and, consequently, active thrombin, which affects the synthesis of vitamin K – dependent blood coagulation factors in the liver, preventing the formation of prothrombin complex (factors II, X, VII and V), as a result of which the amount of fibrinogen, normally consumed under the action of active thrombin on the formation of fibrin filaments from fibrinogen, decreases and therefore, the level of fibrinogen in the blood, compared with the control animals, dose-dependently decreases by 10 – 19%.

After analyzing the data obtained as a result of studying the effect of the amino acid complex on the hemostasis system in norm, we can conclude that we are really dealing with an indirect anticoagulant, that in the future will find its application as an alternative treatment in a number of diseases caused by a lack of anticoagulants.

Литература

1. *Едигарова Л.В., Акопян В.Г.* Антиагрегантная активность сосудистой стенки и возможность ее коррекции ГАМК-ергическими средствами в условиях гипокинезии. Экспериментальная и клиническая фармакология, 2000. 5, с. 41 - 43.
2. *Карпищенко А.И.* Медицинские лабораторные технологии, М., 2013, т.2, с.204-206.
3. *Карпищенко А.И.* Медицинские лабораторные технологии, М., 2013, т.2, с.214-216.
4. *Паронян З. Х., Хачатрян Р. С., Степанян А. А., Григорян Л.С., Аракелян Л.Н.* Изменения уровня глюкозы и некоторых показателей свертывания крови у крыс с экспериментальным аллоксановым диабетом под действием нового аминокислотного комплекса, Мед. наука Армении НАН РА, 2021, т.LXI, 3, с.64-72.
5. *Bouwens EA., Stavenuiter F., Mosnier LO.,* Mechanisms of anticoagulant and citoprotective actions of the protein C pathway/ *J Thromb Haemost.* 2913 Jun, 11 Suppl 1, 242 – 53.
6. *Christiaans SC., Wagener BM., Esmon CT., Pittet JF..* Protein C and acute inflammation: a clinical and biological perspective/*Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.*, 2013, Oct.1, 305(7).
7. *Lee R., White P.,* Clinical study of the coagulation time of blood. *Amer. J. Med.*, 1973, VC XLY, 4, p. 495 - 503.
8. *Purwana I., Zheng J., Deurboo X.Li., Son Do, Zhang Z., Liang C., Shen E. et al.* GABA promotes human β -cell proliferation and modulates glucose homeostasis, *Diabetes*, 2014, 63(12), pp. 4197 - 4205.
9. *Soltani Nopton, Qio Hongmin, Aleksis Mila, Glinka Yelna, Zhao Fang, Liu Rui et al.* GABA exerts protective and regeneration effects on islet beta cels and reverses diabetes. *Proceedings of the National Academy of sciences*, 2011, 108(28), pp. 11692 - 11697.

Ազդրոսկրի պրոքսիմալ կոտրվածքների բուժումը մեծահասակ և ծերունական տարիքում

Ա.Գ. Չարչյան^{1,2}, Ն.Գ. Չալիկյան², Ա.Ջ. Գևորգյան^{1,2}

¹ԵՊԲՀ վնասվածքաբանության և օրթոպեդիայի ամբիոն
0025, Երևան, Կոռյունի փ., 2

²Իզմիրլյան ԲԿ, ԵՊԲՀ
0014, Երևան, Ավետիս Ահարոնյան 6

Բանալի բառեր. ազդրոսկրի պրոքսիմալ հատված, կոտրվածքներ, միջային, դրսային, դիֆերենցված տակտիկա

Ներածություն

Ազդրոսկրի պրոքսիմալ հատվածի կոտրվածքները ժամանակակից վնասվածքաբանության արդիական խնդիրներից են [3]:

Ամբողջ աշխարհում դիտվում է այս կոտրվածքների հաճախականության զգալի ավելացում, ընդ որում առավել հաճախ դրանք առաջանում են մեծահասակ և ծերունական տարիքային խմբերում [9]:

Կախված հետդաշտանադադարային օստեոպորոզի առկայությունից՝ կանանց շրջանում այս կոտրվածքները հանդիպում են 60-70% դեպքերում [8]:

Ազդրոսկրի պրոքսիմալ ծայրի կոտրվածքները հիմնականում առաջանում են ցածր էներգետիկ վնասվածքների արդյունքում, երբ հիվանդը վայր է ընկնում իր հասակի բարձրությունից [7]:

Դա պայմանավորված է կոնքազդրային հոդի անատոմաֆիզիոլոգիական առանձնահատկություններով, որոնց մեջ կարևոր դեր են խաղում ազդրի պրոքսիմալ հատվածի արյունամատակարարման վատթարացումը և սենիլ կամ հետդաշտանադադարային օստեոպորոզները [1]:

Նշված կոտրվածքների բուժումը բարդ խնդիր է: Ըստ որոշ հեղինակների՝ կոնսերվատիվ բուժման դեպքում առաջին 4 ամսվա ընթացքում մահացության դեպքերը կազմում են 62% [2]:

Այդ պատճառով բուժման հիմնական եղանակ է համարվում վիրահատականը, ընդ որում կախված կոտրվածքի տեղակայումից և ոսկրային հյուսվածքի որակից, կատարվում են ինչպես օստեոսինթեզի, այնպես էլ էնդոպրոթեզավորման տարբեր եղանակներ [3,5]:

Նշված վիրահատություններից հետո որոշ դեպքերում դիտվում են տարբեր բարդություններ: Դրանց շարքին են պատկանում մետաղական սարքերի տեղաշարժը, վարուսային տձևությունը, ազդրի ներկամ հետվիրահատական դիաֆիզար կոտրվածքը, վերքի խորանիստ վարակը և այլն [4]:

Ընդ որում ինչքան վաղ է կատարվում վիրահատությունը, այնքան նվազում է հետվիրահատական բարդությունների, ինչպես նաև մահվան դեպքերի քանակը [6]:

Տամբիոնային և ենթատամբիոնային կոտրվածքների դեպքում օստեոսինթեզը հիմնականում իրագործվում է DHS սարքերի կամ պրոքսիմալ ազդրային ձողերի (PFN) միջոցով: Միջային կոտրվածքների դեպքում կատարվում է հողի տոտալ կամ միակոմպոնենտ երկբևեռ էնդոպրոթեզավորում:

Այսպիսով, խնդրի արդիականությունը պայմանավորված է՝

- մեծահասակ և ծերունական տարիքային խմբերում նշված կոտրվածքների բարձր հաճախականությամբ,
- կոնսերվատիվ և վիրահատական բուժման բարդությունների զգալի հաճախականությամբ,
- հաշմանդամության և մահվան դեպքերի բարձր տեսակարար կշիռներով,
- բուժման տակտիկայի ոչ լիարժեք լուսաբանմամբ և այլ հարցերով:

Նյութը և մեթոդները

Մեր հսկողության տակ գտնվել են ազդրոսկրի պրոքսիմալ հատվածի կոտրվածքներով 237 հիվանդ, որոնք բուժվել են «Բզմիրյան» ԲԿ-ում 2020-22թթ.: 168(70,9%) հիվանդ պատկանում էին իգական, իսկ 69(21,1%) հիվանդ՝ արական սեռին, այսինքն՝ կանանց փոխհարաբերությունը տղամարդկանց նկատմամբ կազմում էր 3,4:1-ի: Մա բացատրվում է հետդաշտանադարային օստեոպորոզով, որն առավել հաճախ ախտահարում է ազդրոսկրի պրոքսիմալ հատվածը, ընդ որում ավելի վաղ տարիքում, քան ծերունական օստեոպորոզը:

Հիվանդների տարիքը տատանվում էր 50-ից 94 տարեկանի սահմաններում: Այս տվյալները ներկայացված են աղյուսակում:

Աղյուսակ

*Կանանց և տղամարդկանց փոխհարաբերությունն
ըստ տարիքային խմբերի (237 հիվանդ)*

Տարիքը	Կին	Տղամարդ	Ընդհանուր
50-55տ.	14	7	21(8,8%)
56-65տ.	19	8	27(11,4%)
66-75տ.	44	22	66(27,8%)
76 և ավել	91	32	123(52%)
Ընդամենը	168(70,9%)	69(21,1%)	237(100%)

Ինչպես երևում է աղյուսակից, հիվանդների մեծ մասը (123-52%) պատկանել է 76 տարեկանից բարձր խմբին (91 կին և 32 տղամարդ): 50-55տ. տարիքային խմբում հիվանդների թիվը կազմել է ընդամենը 21(8,8%): Կարելի է արձանագրել, որ ինչքան մեծ է հիվանդի տարիքը, այնքան մեծանում է ազդրոսկրի պրոքսիմալ կոտրվածքների հաճախականությունը:

138(58,2%) հիվանդների շրջանում կոտրվածքը տեղակայվել է աջ, իսկ մնացած 99(41,8%) –ի մոտ՝ ձախ ազդրոսկրի պրոքսիմալ հատվածում:

186(78,5%) հիվանդներ կլինիկա էին ընդունվել վնասվածք ստանալու օրը, ընդ որում նրանց մեծ մասը տեղափոխվել էր հիվանդանոց շտապօգնության մեքենայով առաջին 1-3 ժամվա ընթացքում: Հիվանդներից 27(11,4%)–ը նշում էին, որ վնասվածքը ստացել էին 2-4 օր, իսկ 24 (10,1%)–ը՝ 5 օրից ավելի ուշ ժամկետներում: Ընդ որում երկու դեպքում վնասվածքի վաղեմությունը կազմել էր 1 և 1,5 ամիս:

Հիվանդների ճնշող մեծամասնությունը (201 դեպք, 84,8%) վնասվածքը ստացել էր կենցաղային պայմաններում՝ տանը կամ փողոցում իր հասակի բարձրությունից վայր ընկնելու հետևանքով՝ նվազ էներգետիկ անուղղակի վնասվածք: Այս հիվանդները հիմնականում գտնվել էին 66 և ավելի մեծ տարիքային խմբերում:

Մնացած 36 (15,2%) դեպքում հիվանդները նշում էին բարձր էներգետիկ վնասվածքներ՝ ավտովթարներ, 2 մետրից ավելի բարձրությունից անկում և այլն: Պետք է նշել, որ այս անձանց մեծ մասը պատկանում էր առավել երիտասարդ տարիքային խմբերին (50-ից 65տ.):

237 հիվանդից 168(71%)–ը ունեին ուղեկցող սոմատիկ կամ այլ հիվանդությունների տարբեր զուգակցումներ՝ զարկերակային հիպերտենզիա՝ 93դ., շաքարային դիաբետ՝ 57դ., սրտի իշեմիկ հիվանդություն՝ 39դ., այլ հիվանդություններ՝ 81դ.: Այլ հիվանդությունների շար-

քում կարևոր է նշել էնցեֆալոպաթիաները (6դ.), տարած ինսուլտի հետևանքները (6դ.) և ծերունական դեմենցիայի առկայությունը (9դ.):

Դրանք կարևոր դեր են խաղացել վիրահատական բուժման ընտրության ժամանակ:

15 հիվանդ անամնեզում նշում էին հակառակ կողմի կոնքազդրային հոդի էնդոպրոթեզավորում:

Տամբիոնային կոտրվածքներ ունեցող 12(5,1%) հիվանդների շրջանում առկա էր վնասվածքային շոկ, որի կապակցությամբ նրանք անմիջապես տեղափոխվել էին վերակենդանացման բաժանմունք և ստացել էին համապատասխան հակաշոկային բուժում:

Հիվանդների հետազոտման, ինչպես նաև ռենտգենաբանական տվյալների հիման վրա 111(46,8%) դեպքում ախտորոշվել են միջային, իսկ 126 (53,2) դեպքում՝ կողմնային կոտրվածքներ:

Միջային կոտրվածքները 69 դեպքում ունեին ենթագլխիկային, 36 դեպքում՝ միջվզիկային և 6 դեպքում՝ հիմավզիկային տեղակայումներ:

Կողմնային կոտրվածքները 57 հիվանդի մոտ տամբիոնաձիգ էին, 45 հիվանդի մոտ՝ միջտամբիոնային և 24 հիվանդի մոտ՝ ենթատամբիոնային:

Բոլոր 237 հիվանդները բուժվել են վիրահատական եղանակով: Ընդ որում վիրահատությունները կատարվել են կոտրվածք ստանալուց հետո՝ հնարավորինս վաղ շրջանում:

Այսպես, կլինիկա ընդունվելուց առաջին երեք օրերի ընթացքում վիրահատվել են 192 (81%), 4-ից 6 օրվա ընթացքում՝ 39 (16,5%) և 7-ից ավելի օրերի ընթացքում՝ 6(2,5%) հիվանդ:

Վիրահատության եղանակն ընտրելիս օգտագործվել է տարբերակիչ տակտիկա՝ կախված կոտրվածքի բնույթից և տեղակայումից, ինչպես նաև հիվանդի տարիքից և ուղեկցող հիվանդությունների առկայությունից:

Նշված տակտիկայի էությունը հետևյալն է:

- Ազդրոսկրի ենթագլխիկային և միջվզիկային կոտրվածքներ. կատարվում են հոդի տոտալ կամ երկբևեռ միակոմպոնենտ էնդոպրոթեզավորումներ:
- Հիմավզիկային կոտրվածք՝ օստեոսինթեզ ազդրի դինամիկ պտուտակով (DHS), իսկ որոշ դեպքերում՝ երեք կոմպոնենտ պտուտակ:
- Միջտամբիոնային, տամբիոնաձիգ և ենթատամբիոնային կոտրվածքներ՝ օստեոսինթեզ պրոքսիմալ ազդրային ձողով (PFN), հնարավոր է նաև օգտագործել ազդրի դինամիկ պտուտակ (DHS):

105(44,3%) հիվանդի շրջանում կատարվել է կոնքազդրային հոդի առաջնային էնդոպրոթեզավորում: Ընդ որում նրանցից 51-ի մոտ իրականացվել է տոտալ, իսկ 54-ի մոտ՝ միակումպոնենտ երկբևեռ էնդոպրոթեզավորումներ:

Պետք է նշել, որ տոտալ էնդոպրոթեզավորման դեպքերում 21 հիվանդի շրջանում օգտագործվել են Dual mobility համակարգեր: Այս հիվանդները տառապում էին էնցեֆալոպաթիաներով, կաթվածների հետևանքներով կամ էլ ծերունական դեմենցիաներով:

105 էնդոպրոթեզավորված հիվանդների ճնշող մեծամասնության շրջանում օգտագործվել է նշված վիրահատության ոչ ցեմենտային եղանակը՝ 97 (92,4%) դեպք:

Կոտրվածքի օստեոսինթեզ կատարվել է 132 (56,7%) հիվանդի շրջանում, ընդ որում պրոքսիմալ ազդրային ձող (PFN) օգտագործվել է 105, ազդրային դինամիկ պտուտակ (DHS)՝ 24 և 3 կոմպրեսիոն պտուտակ՝ 3 դեպքում: Բոլոր վիրահատությունները կատարվել են ողնուղեղային կամ էպիդուրալ անզգայացման պայմաններում:

9(3,8%) հիվանդների նախավիրահատական անեմիայի կապակցությամբ կատարվել է էրիթրոցիտար զանգվածի և կամ արյան սառեցված շիճուկի փոխներարկում:

Առանց բացառության բոլոր հիվանդները նախա և հետվիրահատական շրջաններում ստացել են ոչ ստերոիդ հակաբորբոքիչ դեղամիջոցներ, ցավազրկողներ և հակաբիոտիկներ:

147(62%) հիվանդ կլինիկայից դուրս են գրվել վիրահատությունից մեկ շաբաթ հետո, 75 (31,6%) հիվանդ՝ 8-ից 12 օր հետո և 15(6,4%) հիվանդ՝ ավելի ուշ ժամկետներում:

Արդյունքները և քննարկումը

Հետվիրահատական շրջանում կատարվել է հիվանդների ակտիվ ռեաբիլիտացիա: 2-3-րդ օրվանից նրանց ճնշող մեծամասնությունը սկսել է քայլել քայլակի կամ հենակների օգնությամբ:

Վաղ հետվիրահատական շրջանում 237 հիվանդի մոտ դիտվել են հետևյալ բարդությունները՝ վերքի մակերեսային հեմատոմայի թափախակալում՝ 4(1,7%) դեպք, թոքային ծայրամասային զարկերակների թրոմբոէմբոլիա և թոքի ինֆարկտ՝ 2(0,8%), կանգային թոքաբորբ՝ 5(2,1%) և էնդոպրոթեզավորված 105 հիվանդների շրջանում՝ էնդոպրոթեզի հոդախախտ՝ 1(0,9%) դեպք: Նշված դեպքերում կատարվել են համապատասխան բժշկական միջոցառումներ (կարերի մասնակի հեռացում, թափախային արտադրության էվակուացիա, դեղորայքային բուժում, հոդախախտի ներուղղում և այլն), որոնց արդյունքում այս

բարդությունները լիկվիդացվել են: Պետք է նշել նաև, որ հիվանդների ճնշող մեծամասնության շրջանում (233 դեպք-98,3%) հետվիրահատական վերքերը լավացել են առաջային ձգումով, իսկ կարերը հեռացվել են հիմնականում ամբուլատոր պայմաններում:

Վիրահատական բուժման արդյունքները գնահատվել են ըստ 4-բալանոց համակարգի:

- Գերազանց արդյունք, երբ հիվանդը գանգատներ չունի, կարճությունը բացակայում է, շարժումները հոդում աննշան սահմանափակված են, հիվանդը քայլում է ինքնուրույն: Ռենտգենյան հետազոտմամբ առկա է կոտրվածքի լիարժեք սերտաճում, իսկ էնդոպրոթեզավորված հիվանդների շրջանում՝ իմպլանտի ճշգրիտ դիրք:
- Լավ արդյունք, երբ հիվանդը գանգատվում է թույլ արտահայտված ցավերից, վերջույթի կարճությունը կազմում է 1 սմ ոչ ավել կամ էլ այն լրիվ բացակայում է: Շարժումները հոդում չափավոր սահմանափակ են, հիվանդը քայլում է թույլ կադալով: Ռենտգենաբանորեն դիտվում է կոտրվածքի լրիվ սերտաճում, թույլ արտահայտված վարուսային դիրք, իսկ էնդոպրոթեզավորման դեպքում՝ իմպլանտի ճշգրիտ դիրք՝ աննշան ռադիոլյուցենտ գծերի առկայություն կամ դրանց բացակայություն:
- Բավարար արդյունք, երբ հիվանդը գանգատվում է չափավոր ցավերից, վերջույթի կարճությունը կազմում է 1-2 սմ: Շարժումները հոդում չափավոր սահմանափակված են: Հիվանդը քայլում է կադալով, ձեռնափայտի օգնությամբ: Ռենտգենաբանորեն դիտվում է կոտրվածքի սերտաճում, արտահայտված վարուսային դիրքում: Էնդոպրոթեզավորված հիվանդների շրջանում՝ իմպլանտի ճշգրիտ դիրք և արտահայտված ռադիոլյուցենտ գծեր քաջախափոսային կոմպոնենտի և կամ պրոթեզի ոտիկի շուրջը:
- Վատ արդյունք, երբ հիվանդը գանգատվում է հաստատուն արտահայտված ցավերից, վերջույթի կարճությունը 2 սմ ավել է, շարժումները հոդում խիստ սահմանափակված են, հիվանդը պահպանում է անկողնային ռեժիմ կամ էլ քայլում է մեծ դժվարությամբ և հենակների օգնությամբ: Ռենտգենյան հետազոտմամբ առկա են ոչ ճիշտ սերտաճած կամ չսերտաճած կոտրվածքներ՝ մետաղական սարքերի տեղաշարժ, իսկ երբեմն էլ ազդրի գլխիկի ավասկուլյար մեռուկացում: Էնդոպրոթեզավորման պարագայում առկա է իմպլանտի տեղախախտում, հարպրոթեզային ոսկրային ռեգորֆցիա:

Բուժման արդյունքներն ուսումնասիրվել են վիրահատություններից 2-3 տարի հետո՝ ըստ երկու կլինիկական խմբերի՝ օստեոսինթեզ՝ 118 հիվանդ և էնդոպրոթեզավորում՝ 99 հիվանդ: Կրկնակի հետազոտված հիվանդների ընդհանուր քանակը կազմել է 217(91,6%): Մնացած 20 հիվանդները դուրս են մնացել մեր հսկողությունից անհայտ պատճառներով:

Օստեոսինթեզից հետո գերազանց արդյունքներ դիտվել են 118 հիվանդից 12, $p < 0,002$ (10,2%), լավ արդյունքներ՝ 78, $p < 0,002$ (66,1%) և բավարար արդյունքներ՝ 24, $p < 0,007$ (20,3%) դեպքերում: 4, $p < 0,04$ (3,4%) դեպքերում արդյունքները գնահատվել են անբավարար:

Էնդոպրոթեզավորման հեռավոր արդյունքները գնահատվել են հետևյալ կերպ՝ գերազանց՝ 36, $p < 0,005$ (36,4%), լավ՝ 45, $p < 0,0051$ (45,5%) և բավարար՝ 18, $p < 0,03$ (18,1%) դեպք: Վատ արդյունքներ հիվանդների այս խմբում չեն արձանագրվել:

Գրականության վերլուծությունը ցույց տվեց, որ ազդրոսկրի պրոքսիմալ կոտրվածքների վիրահատական բուժումն առավել նախընտրելի է, ընդ որում առաջարկված են օստեոսինթեզի տարբեր եղանակներ: Սակայն վերոհիշյալ եղանակների ցուցումները և տակտիկական հարցերը լավ չեն լուսաբանված: Մեր կողմից առաջարկվել է վիրահատական բուժման տարբերակիչ տակտիկա՝ կախված կոտրվածքի տեղակայումից, ձևից, ինչպես նաև հիվանդի տարիքից և զուգակցող հիվանդությունների առկայությունից:

Վիրահատական բուժման այսպիսի տարբերակված մոտեցումները թույլ տվեցին հիվանդների ճնշող մեծամասնության շրջանում հասնել գերազանց և լավ արդյունքների՝ դրանով իսկ նվազեցնելով անբավարար հետևանքները և հաշմանդամության տեսակարար կշիռը մեծահասակ և ծերունական տարիքային խմբերում:

Ընդունված է 14.06.23

Лечение проксимальных переломов бедренной кости в пожилом и старческом возрасте

А.Г. Чарчян, Н.Г. Чаликян, А.Д. Геворкян

В работе представлены данные 237 больных, которые лечились в МЦ «Измиллян» по поводу переломов проксимального отдела бедренной кости. Возраст больных колебался от 50 до 94 лет. Однако больше половины (123сл. – 52%) находились в старческой возрастной группе.

У 111 (46,8%) больных диагностированы медиальные, а у 126 (53,2%) — латеральные переломы бедренной кости.

Все больные лечились оперативным способом. При этом использована дифференцированная тактика в зависимости от вида и локализации переломов, а также от возраста больного и наличия сопутствующих заболеваний.

Предложенный тактический подход к оперативному лечению позволил в подавляющем большинстве случаев снизить процент возможных послеоперационных осложнений, тем самым добиться благоприятных результатов лечения.

Treatment of Proximal Hip Fractures in the Elderly and Senile Age

A. G. Charchyan, N. G. Chalikyan, A. J. Gevorkyan

The paper presents the data of 237 patients who were treated at the “Izmirlan” Medical Center for fractures of the proximal femur. The age of the patients ranged from 50 to 94 years. However, most of them (123c. – 52%) were in the senile age group.

In 111(46,8%) patients - medial, and in 126 (53,2%) –lateral fractures of the femur were diagnosed.

All patients were treated surgically. At the same time differential tactics were used depending of the type and location of the fractures, as well as on age and accompanying diseases.

The proposed tactical approach to surgical treatment allowed in most of cases to reduce the percentage of possible postoperative complications, thereby achieving favorable treatment results.

Գրականություն

1. Шатковская В.В. Осложнения оперативного лечения переломов шейки бедренной кости. Травм. и ортопед. России, 2006,2, с. 315.
2. Clinical Decision Making A. Report from the scottish Hip fracture audit Edinburg ISD Scotland publication, 2008.
3. Fletcher J. W., Sommer C. et al. Intracapsular femoral neck fractures –A surgical management algorithm medicina 2021, 57(8) p. 791.
4. Madsen J. E., Naess C. et al. Dynamic hip screw with trochanteric stabilizing plate in the treatment of unstable proximal femoral fractures a comparative study with the Gamma nail and compression hip screw J. orthop. Trauma, 1998, 12(4), p. 241-8.
5. Mavrogenis A. F., Kouvidis G. et al. Sliding screw implants for extracapsular hip fractures long term eff. Med. Implants, 2012, 22(1) p. 10.
6. Mears S. C., Kates S. L. A guide to improving the care of patients with fragility fractures, ed 2, Geriatr orthop., Surg Rehabil., 2015, 6(2), 58-120.
7. Norwegian national advisory unit on arthroplasty and hip fractures Norveg hip fract. Register, 2016.
8. Saul D., Riekenberg J. et al. Hip fractures: Therapy Timing and Complication Spectrum. Orthop Surg., 2019, 11(6): p. 994-1002.
9. Sheehan S. E., Shyu J. Y. et al. Proximal Femoral Fractures what the orthopedic surgeon wants to know//radiographics 2015, 35(5) p. 1563-84.

UDK 616-007.272+616.379-008.64

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.3-80

Hybrid Revascularisation in Cases of Longer Arterial Occlusive Diseases of Lower Limbs in Combination with Diabetes Mellitus

K.M. Hambardzumyan

*"Best Life" Medical Center
Fanarjyan 55a, Yerevan, Armenia, 0052*

Keywords: lower extremity artery disease, below-the-knee arteries, tibial arteries profundoplasty

Introduction

PAD affects over 200 million adults worldwide and the incidence of PAD increases to as high as 20% in people over the age of 70. Although PAD has traditionally been perceived as a disease affecting men, the prevalence of PAD appears to be equal among senior men and women. Since the report of the Transatlantic Inter-Society Consensus (TASC) II guideline in 2007, endovascular therapy has become one of the first-line treatment strategies for patients with critical limb ischemia (CLI) [8]. Moreover, some multicenter randomized controlled trials have shown that the amputation-free survival rate following percutaneous transluminal angioplasty (PTA) is similar to that of bypass surgery [2, 3]. However, a similar limb salvage rate of PTA was achieved in the treatment of CLI with below-the-knee (BTK) lesions when compared with surgery. Nevertheless, the higher rate of target lesion revascularization (TLR) and the lower primary patency rate are still causing concerns [7].

Material and Methods

A total of 30 patients observed between 2010 and 2022 at the "Best Life" Medical Center in Yerevan, Armenia, were enrolled in this study. The hospital, and all patients or their legal guardians were given a thorough written and verbal explanation of the study procedures before giving written consent for participation in this study. Inclusion criteria for the study groups were as follows: (1) The clinical phase of peripheral arterial disease was estimated as WIFI III; and (2) identification of hemodynamically significant BTK stenosis (>70% by visual estimation) on imaging studies (a duplex ultrasound or/and a CT scan were made). The exclusion criteria were as follows: acute limb

ischemia, history of severe contrast allergy, hypersensitivity to aspirin and/or clopidogrel, previous use of stents and sepsis. All enrolled patients, 24 men (80%) and 6 women (20%), underwent recanalisation and balloon angioplasty of SFA, PA and anterior parts of tibial arteries, in combination with profundoplasty in 27 (90%) cases and short SFA alloprosthesis in 3 (10%) cases. During the PCI 18 patients (60%) underwent coronarography, from which coronary stenting was presented in 6 cases (20%). Immediate post procedural blood flow improvement in the limb arteries was observed and the pain syndrome sedation was noticed.

Results and Discussion

A postoperative follow-up was presented based on ESVS guidelines, from 2010 to 2021. There were no major amputations. Wound treatment was provided for 6 (60%) patients during 3 and 6 months and resulted in recuperation.

This study demonstrated that compared with angioplasty, combined angioplasty and profundoplasty of SFA alloprosthesis on patients with WIFI moderate stage, improved not only immediate angiographic and clinical positive outcomes, but it also had sufficient results in the context of limb salvage.

Lower extremity artery disease (LEAD) not only severely affects the quality of life of individuals but also leads to economic burden on the society [4, 9]. LEAD has increased prevalence, and patients with LEAD often have severe lesions, such as long occlusion, multiple calcification, and hard plaques [1]. However, due to abundant collateral circulation, they have relatively mild symptoms [11]. Only when the initial stenosis of deep femoral artery is >30% or the common femoral artery is involved, the collateral circulation is injured and ischemic symptoms are obvious in patients with LEAD [10].

Both angioplasty and profundoplasty have been gradually applied and have shown certain efficiency in clinical practice [6]. However, in previous studies, although LEA profundoplasty increased distal blood supply in the lower extremities by improving collateral circulation, its increased blood supply and reduced distal pressure were very limited compared with LEA angioplasty [5]. Thus, LEA profundoplasty played certain roles in avoiding amputation and alleviating symptoms, but there was no obvious improvement of ABI and Rutherford grade after DFAP.

On the basis of LEA angioplasty, the combined LEA profundoplasty achieves puncture under direct vision and reduces difficult level of LEA angioplasty. On the one hand, combined LEA angioplasty and LEA profundoplasty restores the anatomical structure of the superficial femoral and tibial arteries and alleviates clinical symptoms at once after surgery. On the other hand, combined LEA angioplasty and LEA profundoplasty improves collateral circulation and vascular patency rate in the long term [1]. As a kind of

hybrid operation, combined LEA angioplasty and LEA profundoplasty might be a very good surgery method for patients with LEAD.

This study has several limitations. First, it is a retrospective, non-randomized, and controlled study, which has an effect on its validity. Nevertheless, its results are of great clinical importance. Secondly, lifetime was not obtained in the current study and it is not feasible to perform life-table analysis. Third, the patients in both groups were allocated by clinical judgment; this could be a cause of selection bias in this study.

Accepted 03.03.23

Гибридная реваскуляризация при пролонгированных окклюзионных заболеваниях нижних конечностей в сочетании с сахарным диабетом

К.М. Амбарцумян

Целью нашего исследования была оценка результатов баллонной дилатации поверхностных, подколенных и передних отделов артерий ниже колена без стентирования. В это исследование было включено 30 пациентов с заболеванием периферических сосудов (ЗПС). Все пациенты были мужчинами с диабетом 2-го типа. Во всех случаях выполняли дуплексное сканирование и компьютерную томографию. Клиническая фаза заболевания периферических артерий оценивалась по WIFI III. Все операции включали чрескожную транслюминальную ангиопластику (реканализацию и баллонную дилатацию) поверхностной бедренной артерии (ПБА), подколенной артерии (ПА) и передних отделов большеберцовых артерий в сочетании с профундопластикой в 27 (90%) случаях и полного протезирования короткой ПБА в 3 (10%). ИБС наблюдалась в 6 (20%) случаях. Среди них коронарное стентирование было представлено у всех. Сразу после процедуры отмечалось улучшение кровотока в стопе и/или купирование болевого синдрома. Сочетание периферической баллонной дилатации с профундопластикой или коротким аллопротезированием ПБА у пациентов со средней стадией WIFI дало достаточные достоверные результаты для спасения конечности.

Հիբրիդային ռևասկուլյարիզացիա ստորին վերջույթների երկար զարկերակային օկլյուզիվ հիվանդությունների դեպքում՝ զուգակցված շաքարային դիաբետի հետ

Կ.Մ. Համբարձումյան

Մեր հետազոտության նպատակն էր գնահատել ծնկից ներքև գտնվող մակերեսային, պոպլիտեալ և առաջային զարկերակների օդապարիկային լայնացումն առանց ստենտավորման: Այս ուսումնասիրությունը ներառում էր ծայրամասային անոթային հիվանդությամբ 30 հիվանդ: Բոլոր հիվանդները սղամաղդիկ էին և ունեին 2-րդ տիպի շաքարախտ: Բոլոր դեպքերում կա-

տարվել են դուպլեքս սկանավորում և համակարգչային տոմոգրաֆիա: Ծայրամասային զարկերակային հիվանդության կլինիկական փուլը գնահատվել է WIFI III-ի միջոցով: Բոլոր վիրահատությունները ներառում էին մակերեսային ազդրային զարկերակի (ՄԱԶ), ենթաձնկային և տաբիալ զարկերակների ներմաշկային տրանսյումինալ անգիոպլաստիկա (վերակա-նալիզացիա և բալուն անգիոպլաստիկա) 27 (90%) դեպքերում և կարճ ՄԱԶ-ի ամբողջական փոխարինում 3 դեպքերում (10%): Սրտի իշեմիկ հիվանդություն առկա էր 6 (20%) դեպքերում: Բոլոր այդ դեպքերում կատարվել էր կորոնար զարկերակների ստենտավորում: Միջամտությունից անմիջապես հետո նկատվել է ոտքի արյան հոսքի բարելավում և/կամ ցավի թեթևացում: WIFI-ի միջին փուլով հիվանդների մոտ ծայրամասային բալուն անգիոպլաստիկայի համակցումը պրոֆունդոպլաստիկայի կամ ՄԱԶ-ի կարճ ալոպրոթեզավորման հետ ցուցադրել է բավարար հուսալի արդյունքներ վերջույթը փրկելու համատեքստում:

References

1. Aboyans V., Ricco JB., Bartelink MEL., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., Collet JP. et al. ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for vascular surgery (esvs): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries endorsed by: the European stroke organization (eso) the task force for the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J., 2018 39:763–816. 10.1093/eurheartj/ehx095.
2. Adam DJ., Beard JD., Cleveland T., Bell J., Bradbury AW., Forbes JF. et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. Lancet, 2005, 366 (9501):1925–34. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67704-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67704-5) PMID: 16325694.
3. Conte MS., Bandyk DF., Clowes AW., Moneta GL., Seely L., Lorenz TJ. et al. Results of PREVENT III: a multicenter, randomized trial of edifoligide for the prevention of vein graft failure in lower extremity bypass surgery. J Vasc Surg., 2006, 43(4):742–51; discussion 51. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.12.058> PMID: 16616230.
4. Fowkes FG., Rudan D., Rudan I., Aboyans V., Denenberg JO., McDermott MM. et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. Lancet. (2013) 382:1329–40. 10.1016/S0140-6736
5. Govedarski V., Genadiev S., Galachev V., Zahariev T., Nachev G. Diagnostic criteria when establishing indications for revascularization of profunda femoris artery. Khirurgiia, 2009, 4:47–9. 10.1055/s-0028-1096702.
6. Hong SJ., Ko YG., Suh Y., Shin DH., Kim JS., Kim BK. et al. Outcomes of stents covering the deep femoral artery origin. EuroIntervention, 2014, 10:632–9. 10.4244/EIJV10I5A109.
7. Iida O., Nakamura M., Yamauchi Y., Fukunaga M., Yokoi Y., Yokoi H. et al. 3-Year Outcomes of the OLIVE Registry, a Prospective Multicenter Study of Patients With Critical Limb Ischemia: A Prospective, MultiCenter, Three-Year Follow-Up Study on Endovascular Treatment for Infra-Inguinal Vessel in Patients With Critical Limb Ischemia. JACC Cardiovasc Interv., 2015, 8(11):1493–502. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.07.005> PMID: 26404203.

8. *Lyden SP., Smouse HB.* TASC II and the endovascular management of infrainguinal disease. *J Endovasc Ther.*, 2009, 16(2 Suppl 2):li5–18. <https://doi.org/10.1583/08-2659.1> PMID: 19624072.
9. *Sampson UK., Fowkes FG., McDermott MM., Criqui MH., Aboyans V., Norman PE. et al.* Global and regional burden of death and disability from peripheral artery disease: 21 world regions, 1990 to 2010. *Glob Heart*, 2014, 9:145–58. 10.1016/j.gheart.2013.12.008.
10. *Silverberg D., Sheick-Yousif B., Yakubovitch D., Halak M., Schneiderman J.* The deep femoral artery, a readily available inflow vessel for lower extremity revascularization: a single-center experience. *Vascular.*, 2013, 21:75–8. 10.1177/1708538113478719 9.
11. *Waibel PP., Wolff G.* The collateral circulation in occlusions of the femoral artery: an experimental study. *Surgery.*, 1966, 60:912–8.

УДК 614.2:616-007

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.3-85

Сравнительная характеристика репродуктивных исходов у женщин с семейной средиземноморской лихорадкой и в контроле

П.О. Соцкий¹, О.Л. Соцкая^{1,2}, А.С. Айрапетян^{1,2}, М.Д. Сафарян²

¹Центр медицинской генетики и первичной охраны здоровья

0001, Ереван, ул. Абовяна, 34/3,

²ЕГМУ им. Мхитара Гераци,

кафедра медицинской генетики, кафедра фтизиатрии

0025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, преждевременные роды, кесарево сечение, колхицин, исход беременности, перинатальный исход

Введение

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) — это наследственное, генетически детерминированное аутовоспалительное заболевание с характерной клинической картиной в виде периодических приступов лихорадки и серозитов, которые могут привести к повышению сократительной функции матки и неблагоприятным исходам беременности [1]. Ген *MEFV* (Mediterranean FeVer) расположен на коротком плече хромосомы 16 (16p13,3) и состоит из 10 экзонов. Большинство связанных с ССЛ миссенс-мутаций находятся в экзонах 2,3,5 и 10. Основным препаратом в лечении ССЛ является колхицин. Воздействие ССЛ на репродуктивную систему и пожизненная колхициновая терапия вызывают беспокойство по поводу их влияния на исходы беременности. Потенциальные осложнения ССЛ (амилоидоз), воздействие самого заболевания (субклиническое воспаление) и лечения (колхицин) могут серьезно повлиять на фертильность и беременность [1,2,4]. Особую озабоченность вызывает проблема исходов беременности у женщин с почечным амилоидозом, поскольку при этом повышается риск аборта, мертворождения или ухудшения функции почек [4]. Согласно приведенным данным, прием колхицина следует продолжать во время беременности, поскольку отказ от лечения может усугубить симптомы и ухудшить прогноз рождаемости [2, 5, 11]. Исследований, изучающих влияние ССЛ на течение и исходы беременности, мало. Большинство публикаций представляют собой обзоры,

в которых обобщены предыдущие результаты [4,10,12,13]. Поэтому мы решили изучить эту проблему среди наших пациентов женского пола в Армении.

Цель работы – изучить течение и исходы беременности у пациенток с семейной средиземноморской лихорадкой.

Материал и методы

Произведено обсервационное когортное исследование, сравнивающее исходы 251 беременности у женщин с ССЛ и 312 беременностей – без ССЛ. В ходе исследования на первом этапе была сформирована группа (когорта) женщин из 4577 пациенток репродуктивного возраста (18-49 лет) с подтвержденным диагнозом ССЛ, которая последовательно выбрана из регистра учета и сбора информации Центра медицинской генетики и первичной охраны здоровья (ЦМГ), Ереван, Армения, за 1998-2018 гг. Регистр включал в себя клиничко-лабораторные и генетические данные 32 000 лиц армянской национальности, обследованных на наличие мутаций гена *MEFV*. На втором этапе сформирована исследовательская группа с нарушениями репродуктивной функции: 211 пациенток, выбранных из числа женщин с подтвержденным диагнозом ССЛ, и 162 пациентки с неподтвержденным диагнозом ССЛ. Изучены течение и исходы беременностей в обеих группах. Критерии включения: завершение беременности или ее прекращение, акушерские осложнения, репродуктивные исходы. Критерии исключения: возраст, выходящий за пределы репродуктивного (младше 18 и старше 49 лет), злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые и системные заболевания.

Критерии Tel - Hashomer, как метод клинической диагностики ССЛ. Диагноз ССЛ был подтвержден с использованием международных критериев Tel - Hashomer [6] и молекулярно-генетическим анализом 12 наиболее распространенных *MEFV* - мутаций в армянской популяции. Для каждого пациента была рассчитана степень тяжести заболевания, принимая во внимание возраст начала заболевания, частоту приступов, наличие артропатии, рожистую сыпь, протеинурию, почечные осложнения или плохую реакцию на прием колхицина. Выявлены 3 степени тяжести клинических проявлений ССЛ: легкая (2-5), средняя (6-9), тяжелая (>10) [6].

Молекулярно-генетические методы диагностики ССЛ. Молекулярно-генетическое исследование выполнено под руководством заведующей лабораторией генетики аутовоспалительных заболеваний ЦМГ, д.б.н., проф. А. С. Айрапетян. Материалом для определения мутаций гена *MEFV* служила цельная периферическая кровь. Забор крови проводили из локтевой вены в специальные пробирки с EDTA для предотвращения свертывания крови и деградации ДНК. Для выделения ДНК использова-

лись специальные наборы “MOBIOlaboratories” (UltraCleanBloodDNAIsolationKit, USA). Мутации определялись методом мультиплексной амплификации участка ДНК, содержащего исследуемый ген, с реверс-гибридизацией полученных ампликонов, контролем в параллельном исследовании и визуализации мутаций с помощью ферментативной реакции (ViennaLabFMF&SAA1 Assay).

Гибридизацию продуктов амплификации производили с тестовой полоской, содержащей аллель-специфичные пробы олигонуклеотидов, иммобилизованных как тест параллельных линий. Анализ охватывал следующие 12 мутаций *MEFV*: *E148Q*, *P369S*, *F479L*, *M680I* (*G/C*), *M680I* (*G/A*), *I692del*, *M694V*, *M694I*, *K695R*, *V726A*, *A744S*, *R761H*.

Акушерско-гинекологическое обследование включало стандартный антенатальный протокол наблюдения за беременностью высокого риска.

Статистический анализ. Результаты исследования обрабатывались с помощью пакета прикладных программ “SPSSStatistics 16.0”. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовалось среднее арифметическое (*M*) и стандартное отклонение (*CD*). Качественные показатели представлены в абсолютных и относительных величинах (%). При нормальном распределении признаков и равенстве дисперсий в сравниваемых группах использовались параметрические методы статистического анализа. Достоверность различий показателей (*p*) определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Для сравнения групп по качественным бинарным признакам использовался критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2) с поправкой Йейтса на непрерывность. В случае количественных ограничений применялся точный критерий Фишера (двусторонний вариант). Для изучения возможной связи между определенным исходом и фактором риска в сравниваемых группах производилась обработка данных с использованием программного обеспечения GraphPadPrism 4 и GraphPadPrism 5. Вычислялся коэффициент относительного риска (*OR*) с 95% доверительным интервалом (*ДИ*). Оценку значимости *OR* производили с помощью расчета границ 95% *ДИ*. Вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором риска и исходом при уровне значимости $p < 0,05$ делался в случае, если *ДИ* не включал 1, т.е. оба значения границ были выше или ниже 1. Результаты считались статистически значимыми при $OR > 1$; $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Изучены течение и исходы 251 беременности у 211 пациенток с ССЛ в возрасте от 18 до 45 лет, в среднем 21,3 (6,4) года – 1-я группа (основная) и 312 беременностей у 162 женщин без ССЛ в возрасте, в среднем, 31,4 (7,0) года – 2-я группа (контрольная). Материнский возраст 19-35 лет преобладал в 1-й группе у 143 пациенток (75,3%). Женщины 2-й

группы были старше – 124 пациентки >34 лет (51,2%). Без осложнений развивались 149 беременностей (59,3%) в 1-й группе и 190 (61,0%) – во 2-й. Основным методом родоразрешения у женщин с ССЛ были спонтанные роды в срок – 130 (68,4%) (ОР =1,1; 95% ДИ – 0,7-1,8), что существенно не отличалось от группы контроля – 153 (63,2%; p=0,212) (табл.1, рис.1). В группе ССЛ были более высокие показатели спонтанных преждевременных родов (ПР) <37 недель – 17 (8,9%) (ОР=1,9; 95% ДИ – 1,2-4,4) по сравнению с контрольной группой – 10(4,1%; p=0,036).

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей риска родоразрешения, репродуктивных исходов у пациенток с ССЛ и контрольной группы

Показатели	Odds ratio 98%CI	Relative Risk 98%CI	Sensitivity 98%CI	Specificity 98%CI
ССЛ	1,122 0,714÷1,762	1,021 0,943÷1,104	0,309 0,269÷0,351	0,714 0,621÷0,795
Контроль	0,918 0,616÷1,368	0,983 0,910÷1,063	0,355 0,315÷0,397	0,625 0,535÷0,709
Роды в срок, кесарево сечение				
ССЛ	1,021 0,518÷2,010	1,019 0,541÷1,917	0,309 0,176÷0,470	0,694 0,655÷0,732
Контроль	0,983 0,523÷1,851	0,984 0,546÷1,777	0,355 0,218÷0,512	0,640 0,601÷0,678
Спонтанные преждевременные роды (< 37 недель)				
ССЛ	1,903 1,175÷4,372	1,860 1,183÷4,416	0,450 0,830÷2,684	0,699 0,761÷1,735
Контроль	1,140 0,436÷2,981	1,136 0,446÷2,893	0,388 0,173÷0,642	0,641 0,603÷0,678
Преждевременные роды (< 37 недель) кесарево сечение				
ССЛ	0,442 0,149÷1,307	0,454 0,158÷1,306	0,160 0,045÷0,360	0,699 0,661÷0,735
Контроль	1,554 0,803÷3,006	1,515 0,815÷2,818	0,447 0,286÷0,617	0,657 0,619÷0,693
Индукцированные преждевременные роды				
ССЛ	0,973 0,368÷2,498	0,974 0,380÷2,498	0,300 0,118÷0,542	0,694 0,655÷0,731
Контроль	1,021 0,421÷2,470	1,020 0,434÷2,397	0,363 0,172÷0,593	0,641 0,602÷0,678
Неправильные предлежания плода				
ССЛ	1,320 0,544÷3,201	1,306 0,557÷3,062	0,363 0,172÷0,593	0,697 0,659÷0,734
Контроль	0,629 0,224÷1,771	0,637 0,232÷1,749	0,263 0,091÷0,512	0,638 0,600÷0,675
Предлежание плаценты				
ССЛ	1,138 0,102÷1,637	1,137 0,103÷1,154	0,333 0,008÷0,905	0,694 0,656÷0,730
Контроль	0,892 0,080÷3,895	0,878 0,071÷3,798	0,333 0,084÷0,905	0,640 0,603÷0,677

Спонтанные роды в срок

Обозначения. Здесь и в табл. 2,3: Odds ratio – отношение шансов, Relative Risk – относительный риск, CI – доверительный интервал, Sensitivity – чувствительность, Specificity – специфичность

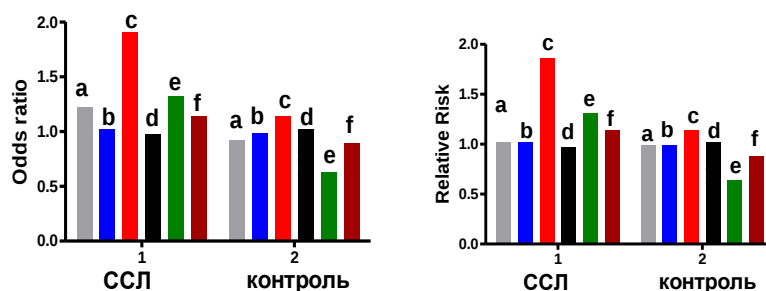


Рис. 1. Сравнительная характеристика показателей риска родоразрешения, репродуктивных исходов у пациенток с ССЛ и контрольной группы.
Обозначения: а – спонтанные роды в срок, b – роды в срок, кесарево сечение, с–спонтанные преждевременные роды (< 37 недель), d – индуцированные преждевременные роды, e – неправильное предлежание плода, f – предлежание плаценты

Таблица 2
Сравнительная характеристика показателей риска осложнений беременности у пациенток с ССЛ и контрольной группы

Показатели	Odds ratio 98%CI	Relative Risk 98%CI	Sensitivity 98%CI	Specificity 98%CI
Без осложнений				
ССЛ	1,022 0,755÷1,384	1,013 0,846÷1,213	0,310 0,260÷0,363	0,651 0,656÷0,735
Контроль	0,958 0,722÷1,272	0,975 0,821÷1,157	0,349 0,299÷0,402	0,640 0,598÷0,681
Ранние выкидыши				
ССЛ	0,900 0,599÷1,352	0,915 0,651÷1,287	0,305 0,227÷0,391	0,671 0,634÷0,708
Контроль	0,927 0,637÷1,351	0,939 0,687÷1,285	0,359 0,280÷0,443	0,623 0,586÷0,659
Поздние выкидыши				
ССЛ	0,635 0,206÷1,949	0,640 0,213÷1,928	0,222 0,064÷0,476	0,689 0,656÷0,721
Контроль	1,298 0,569÷2,959	1,289 0,579÷2,868	0,416 0,221÷0,633	0,645 0,611÷0,677
Эктопическая беременность				
ССЛ	1,500 1,198÷2,719	1,467 1,10÷2,654	0,395 0,849÷1,555	0,696 0,762÷1,728
Контроль	0,613 0,283÷1,327	0,624 0,296÷1,316	0,257 0,124÷0,432	0,639 0,605÷0,671
Синдром задержки роста плода				
ССЛ	0,960 0,246÷3,748	0,961 0,250÷3,688	0,300 0,066÷0,652	0,691 0,658÷0,723
Контроль	1,032 0,299÷3,553	1,031 0,304÷3,496	0,363 0,109÷0,692	0,643 0,610÷0,675
Преэклампсия				
ССЛ	0,996 0,427÷2,324	0,996 0,439÷2,263	0,307 0,143÷0,517	0,691 0,658÷0,723
Контроль	1,003 0,456÷2,200	1,002 0,468÷2,145	0,357 0,186÷0,559	0,643 0,610÷0,675

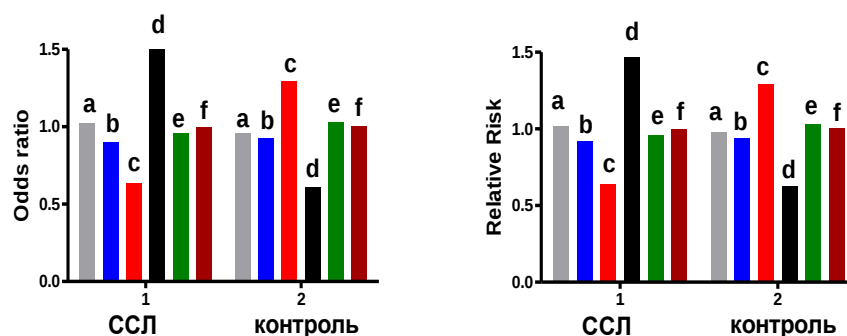


Рис. 2. Сравнительная характеристика показателей риска осложнений беременности у пациенток с ССЛ и контрольной группы.
Обозначения: а– без осложнений, б– ранние выкидыши, с– поздние выкидыши, d– эктопическая беременность, е– синдром задержки роста плода, f– преэклампсия

Таблица 3
Сравнительная характеристика показателей риска осложнений беременности у пациенток с ССЛ и контрольной группы

Показатели	Odds ratio 98%CI	Relative Risk 98%CI	Sensitivity 98%CI	Specificity 98%CI
Внутриутробная гипоксия плода				
ССЛ	1,227 0,448÷3,356	1,221 0,456÷3,266	0,352 0,142÷0,616	0,692 0,658÷0,724
Контроль	0,982 0,359÷2,682	0,982 0,366÷2,632	0,352 0,142÷0,616	0,642 0,609÷0,675
Угрожающее прерывание беременности				
ССЛ	1,282 0,638÷2,575	1,268 0,652÷2,462	0,361 0,208÷0,537	0,694 0,660÷0,726
Контроль	0,777 0,365÷1,655	0,784 0,378÷1,627	0,303 0,155÷0,487	0,641 0,607÷0,673
Врожденные пороки развития плода				
ССЛ	0,743 0,237÷2,329	0,747 0,243÷2,296	0,250 0,072÷0,523	0,657 0,661÷0,722
Контроль	1,208 0,488÷2,989	1,203 0,497÷2,912	0,400 0,191÷0,639	0,644 0,611÷0,676
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты				
ССЛ	0,559 0,062÷5,029	0,560 0,062÷4,994	0,200 0,005÷0,716	0,657 0,661÷0,735
Контроль	0,645 0,143÷2,908	0,648 0,146÷2,876	0,428 0,098÷0,815	0,462 0,424÷0,501
Аntenатальная гибель плода в сроках 22-40 недель				
ССЛ	0,786 0,306÷2,020	0,791 0,315÷1,984	0,260 0,102÷0,484	0,690 0,656÷0,722
Контроль	1,174 0,542÷2,539	1,168 0,553÷2,462	0,392 0,215÷0,594	0,644 0,611÷0,676
Лечение бесплодия в анамнезе				
ССЛ	1,030 0,728÷1,455	1,023 0,787÷1,327	0,313 0,249÷0,382	0,693 0,655÷0,729
Контроль	0,976 0,705÷1,351	0,981 0,776÷1,257	0,352 0,287÷0,421	0,642 0,604÷0,678

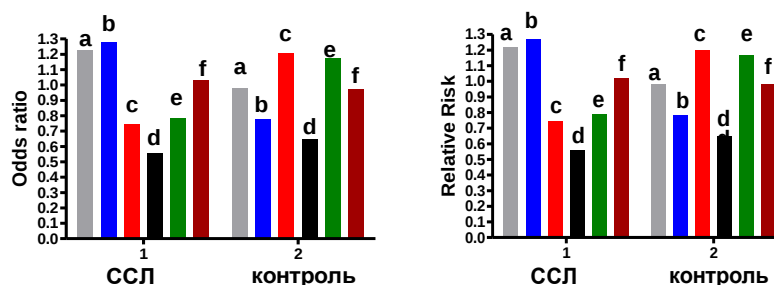


Рис 3. Сравнительная характеристика показателей риска осложнений беременности у пациенток с ССЛ и контрольной группы.

Обозначения: а– внутриутробная гипоксия плода, б– угрожающее прерывание беременности, с– врожденные пороки развития плода, d–преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, е– антенатальная гибель плода в сроках 22–40 недель, f– лечение бесплодия в анамнезе

Основные осложнения беременности представлены в табл. 2,3; рис.2,3. У пациенток с ССЛ наиболее часто встречались следующие осложнения: ранние выкидыши – 40 в 1-й группе и 51– во 2-й (15,9% против 16,3%, $p=0,326$) ($OR=0,9$; 95% ДИ – 0,7-1,3); эктопическая беременность (ЭБ) –17 в 1-й группе и 9 – во 2-й (6,8% против 2,9%) ($OR=1,5$; 95% ДИ – 1,1-2,7; $p=0,018$); угроза прерывания беременности (УПБ) –13 в 1-й группе и 10 – во 2-й (5,2% против 3,2%) ($OR=1,3$; 95% ДИ – 0,7-2,5; $p=0,236$). Показатели достигли статистической значимости только при ЭБ.

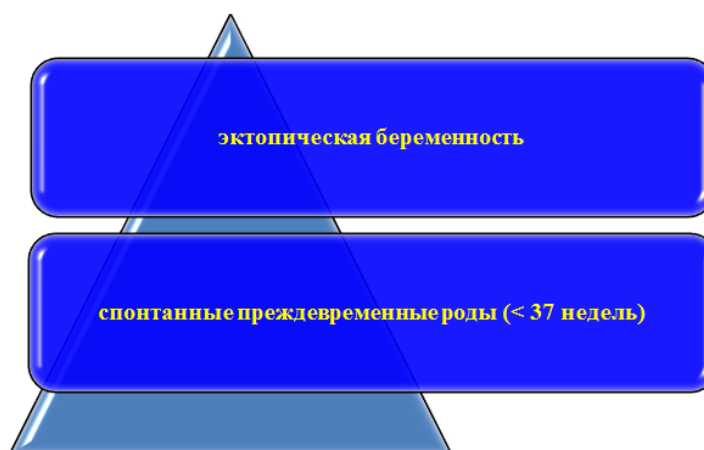


Рис. 4. Статистически значимые показатели риска

Таким образом, ССЛ ассоциируется с повышением риска возникновения преждевременных родов и эктопической беременности (рис. 4). Перинатальный исход сопоставим у пациенток с и без ССЛ.

В нашей работе мы сравнивали беременности у пациенток, как с ССЛ, так и без с и без ССЛ с целью изучения возможной взаимосвязи между фактором риска (ССЛ) и исходами беременности. Течение и исход беременности не уступал здоровой когорте, несмотря на лечение колхицином. Частота некоторых осложнений гестации была меньше: ранние выкидыши, ПР, ЭБ, хотя результаты и не достигли статистической значимости. Хромосомной аномалии плода не обнаружено, частота нехромосомных аномалий была похожа на таковую в контрольной группе. Повышенную частоту ЭБ и ранних выкидышей в группе больных с отсутствием/нерегулярным приемом колхицина мы объясняем неконтролируемыми атаками ССЛ, приводящими к сильной сократимости матки, эктопической имплантации плодного яйца, угрозе выкидыша, прерыванию беременности. Этот вывод подтверждает выдвинутую ранее гипотезу, что приступ ССЛ с высокой температурой в начале беременности может привести к ранней потере беременности [11].

Ofir D. et al. провели самое большое исследование, опубликованное по исходам беременности у пациенток с и без ССЛ, что позволило им впервые описать независимые факторы риска, связанные с ССЛ [9]. Проанализированы течение и исходы 239 беременностей у пациенток с ССЛ с или без применения колхицина и 175 572 беременностей у женщин без ССЛ. Авторы установили, что ССЛ является независимым фактором риска ПР и предположили, что рецидивирующие перитонеальные атаки ССЛ могут вызвать ПР и имитировать осложнения беременности: отслойку плаценты или хориоамнионит. Дифференциальный диагноз возможен только при наличии продромальной стадии атаки ССЛ. Они выявили более высокую частоту лечения бесплодия у пациентов с ССЛ (5,4%) по сравнению с женщинами без ССЛ (1,9%), но причина этой ассоциации, по их мнению, оставалась неясной [9]. Наше исследование, в отличие от предыдущего, было сопоставимым по частоте бесплодия и проведения ЭКО, поскольку контрольная группа формировалась из числа женщин с нарушениями репродуктивной функции. Возможно, высокая частота лечения бесплодия и более высокий возраст пациенток в контрольной группе могут объяснить тот факт, что нами не найдено существенной разницы в частоте кесарева сечения (КС) (12,7% против 13,1%), как на это указывают другие авторы [9,14]. Сравнительно более частое родоразрешение КС (18,0% против 12,8%) объясняется опасениями неблагоприятных исходов беременности среди женщин, получивших лечение по поводу бесплодия [9]. Используя методы множественной логистической регрессии, авторы установили, что ССЛ не является независимым фак-

тором риска КС, поскольку КС имеет связь с другими акушерскими факторами риска.

Таким образом, наши результаты соответствовали большинству вышеупомянутых исследований. Тем не менее, оставшиеся различия могут быть объяснены отличающимися размерами исследуемых групп, дизайном исследования и режимом лечения колхицином.

Выражаем благодарность профессору Эльдаду Бен-Шетриту (Медицинский центр Университета Hadassah-Hebrew, Иерусалим, Израиль) и сотрудникам нашей лаборатории генетики аутовоспалительных заболеваний за оказанное содействие и помощь в создании данной работы и проведении экспериментальных исследований.

We thank Professor Eldad Ben-Chetrit (Hadassah-Hebrew University medical center, Jerusalem, Israel) and the members of the laboratory of Genetics of autoinflammatory diseases for comments and experimental support on this manuscript.

Поступила 24.01.23

Կանանց մոտ վերարտադրողական ելքերի համեմատական բնութագիրը միջերկրածովյան ընտանեկան տենդի և ստուգիչ օրինակի միջև

Պ.Օ. Սոցկի, Օ.Լ. Սոցկայա, Հ.Ս. Հայրապետյան, Մ.Դ. Սաֆարյան

Հետազոտության նպատակն է տալ համեմատական բնութագիրը միջերկրածովյան ընտանեկան տենդով (ՄԼՏ) հիվանդ կանանց վերարտադրողական արդյունքի և ստուգիչ օրինակի միջև: Դիտարկման կոհորտային հետազոտությունը համեմատում է ՄԼՏ-ով տառապող 251 կանանց արդյունքները ՄԼՏ չունեցող 312 կանանց արդյունքների հետ:

Ռեպրոդուկտիվ (վերարտադրողական) տարիքի (18-49 տարեկան) կանանց խումբը (4577)՝ հաստատված ՄԼՏ ախտորոշմամբ, հետևողականորեն ընտրվել է բժշկական գենետիկայի և առողջության առաջնային պահպանության կենտրոնի (ԲԳԿ) հաշվառման գրանցամատյանից և հավաքված տեղեկատվությունից 1998–2018թթ. ընթացքում, ներառում էր կլինիկալաբորատորային և գենետիկական տվյալներ 32000 ազգությամբ հայերի, որոնք հետազոտվել էին MEFV գենի մուտացիայի առկայության նպատակով: Հիմնական խումբը կազմում էին ՄԼՏ-ով հիվանդ կանայք: Ներառման չափանիշներն են՝ հղիության ավարտ կամ ընդհատում, մանկաբարձական դժվարություններ, վերարտադրողական արդյունքներ (եյքեր):

Հետազոտության արդյունքները մշակվում էին «SPSS Statistics 16.0» փաթեթի միջոցով: Ռիսկերի որոշակի արդյունքների և գործոնների հնարավոր

կապի հետազոտությունը համեմատվող խմբերի միջև իրականացվել է GraphPadPrism 4-ի և GraphPadPrism 5-ի երկու ապահովող փաթեթների մշակմամբ: Հաշվարկվել է համեմատական ռիսկի (ՀՌ) գործակից 95 % վստահելի ինտերվալով (ՎԻ):

Միջերկրածովյան ընտանեկան տենդը ասոցացվում է բարձր վաղաժամ ծննդաբերության և էկտոպիկ հղիության ռիսկի հետ:

Առանց բարդությունների ՄՇՏ-ով հիվանդ կանանց մոտ 149 հղիությունը (59,3%) ավարտվում է 184 կենդանի ծնունդով (73,3 %), (ՀՌ=1,0; ՎԻ-09-1,0, $p=0,811$): Առանց ՄՇՏ-ի 190 հղիությունը (61,0 %) ավարտվում է 231 կենդանի ծնունդով (74,0%): ՄՇՏ-ով պայմանավորված հայտնաբերվել են հղիության հետևյալ բարդությունները՝ վաղաժամ ծնունդ (ՎԾ,<37 շաբաթ), (ՀՌ = 1,9, 95%, ՎԻ – 1,2–4,4, $p=0,036$), էկտոպիկ հղիություն (ԷՀ), (ՀՌ= 1,5, 95%, ՎԻ – 1,1 – 2,7, $p=0,018$):

The Course and Outcomes of Pregnancy in Women with Familial Mediterranean Fever

P. O. Sotskiy, O. L. Sotskaya, A. S. Ayrapetyan, M. D. Safaryan

The aim of the study is to compare the reproductive outcome of women with familial Mediterranean fever (FMF) and a control sample.

An observational cohort study compared the outcomes of 251 pregnancies in women with FMF and 312 without FMF. A group of women of reproductive age (18-49) with a confirmed FMF diagnosis (4577) was sequentially selected from the registry of the Center for Medical Genetics and Primary Health Care, (Yerevan, Armenia) and from the collected information during the period from 1998 to 2018. The information included clinical and laboratory and genetic data of 32,000 ethnic Armenians examined for MEFV gene mutations. The main group consisted of women with FMF. Inclusion criteria were termination of pregnancy or abortion, obstetric complications, reproductive outcomes. The results were processed using the “SPSS Statistics 16.0” software. Investigation of the possible association of certain risk outcomes and factors between the compared groups was performed using the two support packages GraphPadPrism 4 and GraphPadPrism 5. A relative risk (RR) ratio with 95% confidence intervals (CI) was calculated.

The FMF is associated with a high risk of preterm birth and ectopic pregnancy.

149 pregnancies (59.3%) in women with uncomplicated FMF resulted in 184 live births (73.3%), (RR=1.0, CI – 0.9-1.0, $p=0.811$). 190 pregnancies (61.0%) without FMF ended in 231 live births (74.0%). The following complications of pregnancy were found due to FMF: preterm delivery (PTD,<37 weeks), (RR=1.9, 95%, CI –1.2-4.4, $p=0.036$); ectopic pregnancy (EP), (RR=1.5, 95%, CI –1.1-2.7, $p=0,018$).

Литература

1. Ben-Chetrit E., Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis.*, 2003, 62: 916-919.
2. Ben-Chetrit E., Ben-Chetrit A., Berkun Y., Ben-Chetrit E. Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified? *Arthritis Care Res.*, 2010, 62: (2): 143-148. Doi: 10. 1002/acr. 20061.
3. Diav-Citrin O., Shechtman S., Schwartz V. et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to colchicine. *Am J Obstet Gynecol.*, 2010, 203: 144. Doi: 10. 1016/j. ajog. 2010. 02. 063.
4. Dotters-Katz S., Kuller J., Price T. The impact of familial Mediterranean fever on women's health. *ObstetGynecolSurv.*, 2012, 67 (6): 357-64. Doi: 10. 1097/OGX. 0b013e318259ed3a.
5. Indraratna P., Virk S., Gurram D., Day R. Use of colchicine in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*, (Oxford), 2018, 57 (2): 382-387. Doi: 10. 1093/rheumatology/kex353.
6. Livneh A., Langevitz P., Zemer D. et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.*, 1997, 40(10): 1879-1885. Doi: 10. 1002/art. 1780401023.
7. Mordel N., Birkenfeld A., Rubinger D. et al. Successful full-term pregnancy in familial Mediterranean fever complicated with amyloidosis: case report and review of the literature. *FetalDiagnTher.*, 1993, 8: 129-134. Doi: 10. 1159/000263761.
8. Nabil H., Zayed A., State O., Badawy A. Pregnancy outcome in women with familial Mediterranean fever. *J ObstetGynaecol.*, 2012, 32(8): 756-759. Doi: 10. 3109/01443615. 2012. 698667.
9. Ofir D., Levy A., Wiznitzer A. et al. Familial Mediterranean fever during pregnancy: an independent risk factor for preterm delivery. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol.*, 2008, 141: 115-118. Doi: 10. 1016/j. ejogrb. 2008. 07. 025.
10. Ozdogan H., Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. *PresseMed.*, 2019, 48(1): 61-76. Doi: 10. 1016/j. Lpm. 2018. 08. 014.
11. Ozen S., Demirkaya E., Erer B. et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2016, 75: 644-651. Doi: 10. 1136/annrheumdis-2015-208690
12. Sari İ., Birlik M., Kasifoğlu T. Familial Mediterranean fever: An updated review. *Eur J Rheumatol.*, 2014, 1(1): 21-33. Doi: 10. 5152/eurjrheum. 2014. 006.
13. Yanmaz MN., Özcan AJ., Savan K. The impact of familial Mediterranean fever on reproductive system. *ClinRheumatol.*, 2014, 33 (10): 1385-1388. Doi: 10. 1007/s10067-014-2709-9.
14. Yasar O., Iskender C., Kaymak O. et al. Retrospective evaluation of pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever. *J MaternFetal Neonatal Med.*, 2014, 27(7): 733-736. Doi: 10. 3109/14767058. 2013. 837446.
15. Yazicioğlu A., Turgal M., Senem O. et al. Pregnancy Outcome in Women with familial Mediterranean fever: A Retrospective Analysis of 50 Cases with a 10-Year Experience. *Arch Rheumatol.*, 2014, 29(2): 94-98. Doi: 10. 5606/ArchRheumatol. 2014. 3707.

ՀՏԴ 618.14-002

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.3-96

Խոր ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզի ախտորոշման և բուժման արդիական խնդիրները

Ա.Ա. Դրամայան

*Վերարտադրողական առողջության, պերինատալոգիայի, մանկաբարձության
և գինեկոլոգիայի հանրապետական ինստիտուտ
0096, Երևան, Մարգարյան փ., 6/2*

Բանալի բառեր. Խոր ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզ, առաջնային և երկրորդային անպտղություն, գերձայնային և լապարասկոպիական հետազոտություններ, ախտորոշման ու բուժման խնդիրներ

Էնդոմետրիոզը յուրահատուկ ախտաբանական պրոցես է, որի դեպքում տեղի են ունենում էկտոպիկ էնդոմետրիումի բջիջների իմպլանտացիա և աճ արգանդի խոռոչի սահմաններից դուրս, ինչի հետևանքով առաջանում է օրգանիզմի բորբոքային պատասխան: Ինչպես և էնդոմետրիումի հյուսվածքը, էնդոմետրիոզի օջախները կազմված են էնդոմետրիալ գեղձերից և ստրոմայից, սակայն գտնվում են արգանդի խոռոչից դուրս:

Էնդոմետրիոզը հանդիպում է վերարտադրողական տարիքի կանանց մոտավորապես 10%-ի մոտ, ուստի իր տարածվածության, կանանց կյանքի որակի և վերարտադրողականության վրա թողած ծանր հետևանքներով պայմանավորված էնդոմետրիոզի ախտորոշումն ու բուժումը ներկայումս ժամանակակից բժշկության արդիական խնդիրներից մեկն է [2,11,12]:

Էնդոմետրիոզը յուրահատուկ հիվանդություն է, որի դեպքում հարակից օրգանների չփոփոխված հյուսվածքներն ախտահարվում են բարորակ պրոլիֆերատիվ պրոցեսով: Բնորոշ առանձնահատկություններից են նաև ինֆիլտրատիվ աճի ու հեռավոր օրգաններ տարածվելու ունակությունը և էնդոմետրիոզի օջախի շուրջը կապսուլայի բացակայությունը:

Վերջին 90 տարում էապես փոխվել է վերարտադրողական համակարգի ախտաբանությունների պաթոգենեզում էնդոմետրիոզի դերակատարության մասին կարծիքը:

Ի հակադրություն C. Menge և E. Opitz(1914) կարծիքի, որ սեռական էնդոմետրիոզը չունի գործնական նշանակություն վերարտադրողականության պրոցեսում, XX դարի վերջում Բրյուսելում՝ 1992թ. 4-րդ միջազգային կոնգրեսում(World Congress on Endometriosis, Bruxelles, Belgium,1992), էնդոմետրիոզն ընդունվեց որպես ցիվիլիզացիայի նոր հիվանդություն, որն ունի էական դերակատարություն վերարտադրողական խանգարումների պատճառագիտության և ախտաճանաչման մեջ:

Առկա են նաև դժվարություններ՝ կապված էնդոմետրիոզի դասակարգման հետ: Բավական է նշել, որ վերջին 50 տարում մշակվել է էնդոմետրիոզի ավելի քան 10 դասակարգում, որոնցից և ոչ մեկը չի ընդունվել որպես ունիվերսալ: Ամենաընդունելի չիվանդությունների միջազգային 10-րդ դասակարգումն է (ՀՄԴ X), համաձայն որի՝ էնդոմետրիոզն ունի N80,0 «արգանդի էնդոմետրիոզ, ադենոմիոզ», N80,1 ձվարանների էնդոմետրիոզ, N80,2 արգանդափողերի էնդոմետրիոզ, N80,3 որովայնամզի էնդոմետրիոզ, N80,4 ռեկտովագինալ միջնորմի և հեշտոցի էնդոմետրիոզ, N80,5 աղիների էնդոմետրիոզ շիֆերը:

Որոշ հեղինակներ գտնում են, որ ռետրոցերվիկալը (deep infiltrative endometriosis) էնդոմետրիոզի յուրահատուկ տարբերակ է, ավելի շատ նման ադենոմիոզին [3,7]:

Գինեկոլոգիական հիվանդությունների կառուցվածքում էնդոմետրիոզն իր հաճախականությամբ գրավում է 3-րդ տեղը՝ զիջելով միայն սեռական օրգանների բորբոքային հիվանդություններին և արգանդի միոմային:

Համաձայն էնդոմետրիոզի համաշխարհային պոպուլյացիոն հետազոտության (WERF) տվյալների՝ ներկայումս 176 միլիոն կին տառապում է էնդոմետրիոզով, որի բուժօգնության հետ կապված ֆինանսական ծախսերը տարեկան կազմում են 76 մլրդ դոլար, ընդ որում ռեաբիլիտացիայի, աշխատունակության կորստի հետ կապված ծախսերը 2 անգամ գերազանցում են բժշկական սպասարկման ծախսերը [4,13]:

Չնայած բուժման ժամանակակից վիրահատական ու հորմոնային մեթոդների կիրառմանը՝ բուժման արդյունավետությունը մնում է դեռևս անբավարար, ինչը դրսևորվում է վիրահատական բուժմանը հաջորդող 5 տարիների ընթացքում ախտանշանների, հատկապես ցավային համախտանիշի ռեցիդիվների հաճախականությամբ, որն արձանագրվում է 35–50% հիվանդների մոտ [2,5,8], ինչպես նաև անպտղության բուժման ցածր արդյունավետությամբ:

Նյութը և մեթոդները

Ներկա հետազոտության ընթացքում լապարասկոպիան դիտարկվել է որպես ոչ միայն ախտորոշման, այլև բուժման պարտադիր մեթոդ, ինչպես խորհուրդ է տալիս Էնդոմետրիոզի համաշխարհային միության (World Endometriosis Society – WES) նախագահ P. Vercellini -ն [14], որի նպատակներն են ոչ միայն ցավային համախտանիշի վերացումը, պտղաբերության վերականգնումը, արգանդային արյունահոսությունների բուժումը, այլ նաև պացիենտի կյանքի որակի բարձրացումը:

Սակայն խոր Էնդոմետրիոզով մեր 185 հիվանդների լապարասկոպիական միջամտությունների արդյունքների վերլուծությունը ցույց տվեց, որ 30(16,2%) հիվանդի մոտ չհաջողվեց վերջնականապես վերացնել Էնդոմետրիոզի օջախները, ինչը կապված էր պրոցեսի տեղակայման, տարածվածության, հարակից օրգանների ներգրավվածության հետ:

Համաձայն ռեպրոդուկտիվ բժշկության ամերիկյան ասոցիացիայի կարծիքի (The American Society for Reproductive Medicine – ASRM)՝ Էնդոմետրիոզը քրոնիկական հիվանդություն է, որը պահանջում է պացիենտների վարման երկարաժամկետ պլանավորում հորմոնային բուժման առավելագույն օգտագործմամբ՝ կրկնակի վիրաբուժական միջամտություններից խուսափելու համար [6], ինչի հետ դժվար է չհամաձայնվել:

Չնայած Էնդոմետրիոզի բուժման դեպքում մեր մոտեցումը եղել է համալիր՝ հաշվի առնելով, որ վիրահատական և հորմոնային բուժումները լրացնում են միմյանց, բարձրացնում բուժման արդյունավետությունը և ֆերտիլության վերականգնման հավանականությունը, այնուամենայնիվ արդյունքները ոչ միշտ են եղել գոհացուցիչ:

Համաձայն գրականության տվյալների՝ դեռևս ֆարմակոլոգիական արսենալում չկա այնպիսի դեղամիջոց, որն ամբողջությամբ կարող է վերացնել Էնդոմետրիոզի մորֆոլոգիական սուբստրատը: Օգտագործվող հորմոնային միջոցներն օժտված են ժամանակավոր միջնորդավորված ընկճող ազդեցությամբ Էնդոմետրիոզիդային հյուսվածքի կենսաբանական ակտիվության վրա: Բացի այդ, նպաստում են գեներատիվ ֆունկցիայի վերականգնմանը, կանխում են տարածված ձևերի առաջացումը և ռեցիդիվները:

Հետազոտության են ենթարկվել Վերարտադրողական առողջության, պերինատալոգիայի, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի հանրապետական ինստիտուտ 2010-2017թթ. ընթացքում անպտղությամբ, դիսմենորեայի, դիսպարեունիայի, դիսխեզիայի, կոնքային ցավերի

զանգատով ընդունված վերաբրտադրողական տարիքի 440 կին, որոնցից 185-ը (42,1%) տառապում էին առաջնային և երկրորդային անպտղությամբ, և որոնք էլ կազմել են հիմնական կլինիկական խումբը:

Այսպիսով, անպտղությունն էնդոմետրիոզի հաճախ հանդիպող ախտանիշներից մեկն է, ինչն արձանագրվել է մեզ դիմած հիվանդների 42%-ի մոտ, այն համահունչ է նաև գրականության տվյալներին, համաձայն որի, եթե ֆերտիլության ցուցանիշն առողջ կանանց մոտ կազմում է 0,15–0,20, ապա էնդոմետրիոզով հիվանդների մոտ կազմում է 0,02–0,1, այսինքն՝ այն ցածր է 10 անգամ [9,10]:

Հետազոտված կանայք պատկանում էին 25-45 տարիքային խմբին, միջին տարիքը կազմել է $32 \pm 7,2$ տարի:

Անամնեզի ու զանգատների մանրակրկիտ վերլուծությունից հետո ամեն երկրորդ պացիենտի մոտ կասկածվել է սեռական էնդոմետրիոզ, սակայն խոր էնդոմետրիոզը հնարավոր է եղել կասկածել ամեն չորրորդ պացիենտի մոտ ընդհանուր կլինիկական և գինեկոլոգիական, ռեկտովագինալ, ինչպես նաև հատուկ մեթոդներով հետազոտության (տրանսվագինալ, ռեկտալ, երիկամների գերձայնային հետազոտություն, մագնիսառեզոնանսային տոմոգրաֆիա, ցիստոսկոպիա, ռեկտոռոմանոսկոպիա) արդյունքում [1]:

Խոր ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզն ախտորոշվել է էնդոսկոպիկ հետազոտությունների (լապարասկոպիա, հիստերասկոպիա) միջոցով, սակայն իրականացնել էնդոմետրիոզի օջախի ամբողջովին հեռացում չհաջողվեց կատարել ամեն 6-րդ հիվանդի մոտ:

Հիմնական կլինիկական խմբի 185 հիվանդ ենթարկվել են վիրահատական բուժման լապարասկոպիական մուտքով և հետվիրահատական շրջանում ստացել են հակառեցիդիվային հորմոնային բուժում: Վիրահատության ծավալը մեր կողմից ընտրվել է՝ ելնելով էնդոմետրիոզի տարածվածության աստիճանից, վաղեմությունից, տարիքից, հիվանդի վերաբրտադրողական նպատակներից: Հետվիրահատական շրջանում իրականացվել է հորմոնային ադյուվանտ թերապիա, ինչին կողմնակից են էնդոմետրիոզի պրոբլեմով զբաղվող բոլոր մասնագետները, որի նպատակը էստրոգենների մակարդակի իջեցումն է, էնդոմետրիոզիային գոյացությունների չափերի փոքրացումը, ռեցիդիվների հաճախականության կանխարգելումը և պտղաբերության վերականգնումը:

Կիրառվել են ապացուցված արդյունավետություն ունեցող պատրաստուկներ՝ նվազագույն կողմնակի ազդեցությամբ, հաշվի առնելով հետևյալ պահանջները՝ ցավի վերացում/մեղմացում, էնդոմետրիոզիային օջախների ռեգրեսիա ու ֆերտիլության վերականգնում, գնի մատչելիություն:

Արդյունքները և քննարկումը

Մեր կողմից կիրառվել է Պտղաբերության ամերիկյան ասոցիացիայի կողմից ինֆիլտրատիվ, ռետրոցերվիկալ խոր էնդոմետրիոզի ախտորոշման ստանդարտը հետևյալ ծավալով և հաջորդականությամբ:

Հետազոտված կանայք պատկանում էին 25-45 տարիքային խմբին: Ըստ տարիքային խմբի՝ հիվանդները բաշխվել են հետևյալ կերպ. 31 հիվանդները եղել են 21-25 տարեկան, 49-ը՝ 26-30, 62-ը՝ 31-35, 35-ը՝ 36-40, 8-ը՝ 41-45 տարիքային խմբերում, հիմնականում հիվանդները 31-40 տարիքային խմբերում էին (97-52,4%), միջին տարիքը կազմել է $32 \pm 7,2$ տարի:

Ընդհանուր կլինիկական հետազոտությունը սկսել ենք անամնեզի ուսումնասիրությունից, որը ներառել է կյանքի անամնեզը, դաշտանային և մանկածնության ֆունկցիաների առանձնահատկությունները, կրած հիվանդությունները և ստացած բուժումները: Իրականացվել է **գանգատների մանրամասն վերլուծություն, հաստուկ ուշադրություն է դարձվել ախտանիշների առաջացման ժամանակի, բնույթի ու արտահայտվածության տվյալներին, դրանց** կապին դաշտանային ֆունկցիայի հետ, ընթացքին դինամիկայում, ստացած բուժումներին և դրանց արդյունավետությանը:

Բացի անպտղությունից, այդ հիվանդները գանգատվում էին էնդոմետրիոզի մյուս դրսևորումներից՝ կոնքային ցավեր, ցավեր դաշտանի ժամանակ և դաշտանային ցիկլի խանգարումներ, դիսպարեունիա, հարակից օրգանների ֆունկցիաների խանգարումներ և այլն:

Դաշտանային ֆունկցիայի վերլուծությունը ցույց տվեց, որ անպտղությամբ ասոցացված խոր ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզով տառապող 106(57,8%) կին գանգատվում էին դիսմենորեայից, մենոռագիա նշել էին 67-ը (36,2%), պրոյոմենորեա՝ 56-ը (30,6%): Քսվոդ արյունային արտադրություն մինչև դաշտանը և հետո՝ 58-ը (31,4%):

Ցավային համախտանիշը, կապված դաշտանների հետ, նշել էին 65(35,1%) հիվանդ, դիսպարեունիա՝ 128 (69,2%): Մեռական էնդոմետրիոզը զուգակցված էր 37 (20,1%), մոտ հավելումների բորբոքումների, 15 (8,2%) արգանդի միոմայի հետ: Ախտորոշման դժվարություններով պայմանավորված միջին ժամանակահատվածն առաջին կլինիկական նշաններից մինչև ախտանշան դնելը կազմել է $5,6 \pm 1,2$ տարի:

Մեր հետազոտության արդյունքում պարզվեց, որ հիվանդների մեծամասնությունը, ամեն 3-րդ հիվանդ երկարատև բուժվել է այլ ախտաբանությունների կապակցությամբ, մասնավորապես արգանդի միոմա, քրոնիկական սալպինգոօֆորիտ, ձվարանների բարորակ

ուռուցքներ, պրոկտիտ և պարապրոկտիտ, գրգռված աղու համախտանիշ, թուրք, քրոնիկական սպաստիկ կոլիտ, աղիների կպումնային անանցանելիություն, հեմոռագիկ ցիստիտ և այլն:

Անպտղությամբ ասոցացված խոր ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզի ուշացած ախտորոշման պատճառը 68(36,8%) հիվանդները նշել են բուժումը այլ հիվանդությունների կապակցությամբ, 25(13,5%) կանայք՝ կոնքային ցավերը և դաշտանի ժամանակ ցավերի սաստկացումը, հարակից օրգանների խանգարումները դիտարկել են որպես անցողիկ երևույթ և չեն դիմել բուժօգնության:

Ուշադրության է արժանի այն փաստը, որ 49 (26,4%) հետազոտվածների միակ զանգատը առաջնային անպտղությունն էր, որի կապակցությամբ կատարված հետազոտության ժամանակ է ախտորոշվել խոր ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզը:

Ուսումնասիրելով հիվանդների ներկայացրած զանգատները՝ կարելի է նշել, որ ախտանիշներն առավել դրսևորվում էին դաշտանի ժամանակ, որի մասին մասնավորապես նշում էին դիսմենորեա համապատասխանաբար հիվանդների 79,7%-ը, դիսպարեունիա՝ 28,5%-ը, դիսխեզիա՝ 26,7%-ը և դիսուրիա՝ 18,4%-ը:

Փաստորեն դաշտանի ժամանակ մեր կողմից հետազոտված հիվանդների ճնշող մեծամասնության մոտ (69,8%) նույնպես ուժեղանում էր «4 դիսերի համախտանիշը» (դիսմենորեա, դիսպարեունիա, դիսուրիա, դիսխեզիա):

Առաջնային անպտղություն էին նշել յուրաքանչյուր երկրորդ հիվանդ 102(55,14%, իսկ երկրորդային անպտղություն՝ 83(44,86%): Անպտղության տևողությունը կազմել է 2-16 տարի, 1-2 տարվա անպտղություն ունեին 15(8,1%), 2-5 տարվա անպտղություն՝ 34 (18,4%), 5-10 տարի՝ 72(38,9%), 10-15տարի՝ 54 (29,2%), 16 և ավելի տարի՝ 10 հիվանդ (5,4%): Միջին տևողությունը կազմել է (6±1,3 տարի):

Սակայն անգամ շատ մանրակրկիտ կլինիկաանամնեստիկ տվյալների վերլուծությունը թույլ է տալիս կասկածել, բայց ոչ միշտ է թույլ տալիս ախտորոշել էնդոմետրիոզային պրոցեսը և առավել ևս տարածվածությունը:

Մեռական և գուգակցված էնդոմետրիոզի ախտորոշման նպատակով մեր կողմից մշակվել է ալգորիթմ, որը ներառում է ընդհանուր կլինիկական, գինեկոլոգիական, լաբորատոր, հետազոտության ոչ ինվազիվ և ինվազիվ մեթոդներ:

Անամնեզի հավաքումից հետո օբյեկտիվ քննությունը սկսել ենք մարմնի զանգվածի ինդեքսի որոշումով: Գերքաշություն, այսինքն՝ ՄՁԻ> 26կգ/մ² հայտնաբերվեց 92(49,7%) հիվանդների մոտ:

Էնդոմետրիոզի տարածված ձևերի դեպքում հեշտոցային քննության ժամանակ արգանդի հավելումների պրոյեկցիայով շոշափվում էին պինդ, տարբեր չափերի ցավոտ ծավալային գոյացություններ՝ ֆիքսված շրջակա հյուսվածքների հետ, որոնք մեծամասնության մոտ ունեին 101 (54,76%) երկկողմանի բնույթ: 28-ի մոտ (15,1%) հայտնաբերվեց արգանդի մեծացում դաշտանային ցիկլի 2-րդ փուլում, 60-ի մոտ (32,7%)՝ ցավոտություն սրբոսկրաարգանդային կապանների շրջանում: Մյուս ախտանիշը դուզլայան տարածության օբլիտերացիան էր՝ արգանդի ֆիքսված ռետրոֆլեքսիայով:

Հայելիներով զննման ժամանակ միայն 21 (11,4%) հիվանդի մոտ հայտնաբերվել էին կապտագույն հանգույցներ հեշտոցի հետին կամարում:

Կոլպասկոպիան թույլ տվեց 15(8,1%) հիվանդի մոտ հայտնաբերել արգանդի պարանոցի էնդոմետրիոզը, առկա էր «թռչնի աչքեր» սիմպտոմը:

Տրանսվագինալ գերձայնային հետազոտության (ՏԳՁՀ) դեպքում ախտորոշման արդյունավետությունը կազմել է 88,2%, իսկ լապարասկոպիայի ժամանակ՝ 100%, սակայն ցածր է պերիտոնեալ էնդոմետրիոզի և հատկապես տարածվածության աստիճանի ախտորոշումը ՏԳՁՀ դեպքում:

Բոլոր հետազոտված կանայք ենթարկվել են հիստերասալպինգագրաֆիայի, 35(18,9%) հիվանդի մոտ հայտնաբերվել է փողերի տարբեր հատվածների անանցանելիություն, 52 (28,1%) հիվանդի մոտ՝ ադենոմիոզ:

Ինչ վերաբերում է հորմոնային հետազոտության արդյունքներին, ապա 17-OH պրոգեստերոնի բարձրացում հայտնաբերվել է 36,4% դեպքերում, 13,6% հիպերպրոլակտինեմիա և LH –ի բարձրացում 15,8% դեպքերում:

Այսպիսով, կոմպլեքսային հետազոտության արդյունքում 164 (89,2%) հիվանդների մոտ հայտնաբերվել են հարակից օրգանների բազմակի ու փոքր կոնքի բջջանքի ախտահարումներ, ամեն 4-րդ դեպքում՝ աղիների դիստալ հատվածի, 17% դեպքերում՝ միզարձակման համակարգի ախտահարումներ: Ռետրոցերվիկալ էնդոմետրիոզը սովորաբար մեր կողմից հետազոտված հիվանդների մոտ դրսևորված էր սրբոսկր-արգանդային կապանի, հեշտոցի հետին պատի, ուղիղ աղիքի առաջային պատի ինֆիլտրացիայով, իսկ ծանր դեպքերում նաև պարամետրիալ բջջանքի, մագիստրալ անոթների ու միզածորանների դիստալ հատվածների ներգրավմամբ:

Ռետրոցերվիկալ էնդոմետրիոզի ինֆիլտրատիվ ձևերի դեպքում խիստ կարևորվում է ախտաբանության խորությունը և հյուսվածաբա-

նորեն կարող է հաստատել հիվանդության առաջընթացող ակտիվ պրոցեսի առկայությունը:

Այսպիսով, ախտորոշման կարևորագույն միջոցներ են էնդոսկոպիկ մեթոդները, մասնավորապես լապարասկոպիան, հետագա օպերատիվ միջամտությամբ անհրաժեշտ ծավալով: Հիստերասկոպիան թույլ տվեց հայտնաբերել էնդոմետրիոիդային ուղիները, արգանդի պատերի կոպիտ ուրվագծերը՝ խորդուբորդությունների տեսքով: Արդյունքում 185 հիվանդների մոտ ախտորոշվել է խոր, ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզ՝ տարածվածության տարբեր աստիճաններով, զուգակցված անպտղության հետ:

Միայն լապարասկոպիական և հիստերասկոպիական մեր հետազոտությունների արդյունքների վերլուծությունը ցույց տվեց, որ խոր ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզի դեպքում պրոցեսի մեջ ամենից հաճախ ներգրավվում են հետին կամարը, սրբուկը-արգանդային կապանները (25-13.5%), ռեկտովագինալ տարածությունը (30-16.2%), ռեկտոսիգմոիդ, սիգմոիդային հատվածը 45(24.3%), ապենդիքսը 28(15.2%), ուղիղ աղին 18(9.3%), ավելի հազվադեպ մյուս օրգանները, բարակ աղին 18 (9.3%) և այլն:

Ծանր ձևերի դեպքում հայտնաբերվեց պարամետրիալ բջջանքի ինֆիլտրացիա՝ մագնիստալ անոթների և միզաձորանի դիստալ հատվածի ներգրավմամբ:

Խոր, ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզով տառապող հիվանդների հետազոտման ակտիվությամբ լապարասկոպիայի և հիստերասկոպիայի ներառմամբ, թույլ տվեց վերիֆիկացնել ախտորոշումը և 100% դեպքերում որոշել էկտոպիկ օջախների լոկալիզացիան:

Էնդոմետրիոզի վիրահատական բուժման ցուցումները հստակ սահմանված են, դրանք են՝ անպտղություն, երկարատև, անեմիզացիայի հանգեցնող արգանդային արյունահոսություններ, արտահայտված ցավային համախտանիշի բուժման անարդյունավետություն, էնդոմետրիոիդային 4 սմ-ը գերազանցող կիստաներ, սակայն էնդոմետրիոզի խոր ինֆիլտրատիվ ձևերի դեպքում վիրահատական բուժման ընտրությունն առայսօր մնում է վիճարկելի: Վիրահատական բուժման համար ցուցումներ են հանդիսացել ձվարանի էնդոմետրիոիդային կիստաների զուգակցումը հարակից օրգանների խոր ինֆիլտրատիվ ձևերի հետ (հաստ աղի), որոնք բացի անպտղությունից ուղեկցվել են քրոնիկական կոնքային ցավերով, հարակից օրգանների դիսֆունկցիան:

Խոր ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզի վիրահատական բուժման դեպքում մեր նպատակներն են.

- պրոցեսի տարածվածության հավաստի ու օբյեկտիվ գնահատում,
- էնդոմետրիոզի վաղ ախտորոշում, դրանով իսկ հետագա բարդությունների ու տարածման կանխարգելում,
- էնդոմետրիոզի կլինիկական նշանների վերացում/թեթևացում,
- հիվանդների կյանքի որակի բարձրացում,
- պտղաբերության վերականգնում:

Սակայն մենք հսկված ենք համալիր բուժումը սկսել լապարասկոպիական միջամտությունից, որը ոչ միայն մեզ թույլ է տվել իրականացնել ճշգրիտ ախտորոշում, այլ նաև անպտղությամբ տառապող հիվանդների մոտ խնայողական, անվտանգ և նպատակային միջամտություններ՝ ուղղված ախտաբանական օջախի հեռացմանը, պտղաբերության վերականգնմանը:

Վիրահատական բուժման են ենթարկվել հետազոտության տակ գտնվող բոլոր 185 հիվանդները: Վարման տակտիկայի համար կիրառվել է տարբերակված մոտեցում, որը կախված էր հիվանդների տարիքից, վերարտադրողական նպատակներից, հիվանդության կլինիկական դրսևորումների արտահայտվածությունից, պրոցեսի տեղակայումից և տարածման աստիճանից: Վիրահատական բուժման հիմնական դժվարությունը էնդոմետրիոզային օջախի առավելագույն հեռացումն է, ռեպրոդուկտիվ ֆունկցիան չիրականացրած երիտասարդ հիվանդների համար արդարացված է միջամտություն՝ օրգանապահպանողական, ռեկոնստրուկտիվ-պլաստիկ ծավալով:

Բուժական բարձր արդյունավետության ապահովման համար նշանակվել է հետվիրահատական շրջանում ադյուվանտ թերապիա: Վերարտադրողական տարիքի կանանց մոտ անգամ տարածված խոր ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզի դեպքում կատարվել են ռեկոնստրուկտիվ-պլաստիկ վիրահատություններ, և դիմել ենք ռադիկալ միջամտության՝ եզակի դեպքերում 7(3,8%) հիվանդի մոտ, հիստերեկտոմիա՝ արգանդի հավելումներով և սրբոսկրաարգանդային կապանի խոր էնդոմետրիոզային օջախների և ռեկտովագինալ միջնապատերի հատումով, երբ վիրահատական և դեղորայքային բուժման բոլոր հնարավորությունները սպառված էին: Որպես պարտադիր փուլ իրականացրել ենք ուրետերոլիզիս և ուղիղ աղու էնդոմետրիոզային ինֆիլտրացիայի հեռացում:

185 հիվանդներից ռեկոնստրուկտիվ և օրգանապահպանողական ծավալով վիրահատություններ կատարվել են 178(96,2%) հիվանդների էնդովիդեովիրահատական մեթոդով, որի ժամանակ 17(9,2%) կատարվել են միակողմանի ադնեքսեկտոմիա, միակողմանի/երկկողմանի ձվարանի կիստեկտոմիա 85(45,2%), 179(96,8%) դեպքերում՝

էնդոմետրիոիդ օջախի/օջախների հեռացում, փոքր կոնքի որովայնամզի և սրբոսկրարգանդային կապանի էնդոմետրիոիդային ինֆիլտրատների հեռացում:

Ձվարանների էնդոմետրիոզի ու անպտղության դեպքում «ոսկե ստանդարտը» ինչպես առաջավոր կլինիկաների, այնպես էլ մեզ համար եղել է լապարասկոպիան, քանի որ թույլ էր տալիս պահպանել ձվարանային ռեզերվը, ցուցաբերել առավելագույն խնայողական տակտիկա ձվարանային հյուսվածքի նկատմամբ և առավելագույն չափով հեռացնել էնդոմետրիոիդային օջախները:

Որպես կանոն մեր կողմից եղել է դժվարություն էնդոմետրիոիդային կիստաների պատիճահանման գործընթացում: Էնուկլեացիայի մեթոդով հնարավոր եղավ էնդոմետրիոիդային մեծ կիստաների դեպքում իրականացնել էնդոմետրիոիդային կիստաների կապսուլաների լիակատար հեռացում: Վիրահատական միջամտության համար դժվարություններ էին առաջացնում ոչ միայն կիստաների մեծ չափերը, այլև սահմանափակ շարժունությունը՝ պայմանավորված նաև արտահայտված կալոմնային պրոցեսով: Սակայն էնդոմետրիոիդային մեծ, անգամ գիգանտ կիստաների դեպքում մեզ հաջողվեց իրականացնել օրգանապահպանողական վիրահատություններ: Ձվարանների վրա կարեր դնելու պրակտիկա չենք օգտագործել:

Մեծ էնդոմետրիոիդ ուռուցքների դեպքում, ինչը սովորաբար ուղեկցվում էր կալոմնային պրոցեսով, ձվարանները քիչ շարժուն էին կամ անշարժ և հիշեցնում էին փող-ձվարանային ուռուցքները, դժվար էին կալոմների անջատումը, հատումն ու հեռացումը, ձվարանների ռեզեկցիայի իրականացումը: Հետագա դիտարկումները ցույց տվեցին, որ անգամ ձվարանի դրոնքի շրջանում թողած ձվարանային փոքր հյուսվածքի՝ 18-ից 5 դեպքում (27,7%) առկա է հղիություն: Ըստ ցուցումների՝ կատարել ենք սալպինգաօվարիոլիզիս, ադզեզիոլիզ, փոքր կոնքի որովայնամզի դիաթերմալկոագուլյացիա և դրենավորում:

Մեր կողմից ֆենեստրացիա (աբլացիա), այսինքն՝ միայն հայտնաբերված ախտաբանական օջախի հեռացում (դեստրուկցիա) է կատարվել, հեռացվել են միայն էնդոմետրիոիդային կիստաների կապսուլայի ներքին մակերեսի վրա գտնվող ախտաբանական օջախները, առանց կապսուլայի հեռացման՝ 8 դեպքում՝ ձվարանների վրա կրկնակի միջամտություններ և ձվարանային հյուսվածքի դեֆիցիտ:

Ադենոմիոզի II և III աստիճանի դիֆուզ ձևերի դեպքում իրականացրել ենք դեդորայքային բուժում, իսկ հանգուցային ձևերի դեպքում՝ հանգուցների հատում և հեռացում, որի դեպքում դժվարությունը էնդոմետրիոիդային հանգուցի հստակ սահմանների ու կապ-

սուլայի բացակայությունն էր, հյուսվածքների ռիզիկոությունը, բորբոքային պրոցեսի պերսիստենցիան:

Ռետրոցերվիկալ էնդոմետրիոզը, որը մեր կողմից հայտնաբերվեց սրբոսկրարգանդային կապանի, հեշտոցի հետին պատի, ուղիղ աղիքի առաջնային պատի, իսկ ծանր ձևերի դեպքում պարամետրիալ բջջանքի ինֆիլտրացիայով՝ մագիստրալ անոթների և միզաձորանի դիստալ հատվածի ախտահարումով: Վիրահատության ծավալը ներառել է արգանդի հետին պատի և հեշտոցի հետին կամարի ռեզեկցիա, ռեկտովագինալ բջջանքի էնդոմետրիոիդային ինֆիլտրատների հեռացում, հեմոստազի նվազագույն կոագուլյացիայով, միզաձորանի, մագիստրալ անոթների և ուղիղ աղու պատի պաշտպանությամբ: Պերիտոնիզացիան կատարել ենք ուղիղ աղիքը ծածկող որովայնամզի շարժուն մասը կարելով արգանդի հետին մակերեսի որովայնամզի հետ: Իրականացրել ենք էնդոմետրիոզի հասանելի բոլոր օջախների դեստրուկցիա՝ օգտագործելով դիաթերմալ կոագուլյացիա: Պարտադիր փուլեր են հանդիսացել ուրետերոլիզիսը, արգանդի մոբիլիզացիան, ուղիղ աղիքի էնդոմետրիոիդային ինֆիլտրացիայի հեռացումը:

Ռետրոցերվիկալ ինֆիլտրատի՝ ուղիղ աղիք-սիզմայաձև աղու առաջային պատից էնդոմետրիոմաների հեռացումը կատարվել է «shaving-թրաշելու/տաշելու» մեթոդով, էնդոմետրիոիդային օջախների ամբողջական հեռացումով:

2 դեպքում արձանագրվել է ինտրավիրահատական բարդություն, ինչը դրսևորվել է ուղիղ աղու դեստրուկցիայով, իրականացրել ենք աղու ամբողջականության վերականգնում լայնակի վիկրիլային կարով: Ամբողջականությունը ստուգվել է օդ փչելու միջոցով:

Միաժամանակ կատարվել են հիստերասկոպիա և բոլոր հիվանդների փողերի քրոմոհիդրատուրացիա:

Հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ, համաձայն В.И.Кулаков-ի և համահեղինակների [1], դեստրուկցիա առաջացնող բոլոր էներգիաները (էլեկտրո-, կրիո-, լազերային-, արգոնային ճառագայթ) ունեն միատեսակ արդյունավետություն, մեր կողմից հայտնաբերված էնդոմետրիոիդային բոլոր օջախները ենթարկվել են դեստրուկցիայի՝ օգտագործելով էլեկտրադեստրուկցիան:

Որպես կանոն օրգանապահպանողական վիրահատական միջամտության ենք ենթարկել ադենոմիոզի III և IV աստիճանի դիֆուզ, հանգուցավոր կամ խառը ձևերով անպտղությամբ տառապող կանանց, քանի որ այդ ախտաբանությունն ուղեկցվում է արտահայտված կլինիկական դրսևորումներով (ալգոմենորեա, արյունահոսություն, անեմիա):

Միոմէկտոմիայի համեմատությամբ էնդոմետրիոզի հանգույցների հեռացումն ուղեկցվում էր որոշակի դժվարություններով, քանի որ էնդոմետրիոիդային հանգույցները չունեին հստակ սահմաններ, պերսիստենցվող բորբոքային պրոցեսի հետևանքով առկա էր կապսուլաների և հյուսվածքների ռիզիկոզություն:

Էնդոմետրիոզի տարածված ձևերը՝ ադինների ու միզարտադրման համակարգի ներգրավումով, ուղեկցվում էին փոքր կոնքի և որովայնի խոռոչի կպումնային ինֆիլտրատիվ պրոցեսով, որը ստեղծում էր տեխնիկական դժվարություններ և տրամադրող ֆոն ինտրա- և հետվիրահատական բարդությունների առաջացման համար:

Ադինների վրա միջամտության ծավալը կախված էր պրոցեսի տարածվածությունից: Գենիտալ էնդոմետրիոզի զուգակցված ձևերի դեպքում հեռացրել ենք ուղիղ աղու շճային և մկանային շերտը՝ առանց բացելու աղու լուսանցքը:

Մեռական էնդոմետրիոզի հաստ ադինքի ախտահարման զուգակցման դեպքում հիվանդների մեծամասնության մոտ (70%) ինֆիլտրատը, որն ախտահարել էր շճային ու մկանային շերտերը, մեր կողմից հատվել է՝ առանց բացելու աղու լուսանցքը: Ամենից հաճախ կատարել ենք աղու պատի սեպաձև ռեզեկցիա, պատի 2/3 կամ 3/4 ռեզեկցիա, անաստամոզի 2/3 կամ 3/4 ձևավորմամբ: Աղու լրիվ օբլիտերացիայի դեպքում կատարել ենք ուղիղ աղու ստենոզացված հատվածի առաջային ռեզեկցիա: Աղու վրա վերքի կամ անաստամոզի կարերի լավացման լավագույն պայմաններ ստեղծելու համար դրանք ամրացրել ենք հետին պատով հեշտոցային խողովակին, որի համար ուղիղ աղու որովայնամիզը կարերից /անաստամոզից բարձր ամրացրել ենք հեշտոցի հետին պատին կուլտիայից ցածր, որի դեպքում հեշտոցը մնում է բաց:

12(6,5%) պացիենտների մոտ էնդոմետրիոիդային պրոցեսի մեջ ներգրավված էր միզարտադրման համակարգը, որի կապակցությամբ կատարվել են էնդոմետրիոիդային հետերոտոպիայի հատում ու հեռացում առողջ հյուսվածքների մակարդակով, լրացուցիչ կատարվել է միզաձորանի (4 դեպք) և միզապարկի առաջային պատի ռեզեկցիա (1 դեպք): Մեկ պացիենտի մոտ աջ միզաձորանի և միզապարկի էնդոմետրիոիդային ախտահարման դեպքում կատարվել է միզապարկի ռեզեկցիա ցիստոուրետերոնեոանաստամոզով:

Ինտրաօպերացիոն բարդություններ նկատվեցին 7(3,8%) պացիենտների մոտ էնդոմետրիոզի ռետրոցերվիկալ, տարածված և հարակից օրգանների ներգրավված ձևերի դեպքում: 4 դեպքում նկատվեց արյունահոսություն ռետրովագինալ էնդոմետրիոիդային ինֆիլտրատի միջնապատի հատման դեպքում, 3 հիվանդի մոտ ինտրաօպերացիոն

արյունահոսությունը պայմանավորված էր վիրահատական մեծ ծավալով և արտահայտված սպիական կպումնային պրոցեսով: Այլ բարդություններ չեն արձանագրվել:

Օրգանապահպանողական վիրահատությունների կատարումն ուղեկցվում է տեխնիկական դժվարություններով, որի դեպքում հնարավոր են ինտրաօպերացիոն բարդություններ, իսկ հետագայում՝ ռեցիդիվների առաջացում, ինչը պայմանավորված է ոչ թե վիրահատական միջամտության անկատարությամբ, այլ ավելի շատ հիվանդության առաջընթացով, որը պահանջում էր հետվիրահատական ադյուվանտային հորմոնային բուժում:

Այսպիսով, լապարասկոպիան ընտրության մեթոդ է անպտղությամբ գուգակցված խոր ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզի լոկալիզացիայի, տարածվածության աստիճանի ճշգրիտ ախտորոշման համար, ինչը թույլ է տալիս իրականացնել ադեկվատ միջամտություններ, ինչպես նաև գնահատել անպտղության բուժման/հաղթահարման հնարավորությունները և ընտրել վարման ադեկվատ տակտիկա:

Եզրակացություն

1. Չնայած էնդոմետրիոզի ախտորոշման և բուժման առաջընթացին՝ ներկայումս խոր ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզով տառապող հիվանդների ախտորոշումն ու բուժումը շարունակում են հարուցել դժվարություններ:

2. Անամնեզի և կլինիկալաբորատոր, անգամ սոնոգրաֆիական հետազոտությունների արդյունքների մանրակրկիտ վերլուծությունը թույլ է տալիս մինչև 70% դեպքերում կասկածել էնդոմետրիոզի մասին, բայց ոչ ախտորոշել էնդոմետրիոզի տարածվածությունն ու լոկալիզացիան: Բացի այդ, ներկայումս խոր ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզի 20-30% դեպքերն ընթանում են առանց այդ ախտաբանության բնորոշ դրսևորումների և անգամ թույլ չեն տալիս կասկածել ախտաբանության մասին:

3. Ինչ վերաբերում է բուժմանը, ապա բացի էնդոմետրիոզի օջախների վերացումից կա մեկ այլ դժվարություն, այն է՝ ապահովել ռեցիդիվների բացակայությունն ու վերականգնել մանկածնման ֆունկցիան:

4. Լապարասկոպիան ընտրության մեթոդ է անպտղությամբ գուգակցված խոր ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզի լոկալիզացիայի, տարածվածության աստիճանի ճշգրիտ ախտորոշման համար, որը թույլ է տալիս ոչ միայն հայտնաբերել էնդոմետրիոզի օջախներին, իմպլանտներին առկայությունը, այլ նաև որոշել տարածվածության աստի-

ճանր, հիվանդության փուլը, իրականացնել նպատակային միջամտություն՝ ամբողջությամբ հեռացնելով էնդոմետրիոիդային օջախներն ու իմպլանտները:

5. Բուժման օպտիմալ տարբերակը երիտասարդ, մանկածնման ֆունկցիան չիրականացրած հիվանդների մոտ լապարասկոպիական մուտքով օրգանապահպանողական վիրահատությունների իրականացումն է, որը թույլ է տալիս հեռացնել էնդոմետրիոիդային օջախները, իսկ անհրաժեշտության դեպքում իրականացնել ռեկոնստրուկտիվ-պլաստիկ վիրահատություններ:

Ընդունված է 26.06.23

Современные проблемы диагностики и лечения глубокого инфильтративного эндометриоза

А.А.Драмбян

Несмотря на успехи в диагностике и лечении эндометриоза, диагностика и лечение пациентов с глубоким инфильтративным эндометриозом продолжают оставаться одной из проблем современной гинекологии. Трудности в ведении пациентов с глубоким инфильтративным эндометриозом связаны с классификацией, клинической картиной (часто с атипическим течением), широкой вариабельностью тяжести заболевания. Следовательно, тактика ведения в основном зависит от правильного диагноза, возраста пациентки, типа и стадии заболевания, характера симптомов, репродуктивных целей, а также рисков, побочных эффектов и экономической эффективности лечения. Путем тщательного анализа анамнеза, клинических и лабораторных тестов, сонографии, можно заподозрить наличие эндометриоза в 70 % случаев, но не диагностировать распространенность и локализацию эндометриоза. Кроме того, в настоящее время 20-30% случаев глубокого инфильтративного эндометриоза проходят без типичных проявлений патологии, не позволяя даже заподозрить патологию. Что касается лечения, помимо устранения очагов эндометриоза возникает необходимость избавления от рецидивов и восстановления репродуктивной функции.

В статье представлены проблемы диагностики и лечения пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом и бесплодием в связи с атипичным течением патологии, распространенностью процесса, локализацией и длительностью заболевания. В статье описана тактика полного удаления эндометриоидных очагов/имплантов у женщин репродуктивного возраста, тактика реконструктивно-пластических вмешательств и технические сложности этих вмешательств. Также приводится обоснование необходимости воздержания от радикальных вмешательств в случае глубоких инфильтративных очагов в соседних органах.

Current Challenges in the Diagnosis and Treatment of Deep Infiltrative Endometriosis

A. A. Drampyan

Despite the advances in the diagnosis and treatment of endometriosis, the management of patients with deep infiltrative endometriosis is still challenging. Challenges in the management of patients with deep infiltrative endometriosis depend on classification, clinical symptoms (often with an atypical course), and strong variability in the severity of the disease. Therefore, the management mainly depends on the precise diagnosis, the patient's age, duration of the pathology, clinical manifestation of the disease, the reproductive wishes, as well as the risks, adverse effects, and the cost-effectiveness of the treatment. A thorough analysis of anamnesis, laboratory tests, and ultrasound examinations can suggest endometriosis in up to 70% of cases, but not to diagnose the spread and localization of endometriosis. In addition, currently 20-30% of cases of deep infiltrative endometriosis don't have typical manifestations of the pathology, do not even allow to suspect pathology. When it comes to treatment, in addition of removing endometriosis, there is another difficulty: preventing of recurrences and restoring the reproductive function.

In this article we present the challenges in diagnosis and treatment of patients with deep infiltrative endometriosis and infertility due to the atypical course of the pathology, the advance stages of the diseases, the localization, and the long duration of the process. The article describes the methods of complete removal of endometriosis/implants performed in women of reproductive age, the tactics of reconstructive-plastic interventions, the technical difficulties of these interventions, as well as the avoidance of radical intervention in deep endometriosis. It has been established that the goal of laparoscopic surgery for deep infiltrative endometriosis significantly depends on the nature of the pathology, the extent, depth, involvement of the surrounding organs, and the qualification of the endoscopist.

The aim of this study was to evaluate the difficulties of diagnosis and treatment of patients with deep infiltrative endometriosis and infertility in current terms.

Գրականություն

1. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О. А. Оперативная гинекология — хирургические энергии. М., 2016.
2. Щукина Н.А., Буянова С.Н. Современный взгляд на диагностику и лечение эндометриоза. РМЖ, 2014, 14, с. 1002.
3. ACOG Updates Guideline on diagnosis and treatment of endometriosis. Am Fam Phys., 2011, (Jan 1; 83), 84-95.
4. Adamson GD., Kennedy SH., Hummelshoj L. Creating solutions in endometriosis: global collaboration through the World Endometriosis Research Foundation. J Endometriosis, 2010, 2:3-6.
5. Bedaiwy K. Future of endometriosis medical therapy. Fertil and Steril, 2017, N1P.21-27.
6. «Endometriosis should be viewed as a chronic disease that requires a life-long management plan with the goal of maximizing the use of medical treatment and avoiding repeated surgical procedures». Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine, 2014.

7. *Guidice L. C.* Clinical practice. Endometriosis. N Eng J Med., 2010 Jun 24, 362.
8. *Guo S.-W.* Recurrence of endometriosis and its control. Hum. Reprod. Update, 2009, v. 15(4), pp. 441–461.
9. National Institute for Clinical Excellence (NICE) guideline 11: Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems, Clinical Guideline. RCOG press, London, 2013.
10. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertil Steril, 2012, 98:302.
11. Role of medical therapy in the management of deep rectovaginal endometriosis. Milan, Italy, Fertil.Steril. Pub med., 29202962, 2017.
12. *Schweppe K. P. et al.* Endometriosis pathogenesis, diagnosis and therapeutic options for clinical and ambulatory care. J ReproduktionsmedEndocrin, 2013, 10, 102-119.
13. Treatments of Endometriosis. Conditions Endometriosis. WERF, Published 7th, 2017, p. 32.
14. *Vercellini P. et al.* Endometriosis: current and future medical therapies. Best. Pract. Res. Clin. Obst. Gyn., 2008, v. 22(2), pp. 275–306.

ՀՏԴ 616.12-007.2

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.3-112

Սրտի բնածին արատների մասնաբաժինը պերինատալ կորուստների իրավիճակային վերլուծության մեջ

Ս.Հ. Աբրահամյան¹, Գ.Կ. Ղարոյան^{1,2}

Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան

¹մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի թիվ 2 ամբիոն

0078, ք. Երևան, Մարգարյան փ., 6/2

² ախտաբանական անատոմիայի և կլինիկական մորֆոլոգիայի ամբիոն

0025, ք. Երևան, Կորյունի փ., 2

Բանալի բառեր. սրտի բնածին արատ, պերինատալ կորուստ, ոչ գենետիկ ռիսկի գործոններ, վնասակար սովորություններ

Ներածություն

Ամբողջ աշխարհում բնածին արատները մինչև 18 տարեկան տարիքային խմբում լուրջ առողջապահական խնդիր են, ընդ որում արատների համամասնության մեջ մեծ տեղ են զբաղեցնում սրտի բնածին արատները (1000 նորածիններից 9-10-ը՝ 0,9-1%), [6,8]:

Ըստ առողջապահության տեղեկատվական վերլուծության ազգային կենտրոնի տվյալների՝ 2020թ.-ին ծնունդների ընդհանուր թիվը կազմել է 36570, որից կենդանածին են 36601-ը, մեռելածին՝ 473-ը: Պերինատալ մահացության ցուցանիշը կազմել է 15,2%: Ըստ պաշտոնական հաշվետվությունների՝ զարգացման բնածին շեղումների ցուցանիշը վերջին տարիներին դրսևորել է աճի միտում (2000թ.՝ 15,5%, 2005թ.՝ 13,4%, 2010թ.՝ 12,9%, 2015թ.՝ 16,0%, 2019թ.՝ 16,6%, 2020թ.՝ 18,2%), [1]:

Սրտի բնածին արատներով պայմանավորված մահացությունը ներառված է պերինատալ կորուստ հասկացության մեջ: Համաձայն ԱՀԿ-ի սահմանման՝ պերինատալ կորուստը հավաքական հասկացություն է, որի մեջ ամփոփվում են պտղի բոլոր կորուստները, ներառյալ արտարգանդային հղիությունը, հղիության կրելախախտը, որը դրսևորվում է ինքնաբեր վիժումներով, վաղածնությամբ, պտղի անտենատալ մահը, չզարգացող հղիությունը, ինտրանատալ մահը, կյանքի

հետ անհամատեղելի զարգացման արատները, նորածնի մահը մինչև կյանքի 28-րդ օրը ներառյալ [2]:

Հայաստանում պերինատալ, նորածնային և մանկական մահացության կառուցվածքում բնածին արատներն ու ժառանգական հիվանդությունները գրավում են երկրորդ տեղը [1]:

Ինչ վերաբերում է արատների ռիսկի գործոններին, ապա ներկայիս կոնսենսուսի համաձայն՝ մեծ դեր ունեն ինչպես գենետիկական, այնպես էլ շրջակա միջավայրի և մայրական բազմաթիվ գործոնները [4]: Մասնագիտական գրականության վերլուծության տվյալներով արատների միայն 15%-ն է պայմանավորված գենետիկական գործոններով: Չնայած ստեղծված են սրտի բնածին արատների գենետիկական ալգորիթմներ, ոչ գենետիկ ռիսկի գործոնների ուսումնասիրումը դեռևս հրամայական է, քանի որ դրանց կանխարգելումն ավելի հեշտ է [9]: Ոչ գենետիկական գործոնների և բնածին արատների միջև կապի հստակ պարզաբանման համար կարևորվում են պարբերաբար հրապարակվող ակնարկները և մետա-անալիզները, որոնք հնարավորություն են տալիս ամբողջական պատկերացում կազմելու [3]: Մեր աշխատանքը դրան միտված քայլ է:

Համաշխարհային մասնագիտական գրականության վերլուծության տվյալներով հայտնաբերված են տարբեր ուժեղ կոռելյացիաներ բազմաթիվ ոչ գենետիկ գործոնների և բնածին արատների միջև, որոնցից առավել կարևորվում են շրջակա միջավայրի աղտոտվածությունը, մոր գենիտալ և էքստրագենիտալ ախտաբանությունների առկայությունը, ծխախոտի օգտագործումը(այդ թվում՝ պասիվ ծխողներ), դեղորայքի օգտագործումը, մոր տարիքը, հղիությունների թիվը, մարմնի զանգվածի ինդեքսը և այլն [5, 7]:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտությունը ռետրոսպեկտիվ է, ուսումնասիրվել են սրտի բնածին արատներով պայմանավորված մեռելածնության 30 բժշկական պատմագրեր (պատահական ընտրության մեթոդով), ուսումնասիրության են ենթարկվել նաև նույն դեպքերի պաթանատոմիական հետազոտության փաստաթղթերը:

Պատմագրերի ուսումնասիրության ալգորիթմը ներառում է հղիների տարիքային կազմի ուսումնասիրությունը, գեստացիոն տարիքը, մարմնի զանգվածի ինդեքսը, վնասակար սովորությունների առկայությունը, գենիտալ և էքստրագենիտալ ախտաբանությունների առկայությունը, մանկաբարձագինեկոլոգիական անամնեզը, ծնողների կրթական մակարդակը, կատարված կլինիկալաբորատոր հետազո-

տությունների մեջ առկա շեղումները, հղիության ընթացքում կանանց կոնսուլտացիայում ժամանակին(մինչև 12 շաբաթ) դիսպանսեր հաշվառման ընդգրկվածությունը, սրտի արատների տեսակներն ու դրանց զուգակցումները:

Ուսումնասիրված կանանց ընդհանուր տվյալներ

- Վնասակար սովորություններից մեկի մոտ նշվել է ակտիվ ծխախոտամոլություն, մնացած բոլոր հղիներն ակտիվ ծխող չէին, բայց նշել են ընտանիքում ծխողների առկայության մասին:
- Կանանց մեծ մասը՝ 28-ը, ունեին գրանցված ամուսնություններ, 2-ը միայնակ մայրեր էին:
- Հետազոտվածներից միայն երկուսն էին, որ ունեին բարձրագույն կրթություն, չորսը՝ միջին մասնագիտական կրթություն, մնացած քսանչորսը դպրոցական կրթությամբ էին:

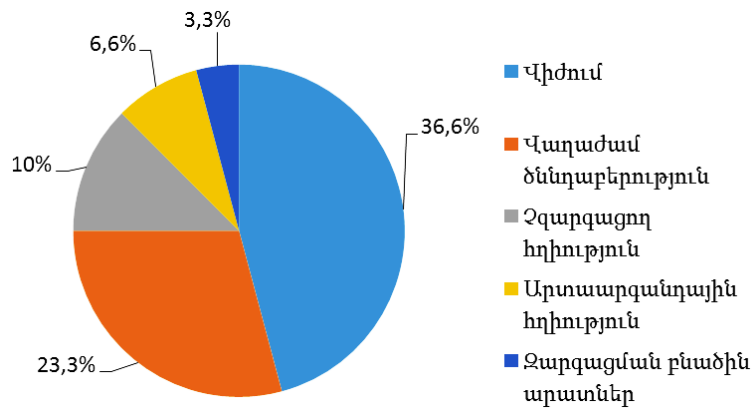
Ուսումնասիրված կանանց անձնագրային տվյալներ

- Ուսումնասիրության ենթարկված կանանց մեծ մասը՝ 73,3%-ը (22) պատկանում էին 18-30 տարիքային խմբին, 23,4%-ը (7)՝ 30-ից բարձր, 3,3%-ը (1)՝ 40-ից բարձր:
- Ըստ բնակության վայրի՝ կանանց մեծ մասը՝ 60% (18), գյուղաբնակներ էին, մնացած 40%-ը (12)՝ քաղաքաբնակներ:

Ուսումնասիրված կանանց սոմատիկ և մանկաբարձական տվյալներ

- Հղիների կյանքի անամնեզի տվյալների վերլուծությունը ցույց տվեց, որ առկա է շատ բարձր ինֆեկցիոն ինդեքս: Մեծամասնությունը՝ 28-ը, վարակվել էին ջրծաղիկով, 3-ը՝ կարմրուկով, 5-ը՝ քութեշով: Վարակվածությունը բոլորի մոտ զարգացել է մանկական տարիքում:
- Ուղեկցող քրոնիկ հիվանդություններից 36,6%-ի (11) մոտ առկա էր 2-րդ տիպի շաքարային դիաբետ, 13,3%-ի (4) մոտ՝ ստորին վերջույթների վարիկոզ հիվանդություն, 10%-ի (3) մոտ՝ հղիության հիպերտենզիվ խանգարում(թեթև և միջին աստիճանի):
- Անամնեզում կանանցից 6,6%-ը (2) նշել է Աշերմանի համախտանիշի (ներարգանդային սինեխիաներ) առկայություն, 16,6%-ը (5)՝ էնդոմետրիոզի առկայություն, 3,3%-ը (1)՝ արգանդի միոմայի առկայություն:
- Մարմնի նորմալ զանգվածի ինդեքս ունեցել են հետազոտված կանանցից 73,7%-ը (22), մնացած 26,3%-ի (8) մոտ հայտնաբերվել է գերքաշություն, ընդ որում 6%-ի (2) մոտ՝ չորրորդ աստիճանի ճարպակալում:

- Հետազոտված կանանցից երկուսն առաջնածին էին, յոթը՝ կրկնածին, քսանմեկը՝ բազմածին: Ընդ որում 80%-ի (24) մոտ անամնեզում առկա էին պերինատալ կորուստներ (ինքնաբեր վիժում՝ 36,6% (11), վաղաժամ ծննդաբերություն՝ 23,3% (7), չգարգացող հղիություն՝ 10% (3), արտաարգանդային հղիություն՝ 6,6% (2), բնածին արատ՝ 3,3% (1), (նկար 1):
- Ուսումնասիրված կանանց մոտ, ըստ գեստացիոն ժամկետների, մահերի գերակշռող մասը՝ 80%, բաժին է ընկնում մինչև 20 շաբաթական ժամկետին, 30-34 շաբաթական ժամկետին՝ 13,4%, իսկ 35 շաբաթականից բարձրը՝ միայն 6,6%:



Նկար. Պերինատալ կորուստների կառուցվածքը հետազոտված կանանց մոտ

Կատարված *կլինիկալաբորատոր և գործիքային հետազոտությունների տվյալներ*

- Դոպլերամետրիկ արդյունքների վերլուծությամբ արյան նորմալ հոսք ունեին հետազոտված պտուղների միայն 23-ը (76,7%), մնացած 7-ի (23,3%) մոտ հայտնաբերվել են մայր-պտուղ-արգանդ արյան հոսքի զանազան խանգարումներ (արգանդային զարկերակների, պորտալարի զարկերակի ռեզիստենտականություն):
- Բնածին արատների մեծ մասը (հաստատված ՈԻՁՀ-ով)՝ 93,3% (28), իզոլացված սրտային էին, երկու դեպքում զուգակցված էին այլ արատների հետ (մեկի դեպքում՝ սինդակտիլիա, մյուսի դեպքում՝ կարծր քիմքի ճեղքվածք):
- Իզոլացված սրտային արատներից 30%-ը (9) մագիստրալ անոթների տրանսպոզիցիա է, 16,7%-ի (5) մոտ՝ ձախ փորոքի հիպոպլազիա, 16,7%-ի (5)՝ միջփորոքային միջնապատի

արատ, 13,3 %-ի (4)՝ աորտայի ստենոզ, 13,3 %-ի (4)՝ ձախ փորոքի ֆիբրոէլաստոզ, 6,7%-ի (2)՝ ընդհանուր ատրիո-վենտրիկուլյար անցք, 3,3 %-ի մոտ (1) սրտի բնածին արատի խառը ձև է՝ ձախ փորոքի ֆիբրոէլաստոզ, աորտալ փականի ատրեզիա, աորտայի աղեղի հիպոպլազիա, երկփեղկ փականի ստենոզ:

- Պտղի քաշը 40%-ի մոտ 500-1000 գրամ է, 60%-ի մոտ՝ 1000-1500 գրամ:
- Բոլոր հղիությունները միապտուղ էին, սեռը՝ 17-ը իգական, 13-ը՝ արական:
- Արյան ընդհանուր և կենսաքիմիական հետազոտության տվյալները մեծ մասի մոտ համապատասխանում էին նորմալ արժեքներին, միայն վեցի մոտ առկա էր միկրոցիտար անեմիա, երեքի մոտ՝ հիպոալբումինեմիա, երկուսի մոտ՝ թեթև լեյկոցիտոզ:
- Հեշտոցային քսուկի մանրէաբանական հետազոտությամբ ամեն հինգերորդ հետազոտվողի մոտ (20%) հայտնաբերվել են *Candida albicans* և *Gardnerella vaginalis*.
- TORCH ինֆեկցիաներից երկուսի մոտ հայտնաբերվել է ցիտոմեգալովիրուսային վարակ:
- Հետազոտվածներից մեկի մոտ հոմոցիստեինի մակարդակը երկու անգամ գերազանցել է ընդունված նորմալ արժեքը:

Ուսումնասիրված պաթանատոմիական հետազոտության տվյալներ

Հետազոտված բոլոր դեպքերը ենթարկվել են պաթանատոմիական հետազոտության, ուսումնասիրվել են հղիության արգասիքները՝ պլացենտան, պորտալարը և պտուղը, օգտագործելով դիահերձումը, մորֆոլոգիական և հյուսվածաբանական հետազոտությունները:

Բոլոր դեպքերում արատների վերջնական եզրակացությունը հաստատել է ՈԻՀՀ-ով հայտնաբերված ձևերը (ներառյալ սինդակտիլիան և կարծր քիմքի ճեղքվածքը), բացի այդ բոլոր դեպքերում դիտվել են ընկերքի ու պտղի ներքին օրգանների խիստ արտահայտված դիստրոֆիկ փոփոխություններ: Բացի վերը նշված արատներից, 43,2% դեպքերում հայտնաբերվել են նաև այլ մորֆոլոգիական փոփոխություններ. հինգի մոտ դիտվել է հիպօքսիկ ֆետոպաթիա, երկուսի մոտ՝ գլխուղեղի ներփորոքային արյունազեղումներ, վեցի մոտ՝ քրոնիկ ֆետոպլացենտար անբավարարության նշաններ (աղյուսակ):

Աղյուսակ

Ախտաբանաանատոմիական հետազոտության արդյունքները	Հետազոտության ծավալը	
	Բացարձակ թիվը	%
Չարգացման բնածին արատներ	30	100
Քրոնիկ ֆետոպլացենտար անբավարարություն	6	20,0
Գլխուղեղի ներփորոքային արյունազեղումներ	2	6,6
Հիպօքսիկ ֆետոպաթիա	5	16,6

Արդյունքները և քննարկումը

Չնայած զարգացման արատների բազմազանությանը՝ մեր ուսումնասիրության արդյունքում առանձնացվել են սրտի զարգացման արատների հաճախ հանդիպող տեսակները, որի մեջ մեծ տոկոս էին կազմում մագիստրալ անոթների տրանսպոզիցիան(30%) և ձախ փորոքի ախտաբանությունները (30%): Ընդ որում 93% դեպքերում սրտի արատներն իզոլացված էին:

Ուշագրավ է նաև այն փաստը, որ կանանց 70%-ը բազմածին են, որոնց 80%-ի անամնեզում նշվել է պերինատալ կորստի որևէ ձև: Կարելի է ենթադրել, որ հղիության ժամանակ հաստատված սրտի արատը ռիսկի գործոնների շարունակական ազդեցության հետևանք է: Կարելի է ենթադրել նաև, որ առկա է պտղի ներարգանդային մահվան մայրական պատճառների օբյեկտիվ գնահատման և ինտերգեներատիվ ժամանակահատվածում հետազոտության բացակայություն:

Մեր ուսումնասիրության արդյունքում ստացված տվյալները համապատասխանում էին համաշխարհային մասնագիտական գրականության տվյալներին, մասնավորապես պերինատալ կորուստները (մեր դեպքում՝ պայմանավորված զարգացման արատով) առավել հաճախ ախտորոշվել են հղիության երկրորդ եռամսյակում, անամնեզում պերինատալ կորուստները հիմնականում դրսևորվել են ինքնաբեր վիժումների ձևով, սրտի զարգացման արատները զուգակցվել են դոպլերամետրիկ պարամետրերի շեղումների հետ: Որպես հետաքրքրական տարբերություն կարելի է նշել հետազոտված կանանց մոտ վնասակար սովորությունների խիստ ցածր տոկոսը:

Ընդունված է 30.06.23

Доля врожденных пороков сердца в ситуационном анализе перинатальных потерь

С.О. Абрамян, Г.К. Гардян

Перинатальные потери являются одной из самых болезненных и сложных проблем репродуктивной медицины, поскольку их этиология часто остается неизвестной, а доказательных стратегий диагностики и лечения мало. Клинически подтвержденная потеря беременности (документированная при УЗИ или патологоанатомическом исследовании) встречается в 15-25% случаев. Изучение структуры перинатальных потерь является важной медико-демографической проблемой и в то же время выражает качество оказания акушерской и неонатальной помощи.

Proportion of Congenital Heart Defects in a Situational Analysis of Perinatal Losses

S. H. Abrahamyan, G. K. Ghardyan

Perinatal losses are one of the complicated and sensitive issues in reproductive medicine, as their etiology often remains unknown and evidence-based strategies for diagnosis and treatment are few. Clinically confirmed pregnancy loss (documented by ultrasound or pathological examination) occurs in 15-25% of pregnancies. The study of the structure of perinatal losses is an important medico-demographic problem and at the same time expresses the quality of obstetric and neonatal care.

Գրականություն

1. ՀՀ ԱՆ առողջապահության տեղեկատվական վերլուծական ազգային կենտրոն, Վիճակագրական տարեգիրք, Երևան, 2021, էջ 198:
2. Bricker L., Farquharson R. G. Types of pregnancy loss in recurrent miscarriage. Implication for research and clinical practice. *Hum Reprod.*, 2020, 17:1345.
3. Drury NE., Stoll VM., Bond CJ., Patel AJ., Hutchinson S., Clift PF. Research priorities in single-ventricle heart conditions: a United Kingdom national study. *Cardiol Young*, 2019, 29:303–9. doi: 10.1017/S104795111800224X.
4. Feng Y., Yu D., Yang L., Da M., Wang Z., Lin Y., Ni B., Wang S., MoX. *Ital J*, Maternal lifestyle factors in pregnancy and congenital heart defects in offspring: review of the current evidence. *Pediatr.*, 2014 Nov 11, 40:85. doi: 10.1186/s13052-014-0085-3.
5. Miller A., Riehle-Colarusso T., Siffel C., Frias JL., Correa A. Maternal age and prevalence of isolated congenital heart defects in an urban area of the United States. *Am J Med Genet A*, 2011, 155A:2137–45.
6. Smitha R., Karat SC., Narayanappa D., Krishnamurthy B., Prasanth SN., Ramachandra B. et al. Prevalence of congenital heart diseases in Mysore. *Indian J Hum Genet.*, 2006, 12:11–6.
7. Sullivan PM., Dervan LA., Reiger S., Buddhe S., Schwartz SM. J Risk of congenital heart defects in the offspring of smoking mothers: a population-based study. *Pediatr.*, 2015 Apr, 166(4):978-984.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.11.042. Epub 2015 Jan 9.
8. Tennant PW., Pearce MS., Bythell M., Rankin J. 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study. *Lancet*, 2020, 375:649–656.
9. Videbæk J., Laursen HB., Olsen M., Højsten DE., Johnsen SP. Long-term nationwide follow-up study of simple congenital heart disease diagnosed in otherwise healthy children. *Circulation*, 2016, 133:474–483.

ՀՏԴ 616-007.2+616.379-008.64
DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.3-119

Կարգավորվող երկրորդ տիպի դիաբետիկ պացիենտների մոտ մասնակի շաքժական պրոթեզներով կոզնիտիվ ֆունկցիաների և ուղեղի ակտիվության բարելավումը

Լ.Ռ.Սադաթեյան, Ա.Ռ.Վարդանյան, Մ.Հ.Երանյան

*Երևանի Մ.Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան,
օրթոպեդիկ ստոմատոլոգիայի ամբիոն
0025, Երևան, Կոռյունի փ., 2*

Բանալի բառեր. շաքարային դիաբետ, մասնակի անատամություն, մասնակի շաքժական պրոթեզ, ուղեղի ակտիվություն, կոզնիտիվ ֆունկցիաներ

Ներածություն

Ծերունական հասակում հաճախ ատամների մասնակի կորուստն անցնում է լրիվ ադենտիայի [1]:

Ատամների կորուստն ազդում է ոչ միայն էսթետիկայի, այլ նաև ծամողական ֆունկցիայի և ծամողական էֆեկտիվության վրա: Ծամողական ֆունկցիայի խախտումն ազդում է ընդհանուր առողջական վիճակի և կյանքի որակի վրա [11,12]: Բացի դրանից, առաջարկվել է, որ ատամների կորուստը պոստենցիալ ռիսկի գործոն է այնպիսի հիվանդությունների զարգացման համար, ինչպիսիք են շաքարային դիաբետը, սրտային հիվանդությունները, Ալցհեյմերի հիվանդությունը [20]:

Շաքարային դիաբետն ամբողջ աշխարհում նյութափոխանակության ամենատարածված խախտումներից մեկն է: ԲՈԿ-ի տվյալներով 2019թ. [5] շաքարային դիաբետը դասակարգվել է առաջին տիպի, երկրորդ տիպի, հիբրիդային ձևերի, չդասակարգված ձևի և հիպերգլիկեմիաների, որոնք առաջինը հայտնաբերվել են հղիության ընթացքում: Երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետը կազմում է ընդհանուրի 90-95%-ը: Հիպոգլիկեմիան, անոթային հիվանդությունները, հիպերլիպիդեմիան շաքարային դիաբետի ամենատարածված բարդություններից են: Բացի դրանից, շաքարային դիաբետի հետ կապված դեպրեսիան նույնպես լուրջ պատճառ է երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետով հիվանդների կոզնիտիվ խախտումների արագացման համար [6,9]:

Շաքարային դիաբետով հիվանդների մոտ պարօդոնտիտի զարգացման հավանականությունը 3 անգամ մեծ է առողջ պացիենտների հետ համեմատած[17]: Պարօդոնտիտը համարվում է ատամների կորստի երկրորդ պատճառը[9]: Բազմաթիվ ատամների կորուստը թուլացնում է եռոյակ նյարդի սենսորային ինֆորմացիան պարօդոնտալ կապանից և ծամողական մկաններից [2], և դա կարող է բացասաբար ազդել ուղեղի ակտիվության վրա(հիշողություն), [13]:

Վերջին տարիներին մեծ հետաքրքրություն է ներկայացնում պրոթեզավորման և ուղեղի ֆունկցիայի միջև կապը, որը պայմանավորված է հասարակության ծերացմամբ[21,23]: Մի քանի հետազոտություններում նկատվել է ուղեղի ֆունկցիոնալ վիճակի բարելավում բավարարող ատամնային պրոթեզների օգնությամբ:

Մասնակի անատամության բուժման ժամանակակից մեթոդներից է համարվում իմպլանտների կիրառմամբ մասնակի անշարժ պրոթեզավորումը [21,23]: Սակայն այսպիսի բուժումը հասանելի չէ բազմաթիվ պացիենտների համար: Եվ այսպիսի դեպքերում մասնակի շարժական պրոթեզները պրոթեզային ռեաբիլիտացիայի հիմնական մեթոդն են: Նրանք էժանագին են և այս պացիենտների համար ավելի նախընտրելի են իմպլանտների հետ համեմատած[10]:

Բացի դրանից, մասնակի շարժական պրոթեզները կարող են օգտագործվել երկար ժամանակ, նաև որպես ժամանակավոր կոնստրուկցիա՝ մինչև հիմնական պրոթեզավորումը[16]:

Գրականության մեջ ուղեղի ակտիվության և կոգնիտիվ ֆունկցիաների գնահատումն իրականացվել է ոչ ինվազիվ մեթոդների կիրառմամբ [19]: Ուղեղի ակտիվության հետազոտությունը կարելի է իրականացնել հետևյալ մեթոդների կիրառմամբ՝ էլեկտրաէնցեֆալոգրաֆիա (ԷԷԳ), մագնիտաէնցեֆալոգրաֆիա, ֆունկցիոնալ ՄՌՏ և ինֆրակարմիր սպեկտրասկոպիա[14]:

Կոգնիտիվ ֆունկցիայի գնահատումը կարելի է իրականացնել անկետայի շնորհիվ Mini- Mental State Examination (MMSE). MMSE. պարզ մեթոդ է, որը կարելի է օգտագործել ճանաչողական 5 շրջանների ֆունկցիաների գնահատման համար 12 հարցերի օգնությամբ [3]: Այս հարցերը վերաբերում են օրինեստացիային, ուշադրությանը, խոսակցությանը:

Չնայած նրան, որ նախկին հետազոտություններում բացահայտված էր պրոթեզային ռեաբիլիտացիայի և ուղեղի ակտիվության միջև կապը, մասնակի շարժական պրոթեզներ կրող դիաբետիկ պացիենտների ուղեղի ակտիվության հարցը ճշգրտված չէր, և այդ պատճառով էլ մեր հետազոտության նպատակն էր մասնակի շարժական պրոթեզներով հետին օկյուլիոն կոնտակտների վերականգնման ազդեցու-

թյան գնահատումը երկրորդ տիպի կարգավորվող դիաբետով պացիենտների ուղեղի ակտիվության և կոգնիտիվ ֆունկցիաների վրա:

Կուտակված ապացույցները վկայում են այն մասին, որ ատամների կորուստը կարող է հանդիսանալ ուղեղի և կոգնիտիվ խախտումների հիմնական ռիսկի գործոն: Այս հետազոտությունն ուղղված է մասնակի շարժական պրոթեզների (ՄՇՊ) ազդեցության գնահատմանը ուղեղի ակտիվության և կոգնիտիվ ֆունկցիաների վրա կարգավորվող երկրորդ տիպի դիաբետիկ պացիենտների մոտ:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտության մեջ ընդգրկվել են 20 երկրորդ տիպի կարգավորվող շաքարային դիաբետով պացիենտներ՝ 45-55 տարեկան, որոնք ունեն մասնակի անատամություն՝ հետին օկլուզիայի կորստով: Պացիենտների մոտ առկա էր միակողմանի կամ երկկողմանի ծայրամասային անատամություն ինչպես վերին, այնպես էլ ստորին ծնոտներում, նրանք նախկինում չէին կրել ՄՇՊ:

Բոլոր պացիենտների համար պատրաստվել են մասնակի շարժական պրոթեզներ՝ պահպանելով պրոթեզների պատրաստման լաբորատոր և կլինիկական բոլոր կանոնները: Մասնակի շարժական պրոթեզները վերջում լավ մշակվել ու փայլեցվել են: Պացիենտներին տրվել են ցուցումներ պրոթեզների խնամքի և հիգիենայի վերաբերյալ:

Ուղեղի ակտիվության և կոգնիտիվ ֆունկցիաների գնահատումը

Ուղեղի ակտիվության և կոգնիտիվ ֆունկցիաների գնահատումն իրականացվել է ԷԷԳ-ի և MMSE-ի օգնությամբ՝ մինչև պրոթեզավորումը և պրոթեզավորումից 1 ամիս անց: ԷԷԳ-ի գրանցումն իրականացվել է 20 բոպեի ընթացքում: Կոգնիտիվ ֆունկցիաների գնահատման համար օգտագործվել է MMSE հարցաշարը, որը բաղկացած է 12 հարցից՝ 30 առավելագույն բալով: MMSE-ի միջոցով որոշում ենք ժամանակի և տեղի կողմնորոշման ունակությունը, կարճաժամկետ հիշողությունը, անմիջական արձագանքը, հաշվարկը, խոսակցականը:

Արդյունքները և քննարկումը

ԷԷԳ հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել ալֆա ալիքների միջին ցուցանիշների զգալի աճ (8,2-9,6) մասնակի շարժական պրոթեզների օգտագործումից 1 ամիս անց:

MMSE-ի օգնությամբ կոգնիտիվ ֆունկցիաների հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել կոգնիտիվ ֆունկցիաների զգալի բարելավում պրոթեզավորումից 1 ամիս անց (24,8-28,2):

Կոգնիտիվ խախտումների պատճառ կարող են հանդիսանալ տարիքը, սեռը, գենետիկական գործոնները, ինչպես նաև՝ դիաբետը, հիպերտոնիան, ֆիզիկական ակտիվությունը և կոգնիտիվ ակտիվությունը [8]:

Վերջին ժամանակներս առաջարկվել է ատամների կորուստը դիտարկել որպես ճանաչողական ստատուսը խոչընդոտող գործոն, ինչպիսիք են հիշողությունը և սովորելու ունակությունը [22]:

Այս հետազոտության մեջ կարգավորվող երկրորդ տիպի դիաբետով պացիենտներն ընտրվել են՝ հաշվի առնելով հետևյալ գործոնները: Դիաբետը ռիսկի գործոն է, որը կարող է արագացնել կոգնիտիվ ունակությունների իջեցումը: Երկրորդ պատճառն այն է, որ 2-րդ տիպի կարգավորվող դիաբետով պացիենտների մոտ հնարավոր է խուսափել բերանի խոռոչի փափուկ հյուսվածքների ախտահարումներից, որոնք կարող են առաջացնել ցավ, որը թույլ չի տա պացիենտին կրել մասնակի շարժական պրոթեզը: Չկարգավորվող դիաբետի դեպքում հաճախ նկատվում է բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի ախտահարում՝ խոցեր, աֆտոզ ստոմատիտ, վերքերի ուշացած լավացում, որոնք պայմանավորված են իմունասուլիսայնությամբ կամ թքարտադրության իջեցումով [18]:

Դիաբետով պացիենտների մասնակի անատամության որակյալ բուժման համար պետք է հաշվի առնել ՄՇՊ-ի որակական ասպեկտները և էսթետիկան: Թերմոպլաստիկ խեժերի օգտագործումը թույլ է տալիս ապահովել էսթետիկա, ճկունություն, ինչպես նաև բացակայում են ալերգիկ ռեակցիաները [15]: Այսպիսով, հետազոտության մեջ օգտագործվող թերմոպլաստիկ ՄՇՊ-ներն ապահովում են պացիենտների հարմարավետությունը և հեշտ ադապտացիան:

Հետազոտության ընթացքում ՄՇՊ-ի ազդեցությունն ուղեղի ակտիվության վրա գնահատվել է ԷԷԳ-ի օգնությամբ՝ ալֆա ալիքներում փոփոխության հայտնաբերման համար: Կոգնիտիվ ստատուսի գնահատումն իրականացվել է MMSE-ի օգնությամբ, որի համար անհրաժեշտ է ընդամենը 5-10 րոպե:

Գրականության մեջ նկարագրված է, որ ուղեղի ակտիվությունը կարող է փոփոխվել երաժշտությամբ: Բացի դրանից, Hosoi և մյուսները [4] եկան այն եզրահանգման, որ նույնիսկ զրույցը և ատամնաբույժի բուժումը կարող են փոխել ուղեղի ակտիվությունը: Այսպիսով, նախնական և երկրորդային ԷԷԳ հետազոտություններն իրականացվել են հանգիստ վիճակում՝ խուսափելու համար ԷԷԳ-ի հնարավոր փոփոխություններից: Բացի դրանից, երկրորդ ԷԷԳ-ն իրականացվել է ադապտացիայի շրջանից 1 ամիս հետո:

Այս հետազոտության արդյունքները վկայում են ուղեղի ակտիվության և կոգնիտիվ ֆունկցիաների բարելավման մասին: Բացի դրանից, լիարժեք պրոթեզն ապահովում է լիարժեք ծամողական ֆունկցիա: ՄՇՊ-ի օգտագործումը մասնակի անատամության վերականգնման համար իրականում բարելավում է ուղեղի ակտիվությունը: Լիարժեք պրոթեզները կարող են բարելավել կյանքի որակը, կանխարգելել ներողոզիական հիվանդությունները և հետևաբար՝ դանդաղեցնել կոգնիտիվ փոփոխությունները ծերերի մոտ:

Կարգավորվող երկրորդ տիպի դիաբետով պացիենտների մոտ ՄՇՊ-ի օգնությամբ ծայրամասային անատամության վերականգնումը կարող է նպաստել ուղեղի ակտիվության և կոգնիտիվ ստատուսի բարելավմանը:

Ընդունված է 29.06.23

Улучшение функции мозга и когнитивного статуса с помощью частичных съёмных протезов у пациентов с контролируемым диабетом 2-го типа

Л.Р.Сагателян, А.Р.Варданян, М.А.Еранян

Цель настоящего исследования – оценка влияния восстановления утраченных задних окклюзионных контактов с помощью частичных съёмных протезов на активность головного мозга и когнитивные функции у пациентов с контролируемым диабетом 2-го типа.

Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что потеря зубов может быть основным фактором риска для головного мозга и когнитивных нарушений.

Было отобрано 20 пациентов с контролируемым диабетом 2-го типа (45-55 лет) с частичной адентией (Кеннеди 1,2 класс). Все пациенты ранее не носили протезы.

Частичные съёмные протезы были изготовлены из термопластичной акриловой смолы. Активность головного мозга и когнитивные функции оценивались с помощью электроэнцефалограммы и опросника Mini- Mental State Examination до и через 1 месяц после протезирования.

Оценка ЭЭГ показала увеличение среднего значения через 1 месяц ношения протеза, мини-тест когнитивных показателей свидетельствует об увеличении общего значения через 1 месяц.

Восстановление утраченного заднего окклюзионного контакта у пациентов с контролируемым диабетом 2-го типа с удовлетворительными показателями частичных съёмных протезов может способствовать улучшению функции мозга и когнитивного статуса.

Removable Partial Dentures Improve Brain Function and Cognitive Status in Patients with Controlled Type 2 Diabetes

L. R. Saghatelyan, A. R. Vardanyan, M. H. Eranyan

Accumulating evidence suggests that tooth loss may be a major risk factor for brain and cognitive impairment. This study aims to evaluate the effect of removable partial dentures on brain activity and cognitive function in patients with controlled type 2 diabetes.

The study included 20 patients with controlled type 2 diabetes mellitus aged 45-55 years with partial adentia. Patients had unilateral or bilateral peripheral edentulism in both the maxilla and mandible and had not previously worn removable partial dentures.

Thermoplastic acrylic resins were used to make removable partial dentures.

Brain activity and cognitive functions were assessed using EEG and MMSE before prosthetics and 1 month after prosthetics.

The study of cognitive functions and EEG indicates an improvement in brain activity and cognitive functions after 1 month of wearing the RPD.

Rehabilitation of unilateral or bilateral peripheral adentia with RPD improves brain function and cognitive status in patients with controlled type 2 diabetes.

Գրականություն

1. Abt E., Carr AB., Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth; partially absent dentition. Cochrane Database Syst Rev., 2012.
2. Azogui-Lévy S., Dray-Spira R. Sociodemographic factors associated with the dental health of persons with diabetes in France. Spec Care Dentist., 2012, 32(4):142–149. [PubMed] [Google Scholar].
3. Agarwal DP. Cardioprotective effects of light-moderate consumption of alcohol: a review of putative mechanisms. Alcohol., 2002, 37(5):409–415. [PubMed] [Google Scholar].
4. Ahn J., Kim NS., Lee BK., Park S. Carbohydrate intake exhibited a positive association with the risk of metabolic syndrome in both semi-quantitative food frequency questionnaires and 24-hour recall in women. J Korean Med Sci., 2017, 32(9):1474–1483. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
5. Classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organization, 2019.
6. Chapple IL., Genco R. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. J Periodontol., 2013, 84(4)(Suppl):S106–12. [PubMed] [Google Scholar].
7. Hagströmer M., Oja P., Sjöström M. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. Public Health Nutr., 2006, 9(6):755–762. [PubMed] [Google Scholar].
8. Hartsook EI. Food selection, dietary adequacy, and related dental problems of patients with dental prostheses. J Prosthet Dent., 1974, 32(1):32–40. [PubMed] [Google Scholar].
9. Hamed SA. Diabetes mellitus and the brain; special emphasis on cognitive function. South Afr J Diabetes Vasc Dis., 2014.
10. Janket SJ., Surakka M., Jones JA., Lam A., Schnell RA., Rose LM., et al. Removable dental prostheses and cardiovascular survival: a 15-year follow-up study. J Dent., 2013, 41(8):740–746. [PubMed] [Google Scholar].

11. Kazemi S., Savabi G., Khazaei S., Savabi O., Esmailzadeh A., Keshteli AH., Adibi P. Association between food intake and oral health in elderly ; SEPAHAN systematic review no. 8. Dent Res J, Isfahan, 2011.
12. Know J., Suzuki T., Kumagai S., Shinkai S., Yukawa H. Risk factors for dietary variety decline among Japanese elderly in a rural community, an 8- year follow-up study from TMIG- LISA. Eur J Clin Nutr.
13. Korea Centers for Disease Control and Prevention. The Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-1) Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2010, [Google Scholar].
14. Kim MK., Ko SH., Kim BY., Kang ES., Noh J., Kim SK. et al. 2019 Clinical practice guidelines for type 2 diabetes mellitus in Korea. Diabetes Metab J, 2019, 43(4):398–406. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
15. Lim JH., Lee YS., Chang HC., Moon MK., Song Y. Association between dietary patterns and blood lipid profiles in Korean adults with type 2 diabetes. J Korean Med Sci., 2011, 26(9):1201–1208. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
16. Lim SG., Han K., Kim HA., Pyo SW., Cho YS., Kim KS. et al. Association between insulin resistance and periodontitis in Korean adults. J Clin Periodontol., 2014, 41(2):121–130. [PubMed] [Google Scholar].
17. Lee HK., Lee KD., Merchant AT., Lee SK., Song KB., Lee SG. et al. More missing teeth are associated with poorer general health in the rural Korean elderly. Arch Gerontol Geriatr. 2010;50(1):30–33. [PubMed] [Google Scholar].
18. Oates TW., Huynh-Ba G., Vargas A., Alexander P., Feine J. A critical review of diabetes, glycemic control, and dental implant therapy. Clin Oral Implants Res., 2013, 24(2):117–127. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
19. Rodbard HW., Jellinger PS., Davidson JA., Einhorn D., Garber AJ., Grunberger G. et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. Endocr Pract., 2009, 15(6):540–559. [PubMed] [Google Scholar].
20. Schmidt MI., Duncan BB., Azevedo e Silva G., Menezes AM., Monteiro CA., Barreto SM., Chor D., Menezes PR. Chronic non- communicable diseases in Brazil. Burden and current chllenges. Lancet, 2011.
21. Schneider C., Zemp E., Zitzmann NU. Oral health improvements in Switzerland over 20 years. Eur J Oral Sci., 2017, 125(1):55–62. [PubMed] [Google Scholar].
22. Sheiham A., Steele JG., Marcenes W., Lowe C., Finch S., Bates CJ. et al. The relationship among dental status, nutrient intake, and nutritional status in older people. J Dent Res., 2001, 80(2):408–413. [PubMed] [Google Scholar].
23. Zitzmann NU., Hagmann E., Weiger R. What is the prevalence of various types of prosthetic dental restorations in Europe? Clin Oral Implants Res., 2007, 18(Suppl 3):20–33. [PubMed] [Google Scholar].

УДК 616.71-007.234

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.3-126

Динамика выявляемости остеопороза у мужчин за последние 10 лет, по данным рентгеновской денситометрии

Н.В. Асланян

*Армянский медицинский институт, кафедра радиологии,
Медицинский центр «Эребуни»
0087, Ереван, Типоградян, 13*

Ключевые слова: остеопороз, денситометрия, перелом шейки бедра

В настоящее время остеопороз (ОП) является одним из наиболее распространенных заболеваний в мире среди людей пожилого возраста. Так, по данным эпидемиологического исследования, проведенного в России, это заболевание встречается у каждой третьей женщины и каждого четвертого мужчины в возрасте 50 лет и старше [1,2]. Однако ОП может быть диагностирован и у более молодых лиц, особенно у тех, кто страдает, например, ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилитом, гиперпаратиреозом, сахарным диабетом, а также у пациентов, получающих лекарственные препараты по основному заболеванию, которые влияют на костный обмен. Этими лекарственными препаратами чаще всего являются глюкокортикоиды [3,5].

Основными проявлениями ОП являются переломы различной локализации, возникающие при низкоэнергетической травме. Актуальность проблемы остеопороза в современной медицине вызвана прежде всего социальными и экономическими последствиями переломов. При этом проблема остеопороза в перспективе должна приобрести еще более глобальный характер, поскольку в современном обществе наблюдается увеличение продолжительности жизни, всеобщее старение населения.

Большую часть людей, подверженных ОП, составляют женщины [9,13,15]. Потеря костной массы у женщин за первые 5 лет после наступления менопаузы может составлять до 1/3 от всей костной массы. В постменопаузе почти у 30% женщин отмечается остеопороз, а примерно у 54% – остеопения, что предопределяет их уязвимость для развития остеопоротических переломов. Так, для 50-летней женщины риск переломов позвоночника составляет в среднем 15,5%, шейки бедра – 17,5%, костей запястья – 16,0%, а любого из трех участков скелета – 39,7%. Кроме того,

50% женщин старше 50 лет в течение своей последующей жизни переносят остеопоротический перелом [11].

Хотя проблема ОП считается женской, осложнения после перелома шейки бедра у мужчин тяжелее, чем у женщин с ОП [10,16,17]. Летальность у мужчин после перелома шейки бедра в 2 раза выше, чем у женщин [12,18].

В результате у женщин ОП диагностируется чаще, чем у мужчин в соотношении 4:1 [14]. Но у мужчин до 50-летнего возраста ОП выявляется чаще, чем у женщин. Например, острый гипогонадизм, который обычно возникает после орхиэктомии по поводу опухоли предстательной железы, вне зависимости от возраста приводит к понижению минеральной плотности костной ткани, что проявляется остеопенией или остеопорозом [19] (табл. 1).

Таблица 1
Частота остеопороза и риск переломов шейки бедра
у женщин и мужчин [4,7,8]

Факторы	Мужчины	Женщины
Пиковая костная масса	на 10 – 12% выше, чем у женщин	
Жизненный риск переломов в возрасте старше 50 лет	6%	17,5%
Половые различия по частоте переломов	30%	70%
Смертность от переломов	31%	17%

В Армении денситометрия проводится с 2006 года. Начиная с 2010 года Армянская ассоциация по остеопорозу (2010, 2017, 2019 гг.) провела ряд исследований среди женского населения, проживающего в различных местностях (в городах и сельских районах), и в разных возрастных группах (до 50 и старше 50 лет) для определения степени снижения минеральной плотности как у постменопаузальных, так и у женщин более молодого возраста, у которых имелись факторы риска развития вторичного остеопороза.

Однако в Армении никогда не проводились популяционные исследования для определения минеральной плотности среди мужского населения.

Цель нашего исследования – оценить динамику выявляемости ОП за последние годы у мужчин, согласно данным рентгеновской денситометрии (DXA), и определить те факторы (болезни, лекарственные средства, вредные привычки), которые больше всего способствуют риску переломов у мужчин.

Материал и методы

Исследование проводилось на рентгеновском денситометре фирмы HOLOGIC, который установлен в Медицинском центре «Эребуни» с 2012 года. Результаты основываются на рекомендациях рабочей группы ВОЗ от 1994 года: T-score для постменопаузальных женщин и мужчин старше 50 лет, а Z-score для лиц более молодого возраста.

DXA – это самый точный метод определения минеральной плотности костной ткани, который позволяет определить наиболее ранние изменения минеральной плотности кости [6].

Рентгеновские денситометры снабжены также программой FRAX – тестового опросника, который определяет индивидуальный 10-летний риск переломов.

Остеопороз диагностируют:

- если T-score (-2,5) (SD – стандартное отклонение) и ниже;
- если показатели FRAX: Hip Fracture (перелом шейки бедра) > 3%; Major Osteoporotic Fracture (основные остеопоротические переломы) > 20%;
- если у пациента есть низкоэнергетический перелом (исключая все остальные причины, которые могли бы вызвать низкоэнергетический перелом).

Оценивались и сравнивались показатели минеральной плотности костной ткани у мужчин в трех временных точках: 2013, 2018 и 2022 гг. (табл. 2).

Таблица 2

Распределение больных по нозологиям и временным точкам

Нозология	До 50 лет			Старше 50 лет		
	2013г.	2018 г.	2022 г.	2013 г.	2018 г.	2022 г.
РА	2	1	1	4	4	1
Болезнь Бехтерева	2	3	1	1	1	2
Сахарный диабет	1	2	8	1	2	10
Тиреотоксикоз	1		3			7
Гипотиреоз			7			4
Гиперпаратиреоз		2	2			1
Эпилепсия	3	2				1
Болезнь Бехчета	3	2		2		1
Системная красная волчанка	1			1		
Опухоль простаты		1	1	2		
Системные васкулиты	2			1		1

В 2013 году было обследовано 1045 пациентов – 981 (93,8%) были женщины и только 64 (6,12%) составили мужчины, из которых 36 (56,2%) до 50 лет, а 28 (43,7%) – более старшей возрастной группы.

В 2018 году общее число обследованных – 998, из которых 910 (91%) женщин и 88 (9%) мужчин, из них 38 (43,1%) до 50 лет, а 50 (56,8%) – старше 50 лет.

А в 2022 году уже обратились 1585 пациентов – 1388 (87,57%) женщин и 197 (12,42%) мужчин, из которых 86 (43,65%) до 50 лет, а 111 (56,34%) – мужчины старше 50 лет.

Величина стандартных отклонений (SD) до (– 1) расценивалась как норма, от (–1, 1) до (–2,5) – как остеопения, ниже (– 2,5) – как остеопороз.

Результаты и обсуждение

Остеопороз, остеопения и норма были выявлены у обследованных мужчин следующим образом (табл. 3).

Таблица 3

Мужчины	Норма	Остеопения	Остеопороз
До 50 лет	61,1%	29,6%	9,3%
Старше 50 лет	20,5%	32,8%	46,7%

Полученные данные подтверждают, что остеопороз остается недооцененной проблемой у мужчин как во всем мире, так и в Армении. Хотя надо отметить, что имеется выраженная тенденция к увеличению обращаемости среди мужчин, особенно в 2022 году. Если в 2013 году показатель обращаемости мужчин был всего 6,12%, то в 2018 году он увеличился до 9%, а уже в 2022 году составил 12,42%.

Кроме того, из 197 обследованных в 2022 году мужчин 135 (68,5 %) отмечали, что за последние 2 года переболели COVID-19 (разной степени тяжести), а через 3-6 месяцев после перенесенной вирусной инфекции начали беспокоить постоянные костно-мышечные боли, которых не было до COVID-19 и которые продолжаются по сей день. Это и послужило основной причиной обращаемости для прохождения денситометрического обследования.

Не исключается, что COVID-19 сыграл огромную роль в повышении показателей остеопении и остеопороза у мужчин в 2022 году. Как и любая вирусная инфекция, COVID-19 является фактором, который активизирует хронически протекающие заболевания, в том числе болезни эндокринной системы, а также ревматические болезни, усугубляя осложнения при этих заболеваниях. Кроме этого, COVID-19 мог повлиять на минеральную плотность костной ткани и по другому механизму. Учитывая, что в схемах лечения широко использовались глюкокортикоиды, которые, как было

указано вначале, возглавляют список лекарств, вызывающих вторичный ОП, эти препараты могли вызвать или усугубить уже имеющееся понижение минеральной плотности у пациентов с хроническими заболеваниями.

В Армении у мужчин в возрастной группе до 50 лет причиной вторичного остеопороза являются эндокринные болезни (гипертиреоз, гиперпаратиреоз и сахарный диабет), ревматические болезни и эпилепсия. В отличие от других стран, где основная причина вторичного остеопороза – это первичный и вторичный гипогонадизм.

А среди факторов риска переломов, по данным FRAX, на первом месте – курение. Среди обследованных мужчин в 2013 году в группе до 50 лет курили 25%, а в более старшей возрастной группе эта цифра составила уже 45% (одна пачка в день).

Следующим фактором риска переломов – длительный прием глюкокортикоидов и антиконвульсантов как в старшей возрастной группе, так и у более молодых мужчин.

И сейчас, когда в Армении идет широкомасштабная борьба против курения, данные нашего исследования еще раз доказывают, что курение очень сильно влияет на прочность костной ткани. И надо пропагандировать отказ от курения уже среди подрастающего поколения, так как пиковая костная масса набирается до 30 лет, и насколько прочнее будут кости, настолько возможно будет в будущем избежать остеопороза и низкоэнергетического перелома.

Поступила 20.06.23

Օստեոպորոզի ախտորոշման դինամիկան վերջին տասը տարիներին տղամարդկանց շրջանում՝ ըստ ռենտգենյան դենսիտոմետրիայի տվյալների

Ն.Վ.Ասլանյան

Օստեոպորոզը մեծահասակների շրջանում աշխարհում ամենատարածված հիվանդություններից է: Օստեոպորոզը հանդիպում է ամեն 3-րդ կնոջ և ամեն 4-րդ տղամարդու մոտ 50 տարեկան և ավելի բարձր տարիքային խմբերում: Խնդիրը հիմնականում համարվում է կանացի, քանի որ ավելի հաճախ ախտորոշվում է կանանց մոտ, սակայն տղամարդկանց շրջանում ազդրի օստեոպորոզով պայմանավորված կոտրվածքների հետևանքները զգալիորեն ավելի ծանր են լինում, իսկ մահացությունը 2 անգամ ավելի բարձր է, քան կանանց մոտ: Հայաստանում տղամարդկանց շրջանում երբևէ չեն անցկացվել պոպուլյացիոն հետազոտություններ՝ օստեոպորոզի տարածվածությունը հայտնաբերելու և ոսկրերի միներալային խտության նվազման աստիճանը որոշելու համար: Ուսումնասիրության նպատակն է գնահատել

օստեոպորոզի հայտնաբերման դինամիկան տղամարդկանց մոտ վերջին տարիների ընթացքում՝ համաձայն DXA-ի տվյալների, և FRAX – ով բացահայտել ռիսկի այն գործոնները, որոնք առավելապես նպաստում են կոտրվածքների առաջացմանը տղամարդկանց մոտ (մինչև 50 տարեկան և 50-ից բարձր տարիքային խմբերում):

Հետազոտությունները կատարվել են HOLOGIC ֆիրմայի ռենտգենյան դենսիտոմետրով 3 ժամանակային կետերում՝ 2013 թ., 2018 թ. և 2022 թ., և գնահատվել է օստեոպորոզի ախտորոշման դինամիկան Հայաստանում:

Ստացված տվյալներն ապացուցում են, որ օստեոպորոզը մնում է թերագնահատված խնդիր տղամարդկանց մոտ ինչպես ամբողջ աշխարհում, այնպես էլ Հայաստանում, չնայած որ առկա է հիվանդների թվի զգալի ավելացում համեմատած նախորդ տարիների հետ:

Dynamics of Detection of Male Osteoporosis over the Past 10 Years According to X-ray Densitometer

N.V.Aslanyan

Osteoporosis is nowadays one of the most common diseases among the elderly. Every third woman and every fourth man at the age of 50 and above suffer from osteoporosis. Most of the people affected by osteoporosis are women. Although the problem of osteoporosis is considered to be more female, complications after a hip fracture of men are more severe than those of women. Mortality rate of men after a hip fracture is twice higher than that of women. In Armenia, no population studies have been conducted to detect male osteoporosis. The purpose of the study is to assess the dynamics of the detection of male osteoporosis over the past 10 years according to DXA, and to identify a factor in FRAX that most affects the risk of fractures of men at various age.

The study was conducted on an X-ray densitometer by HOLOGIC at three time points: in 2013, 2018 and 2022. We evaluated the dynamics of detection of male osteoporosis in Armenia. The findings confirm that osteoporosis remains an underappreciated problem for men, both worldwide and in Armenia. Although, according to our data, there is a considerable tendency in the increase of the number of appeals among men over the past 10 years.

Литература

1. *Насонов Е.Л.* Проблемы остеопороза у мужчин. РЖМ, 2003, 23.
2. *Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А.* Проблема остеопороза в ревматологии. М., 1997, с.375- 411.
3. Остеопороз: руководство для врачей. Под ред. Лесняк О.М., М., 2016.
4. Остеопороз у мужчин – проблема, недооцененная клинической медициной. Лесняк О.М. Лекция для врачей. Эффективная фармакотерапия. 2016, с.22-26.
5. Руководство по остеопорозу. Под ред. Беневольской Л.И. М., Лаборатория знаний, 2003, с. 10 - 55.

6. Скрипникова И.А., Щеплягина Л.А., Новиков В.Е., Косматова О.В., Абилова А.С. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике (Метод. рекомендации). М., 2015.
7. Amin S., Felson DT. Osteoporosis in men. *Rheum Dis Clin North Am*, 2001; 27: 19-47.
8. Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84 : 3431-4.
9. Black D. M., Rosen C. J. Postmenopausal osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 2016, v. 374, № 3, pp. 254 – 262.
10. Cooper C., Campion G., Melton LJ. 3d. Hip fractures in the elderly: a worldwide projection. *Osteoporos Int.*, 1992, 2:285-9.
11. Cooper C., Melton LJ. 3d. Epidemiology of Osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab.*, 1992, 3; 224-9.
12. Czerwinski E., Kanis J. A., Trybulec B. et al. The incidence and risk of hip fracture in Poland. *Osteoporos. Int.*, 2009, v. 20, № 8, pp. 1363-1367.
13. Eastell R. et al. Postmenopausal osteoporosis. *Nature reviews Disease primers*, 2016, v. 2, p. 16069.
14. Ebeling P. R. Clinical practice. Osteoporosis in men. *N. Engl. J. Med.*, 2008, v. 358, № 14, pp. 1474-1482.
15. Gilsanz V. Accumulation of bone mass during childhood and adolescence. In: Orwoll ES, ed. *Osteoporosis in men*. San Diego, Calif.:Academic, 1999: 65-85.
16. Orwoll ES. Osteoporosis in men. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998, 27 : 349-67.
17. Orwoll E. Assessing bone density in men. *J Bone Miner Res.*, 2000, 15:1867-70.
18. Schwartz A. V., Kelsey J. L., Maggi S. et al. International variation in the incidence of hip fractures: cross-national project on osteoporosis for the World Health Organization Program for Research on Aging. *Osteoporos. Int.*, 1999, v. 9, № 3, pp. 242- 253.
19. Seeman E. Osteoporosis in men. *Osteoporos hit*, 1999, (9 suopl 2) S97 – S 110.

**Սննդամթերքի ոլորտը կանոնակարգող նորմատիվային
փաստաթղթերում առկա տարբերությունները
Staphylococcus ցեղի մանրէների վերաբերյալ**

**Ս.Հ.Նիկոլյան¹, Ա.Վ.Ցականյան², Ն.Ա.Անդրեասյան¹,
Ա.Թ.Մարտիրոսյան¹**

¹ՀՀ ԳԱԱ «Փորձաքննությունների ազգային բյուրո»

0004, Երևան, Ծովակալ Բասկովի պող., 24

²ՀՀ ԱՆ «Հիվանդությունների վերահսկման և

կանխարգելման ազգային կենտրոն»

0025, Երևան, Հերացի փող., 12

Բանալի բառեր. նորմատիվային փաստաթղթեր, սննդային թունավորումներ, *Staphylococcus* ցեղի մանրէներ, կոագուլադրական ստաֆիլակոկեր, *S.aureus*

Սննդամթերքի անվտանգությունն ունի կենսական նշանակություն հանրային առողջության պահպանման տեսակետից: Բակտերիալ թունավորումների մեջ առաջատար տեղ են գրավում ստաֆիլակոկային տոքսիկոզները: Սննդամթերքի ադոտովածության աղբյուր են սննդարտադրության ոլորտում ներգրավված վարակակիր մարդիկ, ինչպես նաև հիվանդ կենդանիները [22]:

Սննդամթերքի ադոտման համար պատասխանատու են մի շարք գործոններ, որոնք կարելի է միավորել 3 խմբերում՝ կենսաբանական, ֆիզիկական և քիմիական ադոտոտիչներ:

Կենսաբանական ադոտման պատճառը կենդանի օրգանիզմների կամ դրանց կողմից արտադրված նյութերի (տոքսինների) առկայությունն է սննդի մեջ: Ստաֆիլակոկերով պայմանավորված սննդային թունավորումները տարածված են աշխարհի բոլոր երկրներում և կազմում են սուր թունավորումների զգալի մասը:

Հետևաբար՝ սննդային թունավորման պոտենցիալ վտանգ ներկայացնող ստաֆիլակոկերի հայտնաբերումը, նույնականացումը և ամրագրումը սննդի ոլորտը կանոնակարգող նորմատիվային փաստաթղթերում նպատակ են հետապնդում կանխելու զանգվածային սննդային թունավորումներն ու դրանց տարածումը:

Ստաֆիլակոկներն ամենուրեք տարածված մանրէների խումբ են, որոնց հնարավոր է հայտնաբերել մարդու օրգանիզմի գրեթե բոլոր հատվածներում և շրջակա միջավայրի տարբեր առարկաների վրա: Մինչ այժմ հայտնի է ստաֆիլակոկների 30 տեսակ, որոնցից 14-ը հայտնաբերվել են մարդու լորձաթաղանթների և մաշկի վրա:

Staphylococcus ցեղի մանրէներից առավել վտանգավոր են *Staphylococcus aureus*-ը (ոսկեգույն ստաֆիլակոկ՝ ունակ է առաջացնելու թարախային և բորբոքային երևույթներ գրեթե բոլոր օրգաններում և հյուսվածքներում), *S.epidermitis*-ը (էպիդերմալ ստաֆիլակոկ՝ ունակ է հարուցելու սեպսիս, էնդոկարդիտ, կոնյուկտիվիտ, վերքերի ու միզուղիների թարախային վարակներ) և *S.saprophyticus*-ը (սապրոֆիտային ստաֆիլակոկ՝ ունակ է հարուցելու սուր ցիստիտ և ուրետրիտ), [20,21]:

Ստաֆիլակոկ ցեղի մանրէները կատալազդրական, գրամդրական, գնդաձև՝ խաղողի ողկույզներ հիշեցնող բակտերիաներ են, որոնք միմյանցից տարբերվում են շաքարները խմորելու և կոագուլազ սինթեզելու ունակությամբ:

Կոագուլազդրական ստաֆիլակոկերը (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hyicus*, *Staphylococcus lutrae*, *Staphylococcus delphini*, *Staphylococcus pseudintermedius*, *S.intermedius* և այլն) ախտածին և պայմանական ախտածին բակտերիաներ են, որոնք կրում են վարակունակության բազմաթիվ գործոններ:

Staphylococcus ցեղի, հատկապես մետիցիլինին և վանկոմիցին հակաբիոտիկների նկատմամբ կայուն *S.aureus*-ի և *S.intermedius*-ի շտամները, որոնք հայտնաբերվում են սառեցված և ապխտած հավի մսում, սննդամթերքի անվտանգության ոլորտում բավականին անհանգստացնող հանգամանք են, քանի որ սպառնալիք են սննդի անվտանգության համար և հաճախակի պատճառ են դառնում ներհիվանդանոցային բոնկումների [10, 18, 19]:

Սառեցված և ապխտած հավի մսի փորձանմուշներում *S.aureus*-ը կազմել է 62%, *S.intermedius*-ը, *S.delphini* և *S.schleiferi subsp. coagulans*-ը՝ 10-ական %, իսկ *S.hyicus*-ը՝ 8%: Այս ուսումնասիրությունը վկայում է, որ բացի *S.aureus*-ից, այլ կոագուլազդրական ստաֆիլակոկերը ևս դրսևորում են էնտերոթունածնություն և հակաբիոտիկների նկատմամբ կայունություն [13]:

Կաթնամթերքում, մասնավորապես «Պրովոլա» և «Մոցարելա» պանիրներում, նույնպես հայտնաբերվել է կոագուլազդրական ստաֆիլակոկների մեծ քանակ [11], որը գերազանցում է Եվրոպական հանձնաժողովի №2073/2005 և №1441/2007 միջազգային կանոնակարգերով սահմանված նորմաները [15,16]: Ավելին, «Մոցարելա» պանրի որոշ

նմուշներում հայտնաբերվել են նաև ստաֆիլակոկային էնտերոտոքսիններ [11]:

Համաձայն ՀՍՀ ԻՍՕ 6888-2-2008-ի՝ կոագուլադրական ստաֆիլակոկերի էնտերոտոքսիգեն (էնտերոթունաժին) շտամներից են հիմնականում *S.aureus*-ը և *S.intermedius*-ը, ինչպես նաև *S.hyicus*-ի որոշ շտամներ [3]:

Կոագուլաբացասական ստաֆիլակոկերը՝ *S.epidermidis*, *S.haemolyticus*, *S.hominis*, *S.saccharolyticus*, *S.capitis*, *S.warneri*, *S.caprae*, *S.pasteuri*, *S.saprophyticus*, *S.cohnii*, *S.xylosus*, *S.simulans*, *S.auricularis*, *S.lugdunensis* և *S.schleiferi*, սովորաբար չունեն վարակունակ էկզոտոքսիններ և հազվադեպ են հանգեցնում հիվանդությունների զարգացման [12]: Չնայած ցույց է տրվել, որ կոագուլաբացասական ստաֆիլակոկերը կարող են հանգեցնել սննդային թունավորումների, քանի որ դրանք ևս կրում են ջերմակայուն, էնտերոտոքսին կոդավորող գեներ [17]:

Կատարված որոշակի հետազոտություններ փաստում են, որ կոագուլադրական ստաֆիլակոկերից, բացի առավել տարածված *S.aureus*-ից, *S.intermedius*-ը և *S.pseudintermedius*-ը նույնպես վտանգավոր են և ի զորու են հանգեցնելու տարբեր տեսակի վարակների առաջացման: Հետևաբար՝ վերոնշյալների ներառումը ոլորտը կանոնակարգող նորմատիվային փաստաթղթերում՝ որպես սննդի անվտանգության մանրէաբանական ցուցանիշներ, ունի էական նշանակություն հանրային առողջության պահպանման տեսակետից:

Staphylococcus ցեղի մանրէների, մասնավորապես *S.aureus*-ի, հայտնաբերման համար նախկինում օգտագործվել է ԳՕՍՏ 10444.2-94 «Սննդամթերք. *Staphylococcus aureus*-ի հայտնաբերման և քանակի որոշման մեթոդներ» ստանդարտը [4], որին այժմ փոխարինում է ավելի ընդգրկուն ԳՕՍՏ 31746-2012 «Սննդամթերք. կոագուլադրական ստաֆիլակոկերի և *Staphylococcus aureus*-ի քանակի հայտնաբերման և որոշման մեթոդներ» ստանդարտը [5]:

Սակայն վերոնշյալ ստանդարտում եղած փոփոխություններն իրենց արտացոլումը չեն գտել Մաքսային միության տեխնիկական կանոնակարգերում և Հայաստանի Հանրապետության սանիտար-հիգիենիկ կանոններում և նորմերում:

Համաձայն ԳՕՍՏ 10444.2-94-ի և ԳՕՍՏ 31746-2012-ի՝ *S.aureus*-ի հայտնաբերման համար սննդամթերքի որոշակի զանգվածից իրականացվում են տասնապատիկ նոսրացումներ (նմուշապատրաստման նորմատիվ փաստաթուղթ՝ ԳՕՍՏ 26669), [6], որպեսզի հնարավոր լինի 1գ(սմ³) մթերքում որոշել *S.aureus*-ի ակնկալվող (ենթադրվող) քանակը կամ այն քանակը, որը տվյալ փորձարկվող մթերքի համար նշված կամ

սահմանված է համապատասխան տեխնիկական կանոնակարգում կամ նորմատիվ փաստաթղթում:

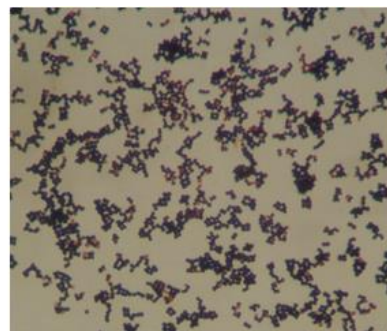
S.aureus-ի բնութագրական գաղութների պատկանելության հաստատման համար ընտրվում են ոչ պակաս, քան 5 գաղութներ և աճեցվում են մսապեպտոնային կամ չոր սննդային ագարե շեղակների վրա: Այնուհետև դրանք ինկուբացվում են $(36\pm 1)^{\circ}\text{C}$ ջերմաստիճանի պայմաններում 24 ժամ տևողությամբ: Ինկուբացիայից հետո որոշվում է աճած մանրէների, ըստ գրամներկման, ճագարի ցիտրատային պլազմայի կոագուլացման, կատալազ առաջացնելու և ըստ ԳՕՍՏ 10444.2-94-ի անաերոբ պայմաններում, իսկ ըստ ԳՕՍՏ 31746-2012-ի՝ աերոբ պայմաններում մալտոզ խմորելու ունակության նկատմամբ վերաբերմունքը:

Եթե բնութագրական գաղութները ստուգելիս դրանցում հայտնաբերվում են գրամդրական, գնդաձև բակտերիաներ, որոնք ունակ են արյան պլազմայի կոագուլացիայի, կատալազի սինթեզման և ըստ ԳՕՍՏ 10444.2-94-ի՝ անաերոբ պայմաններում, իսկ ըստ ԳՕՍՏ 31746-2012-ի՝ աերոբ պայմաններում մալտոզ խմորելու, ապա ենթադրվում է, որ հայտնաբերված բակտերիաները պատկանում են *S.aureus* տեսակին: Անհրաժեշտության դեպքում, համաձայն ԳՕՍՏ 10444.2-94-ի, *S.aureus*-ի ջերմակայուն նուկլեազ սինթեզելու ունակության որոշումը հաստատում է նրա էնտերոտոքսիգեն հատկությունները, իսկ ԳՕՍՏ 31746-2012-ի համաձայն՝ հաստատվում է նաև հեմոլիտիկ ակտիվության դրսևորմամբ:

Փորձարկվող մթերքի որոշակի նմուշում *S.aureus*-ի առկայությունը հաստատվում է, եթե *S.aureus* հայտնաբերվել է բնութագրական 5 գաղութներից առնվազն մեկում:



Նկար 1. *S.aureus*-ի աճը
ժելատին-մաննիտոլ
դեղնուցադային ագարի վրա



Նկար 2. *S.aureus*-ի
մանրադիտակային պատկերը

Ի տարբերություն ԳՕՍՍ 10444.2-94-ի, որում աղային կամ շաքարային արգանակի և փորձարկվող մթերքի կամ դրա նոսրացումների միջև հարաբերակցությունը 1:6 կամ 1:7 է, ԳՕՍՍ 31746-2012-ում հարաբերակցությունը պետք է լինի 1:10-ի, իսկ կրկնակի կոնցենտրացիայի դեպքում՝ 1:1-ի: Ինչպես նաև, ԳՕՍՍ 31746-2012-ի համաձայն, անհրաժեշտության դեպքում, բացի ջերմակայուն նուկլեազ սինթեզելու ունակությունից (ԳՕՍՍ 10444.2-94), որոշվում է նաև հեմոլիտիկ ակտիվությունը:

ԳՕՍՍ 10444.2-94 «Սննդամթերք. *Staphylococcus aureus*-ի հայտնաբերման և քանակի որոշման մեթոդներ» ստանդարտում կոագուլադրական ստաֆիլակոկներից ներառված է միայն առավել բնութագրական և վտանգավոր *Staphylococcus aureus* տեսակի հայտնաբերման մասին տեղեկատվությունը, իսկ ԳՕՍՍ 31746-2012 «Սննդամթերք. կոագուլադրական ստաֆիլակոկների և *Staphylococcus aureus*-ի քանակի հայտնաբերման և որոշման մեթոդներ» ստանդարտում առկա են նաև այլ կոագուլադրական մանրէների հայտնաբերման մասին մեթոդներ, քանի որ դրանք ևս վտանգ են ներկայացնում հանրային առողջության համար: ԳՕՍՍ 31746-2012-ի հավելված Ա-ի աղյուսակ Ա.1-ում ներկայացված է ագետոինի առաջացմամբ և մալտոզի աերոբ պայմաններում խմորմամբ կոագուլադրական ստաֆիլակոկների տեսակների և ենթատեսակների տարբերակման եղանակը, որի համաձայն *Staphylococcus aureus*-ը նույնականացվում է, եթե հայտնաբերված տեսակն առաջացնում է ագետոին և ընդունակ է խմորելու մալտոզը աերոբ պայմաններում:

Ելնելով վերոգրյալից՝ հարկ է նշել, որ ԳՕՍՍ 31746-2012 ստանդարտն ավելի ընդգրկուն է և, բացի *Staphylococcus aureus*-ից, ներառում է նաև հանրային առողջության տեսակետից ևս վտանգ ներկայացնող այլ պայմանական ախտածին, կոագուլադրական ստաֆիլակոկներ:

Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարի՝ 2010 թվականի մարտի 10-ի N06-Ն հրամանի հավելված 1-ի «Պարենային հումքի և սննդամթերքի անվտանգությանը ներկայացվող հիգիենիկ պահանջներ»-ում [1] և հավելված 8-ի «Պահածոյացված սննդամթերքի անվտանգությանը ներկայացվող հիգիենիկ պահանջներ»-ում [2], ինչպես նաև Մաքսային միության «Կաթի և կաթնային արտադրանքի անվտանգության մասին» 033/2013, «Մսի և մսամթերքի անվտանգության մասին» 034/2013 տեխնիկական կանոնակարգերում [7,8] նորմավորվում է միայն *Staphylococcus aureus* (ոսկեգույն ստաֆիլակոկ) տեսակի մանրէն, որը, ինչպես արդեն նշվել է, պատկանում է կոագուլադրական ստաֆիլակոկների շարքին:

Մաքսային միության 021/2011 «Սննդամթերքի անվտանգության մասին» տեխնիկական կանոնակարգի հավելված 2-ի աղյուսակ 2-ում «Պահածոյացված սննդամթերքի անվտանգության մանրէաբանական ցուցանիշներ»-ում Դ խմբի կիսապահածոների մանրէաբանական ցուցանիշներում [9] *Staphylococcus aureus*-ի (ոսկեգույն ստաֆիլակոկ) հետ միասին ներառված են նաև մյուս կոագուլադրական ստաֆիլակոկները: Ավելին, Եվրոպական հանձնաժողովի №2073/2005 և №1441/2007 միջազգային կանոնակարգերով սահմանված սննդամթերքի անվտանգության մանրէաբանական ցուցանիշների վերաբերյալ փաստաթղթերում կաթնամթերքի որոշակի տեսակների դեպքում նորմավորվում են կոագուլադրական ստաֆիլակոկները: Մասնավորապես հում կաթից պատրաստված պանիրներում կոագուլադրական ստաֆիլակոկների քանակը չպետք է գերազանցի 10^2 ԳԱՄ/գ-ը (գաղութ առաջացնող միավոր), իսկ 10^5 ԳԱՄ/գ քանակի գերազանցման դեպքում պետք է որոշվի նաև ստաֆիլակոկային էնտերոտոքսինների քանակը [15,16]:

Համաձայն Անգլիայի հանրային առողջության ինֆեկցիոն ազգային ծառայության՝ կոագուլադրական ստաֆիլակոկների քանակը պատրաստի ուտեստներում համարվում է նորմայից շեղում, եթե այն մեծ է կամ հավասար 10^4 ԳԱՄ/գ-ի, իսկ 20 ԳԱՄ/գ-ից մինչև 10^4 ԳԱՄ/գ-ի տիրույթում գտնվող քանակը համարվում է սահմանային [20]:

Այսպիսով, նմանատիպ տարբերությունների ուսումնասիրումն ու վերհանումը նպաստակ ունեն չէ-ում բարելավելու սննդամթերքի անվտանգության մանրէաբանական ցուցանիշներին ներկայացվող պահանջները միջազգային և եվրասիական նորմատիվային փաստաթղթերին համապատասխան, ինչպես նաև գիտության զարգացման ռիթմին համահունչ:

Ընդունված է 27.02.23

Различия в нормативных документах, регламентирующих безопасность пищевых продуктов, относительно бактерий рода *Staphylococcus*

С.А.Николян, А.В.Цаканян, Н.А.Андреасян, С.Т.Мартиросян

Основной причиной пищевых отравлений могут быть стафилококковые бактерии, различающиеся по способности ферментировать сахара и продуцировать коагулазу, подразделяясь на коагулазоположительные и коагулазоотрицательные. Наряду с опасными представителями данного рода и широко распространенными *S.aureus*, другие коагулазоположительные стафилококки, такие

как некоторые штаммы *S.intermedius* и *S.hyicus*, также имеют факторы вирулентности и могут вызывать заболевания пищевого происхождения.

Более того, изучение и выявление различий между евразийскими (ЕАЭС), международными и национальными (Республика Армения) нормативными документами по безопасности пищевых продуктов на предмет стандартизации коагулазоположительных стафилококков позволят совершенствовать микробиологические требования в Армении и влиять на темпы развития науки.

Differences in Food Safety Regulations Regarding Bacteria of the Genus *Staphylococcus*

S. H. Nikolyan, A. V. Tsakanyan, N. A. Andreasyan, S. T. Martirosyan

The major cause of food poisoning can be staphylococcal bacteria, which differ in their ability to ferment sugars and produce coagulase subdivided into coagulase-positive and coagulase-negative. Along with dangerous members of this genus and the widespread *S.aureus*, other coagulase-positive staphylococci, such as some strains of *S.intermedius* and *S.hyicus*, also have virulence factors and can cause foodborne diseases.

Moreover, the study and identification of differences between the Eurasian (EAEU), international, and national (Republic of Armenia) food safety regulations for the standardization of coagulase-positive staphylococci will improve microbiological requirements in Armenia and influence the pace of science development.

Գրականություն

1. Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարի 2010 թվականի մարտի 10-ի N06-Ն հրաման, հավելված 1-ի «Պարենային հումքի և սննդամթերքի անվտանգությանը ներկայացվող հիգիենիկ պահանջներ»:
2. Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարի 2010 թվականի մարտի 10-ի N06-Ն հրաման, հավելված 8-ի «Պահածոյացված սննդամթերքի անվտանգությանը ներկայացվող հիգիենիկ պահանջներ»:
3. ՀՍ ԻՍՕ 6888-2-2008: Սննդամթերքի և անասնակերի մանրէաբանություն. կոագուլադրական ստաֆիլոկոկների (*Staphylococcus aureus* և այլ տեսակներ) հայտնաբերման հորիզոնական մեթոդ. Մաս 2. Ճագարների պլազմայի ֆիբրինոգենի ազարի միջավայրի կիրառման մեթոդ:
4. ГОСТ 10444.2-94: Продукты пищевые. Методы выявления и определения количества *Staphylococcus aureus*.
5. ГОСТ 31746-2012: Продукты пищевые. Методы выявления и определения количества коагулазоположительных стафилококков и *Staphylococcus*.
6. ГОСТ 26669-85: Продукты пищевые и вкусовые. Подготовка проб для микробиологических анализов.
7. ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕГЛАМЕНТ ТАМОЖЕННОГО СОЮЗА (ТР ТС 033/2013) «О безопасности молока и молочной продукции».
8. ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕГЛАМЕНТ ТАМОЖЕННОГО СОЮЗА (ТР ТС 034/2013) «О безопасности мяса и мясной продукции».

9. ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕГЛАМЕНТ ТАМОЖЕННОГО СОЮЗА (ТР ТС 021/2011) «О безопасности пищевой продукции».
10. *Crivellaro S., Leone I., Bianco O., Savoia D.* Surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated in Torino (northwest Italy). *Diagn Microb Infect Dis.*, 2011, 69:250–257.
11. *Iannetti L., Visciano P., Marfoglia C., Iannitto G., Parisciani G., Sericola M., Petrone D., Mangieri M.S., Pomilio F. and Schirone M.* (2019). Paper. Coagulase Positive Staphylococci Enumeration And Enterotoxins Detection In Milk And Dairy Products from Central Italy. *Ital. J. Food Sci.*, v. 31, 2019-618.
12. *Lindsay JA.* Genomic variation and evolution of *Staphylococcus aureus*. *Int J Med Microbiol.*, 2010 Feb, 300(2-3):98-103. doi: 10.1016/j.ijmm.2009.08.013. Epub 2009 Oct 7. PMID: 19811948.
13. *Martins P. D., de Almeida T. T., Basso A. P., de Moura T. M., Frazzon J., Tondo E. C., & Frazzon A. P. G.* (2013). Coagulase-Positive Staphylococci Isolated from Chicken Meat: Pathogenic Potential and Vancomycin Resistance. *Foodborne Pathogens and Disease*, 10(9), 771–776. doi:10.1089/fpd.2013.1492.
14. PHE National Infection Service. Enumeration of coagulase-positive staphylococci (*Staphylococcus aureus* and other species), FNES8 [F12], Version number 4, 19.08.2016.
15. Regulation (EC) No 1441/2007 of 5 December 2007 amending Regulation (EC) No 2073/2005 on microbiological criteria for foodstuffs, Official Journal L 322.
16. Regulation (EC) No 2073/2005 on microbiological criteria for foodstuffs, Official Journal L 338.
17. *Samelis J., Kakouri A., Kondyli E., & Pappa E. C.* (2019). Effects of curd heating with or without previous milk pasteurisation on the microbiological quality and safety of craft-made 'Pasta Filata' Kashkaval cheese curds. *International Journal of Dairy Technology*, 72(3), 447–455.
18. *Sievert DM., Rudrik JT., Patel JB., McDonald LC., Wilkins MJ., Hageman JC.* Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002–2006. *Clin Infect Dis.*, 2008, 46:668–674.
19. *Tice AD., Rehm SJ.* Meeting the challenges of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis.*, 2010, 51:S171–S175.
20. <http://minzdrav.gospmr.org/press-tsentr/arhiv/o-stafilokokke-i-stafilokokkovoy-infektsii1434.html>
21. <https://www.invitro.ru/moscow/library/bolezni/35829/>
22. https://vuzlit.com/946873/pischevye_otravleniya_bakterialnoy_prirody

ՀՏԴ 615.356:616-003.725:577.15
DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.3-141

Սպառողների տեղեկացվածության մակարդակը կենսասակտիվ հավելումների վերաբերյալ

Ա.Վ.Նազարյան, Լ.Ա.Բարխուդարյան, Լ.Գ.Նազարյան,
Ա.Բ.Բարսեղյան, Մ.Հ.Սիմոնյան

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

*Բանալի բառեր. կենսասակտիվ հավելում, սննդային հավելում, վիտամիններ,
սպառող*

Ներկայումս կենսասակտիվ հավելումների սպառումը լայն տարածում է գտել ամբողջ աշխարհում: Կենսասակտիվ հավելումների (ԿԱՀ) համաշխարհային շուկան 2022 թվականի դրությամբ գնահատվել է 163 մլրդ 986 մլն ԱՄՆ դոլար և ակնկալվում է, որ 2023-ից մինչև 2030 թվականը տարեկան աճի միջին տեմպը կլինի 9,0% [5]: ԿԱՀ-երի պահանջարկն արագորեն աճում է ամբողջ աշխարհում, քանի որ մարդիկ կարծում են, որ ԿԱՀ-երի օգտագործումը կարող է կանխել ոչ վարակիչ հիվանդությունները (Noncommunicable diseases), ինչպիսիք են ճարպակալումը, շաքարախտը, սիրտ-անոթային և նյարդաբանական խանգարումները, ինչպես նաև կոգնի պահպանել առողջությունն ու բարեկեցությունը [5,8,19]:

ԿԱՀ-երի անվտանգության, որակի և արդյունավետության հետազոտությունների ժամանակ առաջացած գիտական և օրենսդրական բազմաթիվ խնդիրներ ընդհանուր են բոլոր երկրներում [7]: ԱՄՆ-ում ԿԱՀ-երի կարգավորումն իրականացվում է երկու հիմնական օրենքների հիման վրա՝ «Սննդային հավելումների առողջապահության և կրթության» օրենքի (Dietary Supplement Health and Education Act, 1994թ.) և «Սննդային հավելումներ և առանց դեղատոմսի դեղեր սպառողների պաշտպանության» օրենքի (Dietary Supplement and Nonprescription Drug Consumer Protection Act, 2006), որոնք փոփոխություններ են սննդի, դեղերի և կոսմետիկ միջոցների դաշնային օրենքում (Food, Drug, and Cosmetic Act), [4,14]: Ըստ ԱՄՆ-ի սննդամթերքի և դեղորայքի վարչության (Food and Drug Administration)՝ կենսասակտիվ հավելումները ներառում են վիտամիններ, հանքանյութեր, դեղաբույսեր, ամինաթթուներ և ֆերմենտներ [20]: Կենսասակտիվ հավելումներն այն

արտադրատեսակներն են, որոնք կիրառվում են որպես սննդակարգի հավելում, որպեսզի ապահովեն օրգանիզմը լրացուցիչ օգտակար սննդանյութերով [16]: ԿԱՀ-երը կարող են օգտակար նշանակություն ունենալ օրգանիզմի համար, սակայն դրանք չունեն հաստատված բուժական ազդեցություն [12]:

Չնայած ԿԱՀ-երի լայն սպառմանը՝ առողջության համար դրանց օգտակար լինելու վերաբերյալ առկա են սահմանափակ քանակությամբ ապացույցներ: Բացի դրանից, ԿԱՀ-երը կարող են ունենալ նաև կողմնակի ազդեցություններ, որոնք չեն հետազոտվել: Ինչպես նաև սպառողները մեծամասամբ չեն տեղեկացնում առողջապահական ոլորտի աշխատակիցներին իրենց կողմից ԿԱՀ-երի կիրառման մասին, որն էլ կարող է հանգեցնել դեղի և ԿԱՀ-երի փոխազդեցությունից անցանկալի հետևանքների առաջացման ռիսկի մեծացման [16,18]: Սպառողների կողմից ԿԱՀ-երի ինքնուրույն կիրառման մեծ աճ է նկատվել 2020 թ. COVID-19 համաճարակի տարածման ժամանակ: Այդ ընթացքում սկսվեց հեռուստատեսությամբ և համացանցով որոշ ԿԱՀ-երի կիրառման գովազդը ինչպես COVID-19-ով վարակվելուց պաշտպանվելու, այնպես էլ բուժմանը նպաստելու համար: 2020 թ.-ի մարտ ամսվա մեկ շաբաթվա ընթացքում Elderberry (Վիտամին C, Վիտամին D, Ցինկ) և Ցինկ վիտամինների վաճառքն աճել է համապատասխանաբար՝ 255% և 415%-ով [2,11]:

Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ԱՄՆ-ի չափահաս բնակչության մոտ 60%-ը օգտվում են կենսաակտիվ հավելումներից, որոնցից 46,1%-ը նշել են, որ օգտագործում են ինքնուրույն՝ առանց բժշկի կամ դեղագետի հետ խորհրդակցության [3,6]: Ասիական երկրներում հետազոտությունները ցույց են տվել, որ կենսաակտիվ հավելումներ կիրառում են ճապոնացիների 90%-ը, Հնդկաստանի բնակչության 75%-ը և չինացիների 67%-ը [9]: Ըստ Ռուսաստանի Դաշնության հասարակական կարծիքի ուսումնասիրման կենտրոնի տվյալների՝ 2021թ.-ի տվյալներով ռուսների 52%-ը կիրառում են կենսաակտիվ հավելումներ [9]:

Սպառողների շրջանում ԿԱՀ-երի մասին գիտելիքների գնահատումը կարող է օգնել ձևավորելու ավելի ճիշտ տեղեկատվական միջոցառումներ, մարդկանց ավելի իրազեկ դարձնելու դրանց մասին և նպաստելու առողջության բարելավմանը [12,13]: Եվրոպայի զարգացած երկրներից Լեհաստանի բնակչության շրջանում հետազոտություն է իրականացվել կենսաակտիվ հավելումների մասին գիտելիքների մակարդակի վերաբերյալ: Հետազոտությանը մասնակցել են բժշկական կրթություն չունեցող անձինք, որոնց 56,2%-ը պարբերաբար են կիրառում, 20,1%-ը՝ ամեն օր, իսկ 23,7%-ը չեն կիրառում ԿԱՀ-եր:

ԿԱՀ-երի մասին գիտելիքների մակարդակը եղել է ցածր, սխալ պատասխանները հիմնականում եղել են արդյունավետության վերաբերյալ [13]: Սպառողների կողմից ԿԱՀ-երի պատշաճ կիրառմանը նպաստելու համար կարևոր է ԿԱՀ-երի վերաբերյալ սպառողների գիտելիքների գնահատումը [12]:

Սույն հետազոտության նպատակն է գնահատել սպառողների շրջանակում ԿԱՀ-երի մասին տեղեկացվածության մակարդակը:

Նյութը և մեթոդները

01.2023 - 06.2023 թթ. սպառողների շրջանում հետազոտությունն իրականացվել է հարցման մեթոդով հարցաթերթիկի միջոցով: Հարցաթերթիկը մշակվել է ԱՀԿ-ի ստանդարտ ուղեցույցների և հարցաշարերի հիման վրա [15]:

Հետազոտական աշխատանքի էթիկական նորմերը պահպանելու համար յուրաքանչյուր մասնակցի ներկայացվել են հետազոտության նպատակը և կարևորությունը: Մասնակցությունը եղել է միայն կամավորության սկզբունքով, հարցումը կատարվել է անանուն, և տվյալների գաղտնիությունը պահվել է հետազոտության ողջ ընթացքում:

Հարցման մասնակիցների քանակը հաշվարկվել է ըստ բանաձևի՝ հաշվի առնելով 2022թ.-ի հոկտեմբեր ամսվա դրությամբ ՀՀ-ում մշտական բնակչության թվաքանակի ցուցանիշը (ՀՀ-ում մշտական բնակչության թվաքանակը 2 928 914 է), [1,17]: Վստահության աստիճանն ընտրվել է 95%, և սխալի հավանականությունը 5% դիտարկելու դեպքում հարցման մասնակիցների քանակը լինում է 385:

Հարցումն իրականացվել է սպառողներին հասանելի լեզվով՝ հայերեն, և ներառված են եղել միայն փակ հարցեր, պարզ և մատչելի շարադասությամբ: Հարցաթերթիկը կազմված է եղել 32 հարցից, որոնցից 9-ը եղել են սոցիոդեմոգրաֆիկ հարցեր, 8-ը՝ ինքնաբերական, 11-ը՝ ԿԱՀ-երի մասին տեղեկացվածության և կիրառման, 4-ը՝ գովազդի նկատմամբ սպառողների դիրքորոշման վերաբերյալ:

Հարցմանն ընդգրկվել են 18 տարեկանը լրացած, ՀՀ-ում մշտական բնակություն ունեցող անձինք մարզերից և Երևանից:

Ստացված տվյալները վերլուծվել են SPSS (23,0) ծրագրի միջոցով:

Արդյունքները և քննարկումը

Չնայած անվտանգության, որակի և արդյունավետության վերաբերյալ սահմանափակ հետազոտությունների և ապացույցների առկայությանը՝ ԿԱՀ-երը բոլոր երկրներում մեծ սպառում ունեն: Հետա-

զոտության ընթացքում ուսումնասիրվել են սպառողների կողմից ԿԱՀ-երի կիրառումը և դրանց վերաբերյալ սպառողների տեղեկացվածության մակարդակը:

Սույն հետազոտությանը մասնակցել են ՀՀ 385 չափահաս քաղաքացիներ՝ տարբեր տարիքի և կրթական մակարդակի: Արձագանքման տոկոսը կազմել է 99,2%:

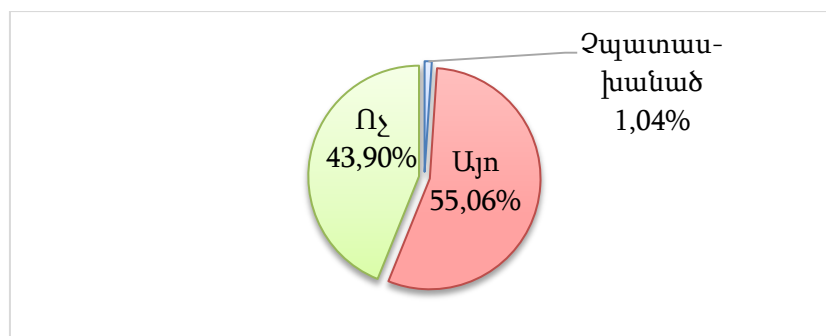
Հարցումն անց է կացվել Երևանի վարչական շրջաններում և ՀՀ բոլոր մարզերում՝ չկրկնվող պատահական ընտրանքի սկզբունքով: Ստորև բերված աղյուսակում ներկայացված են մասնակիցների դեմոգրաֆիկ տվյալները:

Աղյուսակ

Սպառողների դեմոգրաֆիկ տվյալները

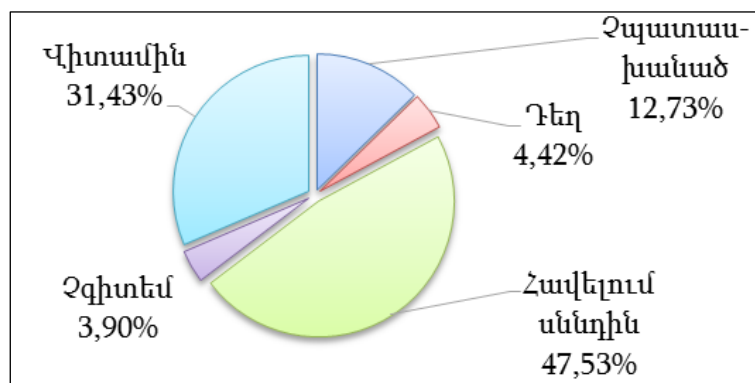
		Արդյունքներ						
Դեմոգրաֆիկ տվյալներ	Տարիքային խումբ	18-25	26-35	36-45	46-55	56-64	>65	
		17,4%	36,6%	22,3%	13,8%	6,8%	2,3%	
	Սեռ	Իգական			Արական			
		92,5%			6,7%			
	Կրթություն	Միջնակարգ	Միջին մասնագիտ.		Բարձրագույն (բակալավր, մագիստրոս)		Հետբուհական կրթություն	
		11,1%	30,1%		56,3%		1,5%	

Ըստ հետազոտության արդյունքների՝ սպառողների 55,06%-ը ծանոթ էին կենսաակտիվ հավելումներին, իսկ 43,90%-ը ընդհանրապես չէին լսել դրանց մասին (նկար 1):



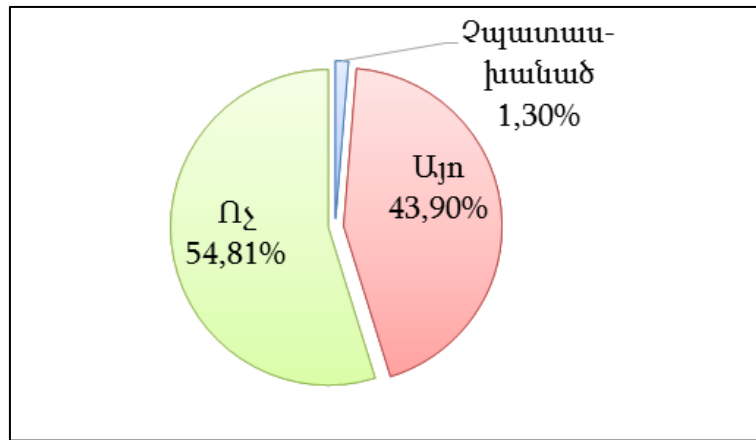
Նկար 1. Սպառողների տեղեկացվածությունը ԿԱՀ-երի մասին

Սոցիոլոգիական հարցման հաջորդ խնդիրն էր պարզել սպառողների տեղեկացվածության մակարդակը կենսաակտիվ հավելումների վերաբերյալ: Ըստ հետազոտության արդյունքների՝ հարցվածների 47,27%-ը տեղյակ էին, որ ԿԱՀ-երը հավելումներ են սննդին, 31,43%-ը կարծում էին, որ դրանք վիտամիններ են, իսկ 4,42%-ը՝ դեղեր են: Կարևոր է նշել այն փաստը, որ գտնվել էին սպառողներ (3,9%), ովքեր երբևէ չէին լսել և չգիտեին, թե ինչ են կենսաակտիվ հավելումները, իսկ հարցվածների 12,73%-ը չէին ցանկացել պատասխանել տվյալ հարցին: Դա թույլ է տալիս ենթադրել, որ նրանք խուսափել են այդ հարցին պատասխանելուց, քանի որ չունեն բավարար գիտելիքներ և տեղեկություն ԿԱՀ-երի վերաբերյալ (նկար 2):

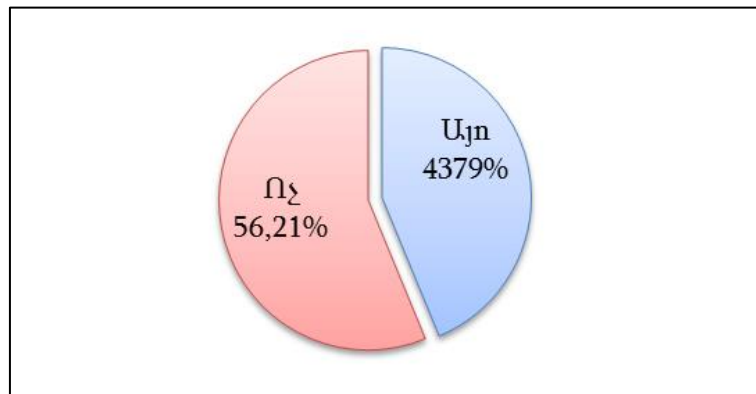


Նկար 2. Սպառողների գիտելիքները ԿԱՀ-երի մասին

Հետազոտության ընթացքում ուսումնասիրվել է նաև սպառողների կողմից ԿԱՀ-երի կիրառության մակարդակը ՀՀ-ում: Այսպիսով, մասնակիցների 43,90%-ը նշել էին, որ կյանքի տարբեր ժամանակաշրջաններում կիրառել են տարբեր տեսակի կենսաակտիվ հավելումներ (նկար 3): Ընդ որում կարևոր է նշել, որ նրանց 56,21%-ը նախքան կիրառումը չեն անցել որևէ բժշկական հետազոտություն (նկար 4): Ստացվում է, որ սպառողների գերակշռող մեծամասնությունը կարող են կիրառել ԿԱՀ-երը՝ առանց ախտորոշման և առանց պատկերացնելու դրանց՝ առողջությանը հասցնող իրական վնասները, որն էլ կարող է հետագա առողջական խնդիրների զարգացման պատճառ դառնալ:



Նկար 3. Սպառողների կողմից ԿԱՀ-երի կիրառումը՝ արտահայտված տոկոսներով



Նկար 4. ԿԱՀ-երի կիրառումից առաջ բժշկական հետազոտություն անցնելու տվյալները՝ արտահայտված տոկոսներով

Այս ցուցանիշը հետևանք է այն բանի, որ ՀՀ-ում սպառողների մեծամասնությունը կարծում են, որ իրենց սննդակարգը չի ապահովում բավարար սննդարար նյութեր օրգանիզմի համար, և առանց ախտորոշման, առանց առողջապահական մասնագետների դիմելու կիրառում են կենսաակտիվ հավելումներ: Այնինչ կենսաակտիվ հավելումների նմանօրինակ կիրառումը կարող է հանգեցնել օրգանիզմում դրանց ավելցուկի, որն էլ ունի իր բացասական հետևանքներն օրգանիզմի համար: Մեր հետազոտության արդյունքները նման են Լեհաստանում կատարված հետազոտության արդյունքներին, որտեղ նույնպես սպառողների գերակշիռ մասը կիրառում էր տարբեր տե-

սակի կենսաակտիվ հավելումներ՝ չունենալով անհրաժեշտ գիտելիքներ դրանց վերաբերյալ [13]:

Այսպիսով, հետազոտության արդյունքում պարզ է դառնում, որ սպառողների զգալի մասը կիրառում է կենսաակտիվ հավելումներ՝ առանց նախօրոք անցնելու համապատասխան հետազոտություններ, որը հետևանք է նրանց ոչ բավարար տեղեկացվածության: Այդ բացը լրացնելու նպատակով առողջապահական ոլորտի աշխատակիցների կողմից պետք է իրականացվեն տեղեկատվական միջոցառումներ՝ սպառողներին ներկայացնելու համար կենսաակտիվ հավելումների և դեղերի միջև տարբերությունը, դրանց կիրառումից առաջ հետազոտություններ անցնելու կարևորությունը և առողջության պահպանման մի շարք կարևոր հարցեր: Բացի դրանից, կենսաակտիվ հավելումների որակի, արդյունավետության և անվտանգության վերաբերյալ պահանջներն այնքան խիստ չեն, որքան դեղերինը, ինչպես նաև ԿԱՀ-երի շրջանառությունը չունի բավարար վերահսկողություն, և դրանց ոչ տեղին կիրառումը կարող է վտանգել սպառողի առողջությունը:

Ընդունված է 30.06.23

Осведомленность потребителей о биоактивных добавках

**А.В.Назарян, Л.А.Бархударян, Л.Г.Назарян, А.Б.Барсегян,
М.Г.Симонян**

Потребление биоактивных добавок (БАД) распространено во всем мире, что приводит к многочисленным научным и законодательным проблемам, касающимся их безопасности, качества и эффективности.

Целью данного исследования является оценка уровня осведомленности потребителей о БАД. В Армении был проведен опрос среди 385 взрослых граждан с целью оценки осведомленности потребителей. По результатам исследования 55,06% участников были знакомы с БАД, 43,9% признались, что употребляли их на разных этапах жизни и из них 56,2% без прохождения медицинского обследования. Это исследование выявило значительное число потребителей, которые не осведомлены и используют добавки без надлежащей оценки. Для восполнения этого пробела медицинским работникам необходимо проводить информационные мероприятия по просвещению потребителей о разнице между БАД и лекарствами, необходимости проведения исследований перед их применением и изучить ряд важных вопросов здравоохранения. Кроме того, требования к качеству, эффективности и безопасности БАД не столь строги, как к лекарственным средствам, и оборот БАД недостаточно контролируется, а их нецелевое использование может представлять риск для здоровья потребителя.

Awareness of Consumers on Dietary Supplements

**A. V. Nazaryan, L. A. Barkhudaryan, L. G. Nazaryan, A. B. Barseghyan,
M. H. Simonyan**

The consumption of dietary supplements is prevalent worldwide, leading to numerous scientific and legislative challenges regarding their safety, quality, and effectiveness. The purpose of this study is to assess the level of consumer awareness on bioactive supplements. A survey was conducted among 385 adult citizens in Armenia to gauge consumer awareness. According to the results of the study, 55,06% of the participants were familiar with dietary supplements, 43,9% admitted using them at different stages of life and 56,2% of them didn't undergo any medical examination. This study unveils a significant number of consumers who are ignorant and use supplements without proper evaluation. To bridge this knowledge gap, healthcare professionals have to educate consumers about the distinctions between supplements and medications, emphasize the necessity of medical examinations, and address vital health concerns. Furthermore, regulations pertaining to the quality, efficacy, and safety of dietary supplements are less stringent compared to medications, resulting in inadequate control over their distribution and an increased risk of consumer health hazards.

Գրականություն

1. Արմատատ (ՀՀ վիճակագրական կոմիտե), Հայաստանի Հանրապետության վիճակագրության պետական խորհուրդ: Մարդահամար 2022: Մամուլի հաղորդագրություն, ք. Երևան, 28 ապրիլ, 2023: <https://armstat.am/file/doc/99537278.pdf>
2. Adams KK., Baker WL., Sobieraj DM. Myth Busters: Dietary Supplements and COVID-19. *Annals of Pharmacotherapy*. 2020; 54(8):820-826. doi:10.1177/1060028020928052.
3. Anders S., & Schroeter C. (2017). The impact of nutritional supplement intake on diet behavior and obesity outcomes. *PLoS ONE*, 12(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185258>.
4. Anthony L. Young, James William Woodlee, Michael M. McGuffin (2018). An Overview of FDA Regulated Products. Chapter 9 Dietary supplements. Publisher: Elsevier <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811155-0.00009-0>
5. Dietary supplements market size, share & trends analysis report by ingredients (vitamins, minerals), by forms, by application, by end user, distribution channel, by regions, and segment forecasts. 2022–2030. Report ID: 978-1-68038-919-7. Availableat: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/dietary-supplements-market>.
6. Du M., Luo H., Blumberg J. B., Rogers G., Chen F., Ruan M., Shan Z., Biever E., & Zhang F. F. (2020). Dietary Supplement Use among Adult Cancer Survivors in the United States. *The Journal of nutrition*, 150(6), 1499–1508. <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa040>.
7. Dwyer J. T., Coates P. M., & Smith M. J. (2018, January 4). Dietary supplements: Regulatory challenges and research resources. *Nutrients*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu10010041>.

8. Fortune Business Insights Dietary Supplements Market Size & COVID-19 Impact Analysis, By Type (Vitamins, Minerals, Enzymes, Fatty Acids, Proteins, and Others), Form (Tablets, Capsules, Liquids, and Powders, and Regional Forecasts), 2021–2022. Published January 2022. Available online: <https://www.fortunebusinessinsights.com/dietary-supplements-market-102082>.
9. *Glubokova L. G., Kokhanenko D. V., & Bogdanova M. M.* (2021). Regulating the Market of Food Additives: World and Domestic Experience. In IOP Conference Series: Earth and Environmental Science (V. 670). IOP Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/670/1/012016>.
10. *Gorshkova E. D.* (2022). Features of advertising Communication in the Market of biologically active additives. Humanities and Social Sciences. Bulletin of the Financial University, 12(3), 26–29. <https://doi.org/10.26794/2226-7867-2022-12-3-26-29>.
11. *Grebaw J.* Dietary supplement sales skyrocket during coronavirus pandemic. <https://www.nutritionaloutlook.com/article/dietary-supplement-sales-skyrocket-during-coronavirus-pandemic>. Published April 1, 2020. Accessed April 2, 2020.
12. *Karbownik M. S., Horne R., Paul E., Kowalczyk E., & Szemraj J.* (2021). Determinants of knowledge about dietary supplements among polish internet users: nationwide cross-sectional study. Journal of Medical Internet Research, 23(4). <https://doi.org/10.2196/25228>.
13. *Karbownik M. S., Paul E., Nowicka M., Nowicka Z., Kowalczyk R. P., Kowalczyk E., & Pietras T.* (2019). Knowledge about dietary supplements and trust in advertising them: Development and validation of the questionnaires and preliminary results of the association between the constructs. PLoS ONE, 14(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218398>.
14. *Kennett G.* Time for change: Stepping up the FDA's regulation of dietary supplements to promote consumer safety and awareness. J. Law Health, 2019, 33, 47–78.
15. Pharmacy survey on patient safety culture. Prepared by: Westat, Rockville, MD Martha Franklin, M.A. Joann Sorra, Ph.D. Principal Investigators. AHRQ Publication No. 18-0039-EF Replaces 12(13)-0085 July 2018. <http://sur.l.hqj>.
16. *Ronis M. J. J., Pedersen K. B., & Watt J.* (2018, January 6). Adverse Effects of Nutraceuticals and Dietary Supplements. Annual Review of Pharmacology and Toxicology. Annual Reviews Inc. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010617-052844>.
17. Sample Size Calculator. <https://www.calculator.net/sample-size-calculator.html?type=1&cl=98&ci=4&pp=50&ps=2928914&x=111&y=17>.
18. *Sirico F., Miressi S., Castaldo C., Spera R., Montagnani S., Di Meglio F., & Nurzynska D.* (2018). Habits and beliefs related to food supplements: Results of a survey among Italian students of different education fields and levels. PLoS ONE, 13(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191424>.
19. *Télessy I. G., Buttar H. S., Wilson D. W., & Okpala C. O. R.* (2023). Dietary supplements could prevent cardiometabolic syndrome: Are they safe and reliable enough for disease prevention and health promotion? Frontiers in cardiovascular medicine, 10, 1091327. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1091327>.
20. United States Food & Drug Administration Dietary Supplement Products & Ingredients. Updated February 2022. Available online: <https://www.fda.gov/food/dietary-supplements/dietary-supplement-products-ingredients>.

Վիլեն Պարույրի Հակոբյան (Ծննդյան 85-ամյակի առթիվ)



Լրացավ հայ բժշկագիտության երաստավոր, ՀՀ ԳԱԱ ակադեմիկոս Վիլեն Պարույրի Հակոբյանի ծննդյան 85-ամյակը, որի կյանքն անմնացորդ նվիրում է Հայրենիքին: Բովանդակալից ու հազեցած կյանքի ուղի է անցել վաստակաշատ գիտնականը՝ գյուղական բժշկական տեղամասի վարիչի պաշտոնից մինչև Երևանի բժշկական համալսարանի ռեկտոր, «Հայաստանի բժշկագիտություն հանդեսի» գլխավոր խմբագիր, ՀՀ ԳԱԱ բնական գիտությունների բաժանմունքի ակադեմիկոս-քարտուղար, ՀՀ ԳԱԱ նախագահության խորհրդական:

«Հայաստանի բժշկագիտություն» հանդեսի խմբագրակազմը խորին խոնարհումով ու ակնածանքով շնորհավորում է Ձեզ Ձեր ծննդյան 85-ամյակի կապակցությամբ: Դուք Ձեր արգասաբեր գործունեության մեջ նախևառաջ կարևորեցիք Հայրենիքն ու նրա շահը: Ինչ էլ որ արել եք, ամենից առաջ Ձեր նպատակը եղել է անշահախնդիր ծառայելը ժողովրդին: Հայրենիքն էլ ըստ արժանվույն գնահատել է Ձեր գիտակազմակերպչական գործունեությունը՝ շնորհելով Ձեզ ՀՀ գիտության վաստակավոր գործչի կոչում և «Սուրբ Մեսրոպ Մաշտոց» շքանշան, «Մխիթար Հերացի», «Դրաստամատ Կանայան», «Գարեգին Նժդեհ», «Սպարապետ Վ. Մարգարյան» մեդալներ: Երկար տարիներ լինելով Գերագույն հոգևոր խորհրդի անդամ՝ Ձեր ազգանվեր գործունեության համար պարգևատրվել եք նաև Հայ առաքելական եկեղեցու կողմից «Սուրբ Սահակ-Սուրբ Մեսրոպ» և «Սուրբ Ներսես Մեծ» շքանշաններով:

Ձեր կյանքը գիտությանը և ժողովրդին ծառայելու լավագույն օրինակ է, և Ձեր բեղմնավոր գործունեության ու մարդկային բարձր հատկանիշների շնորհիվ Դուք, հիրավի, ձեռք եք բերել մեծ ճանաչում և հարգանք հանրության ամենալայն շրջաններում:

«Հայաստանի բժշկագիտություն» հանդեսի խմբագրակազմը ջերմորեն շնորհավորում է Ձեզ և մաղթում երկար տարիների ստեղծագործ ու անխոնջ աշխատանք:

К 100-летию основания Научно-исследовательского института эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии им.А.Б.Алексяна Минздрава Армении

Ю.Т.Алексян

Для изучения малярии и других паразитарных болезней, проведения работы по борьбе с ними в 1923 г. в Армении был организован Тропический институт, являющийся первым научным учреждением в республике. Это был тот период в истории Армении, когда от малярии погибало больше людей, чем рождалось. С 1971 г. институт назывался Научно-исследовательским институтом эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии, которому было присвоено имя академика АМН СССР А.Б.Алексяна.

Научный профиль института на протяжении всего периода его деятельности – изучение вопросов эпидемиологии, диагностики и профилактики распространенных в Армении инфекционных болезней бактериальной, вирусной и паразитарной природы, а также борьбы с этими болезнями. Основное направление научно-исследовательских работ института и его задачи вновь было утверждено решением Правительства Республики Армения от 1 августа 2002 г.

Институтом была проведена огромная работа по снижению уровня заболеваемости или ликвидации таких инфекционных болезней, как малярия, натуральная оспа, дифтерия, корь, лептоспирозы, кишечные инфекции (брюшной тиф, паратифы А и В, дизентерия, сальмонеллез), полиомиелит, эпидемический паротит, коклюш, сыпной тиф, гельминтозы. В 1973 г. за крупные заслуги в деле борьбы с инфекционными болезнями и в связи с 50-летием со дня основания институт был награжден орденом Трудового Красного Знамени.

На протяжении последних десятилетий сотрудниками института получены оригинальные результаты, представляющие значительный научный и практический интерес в аспекте выяснения ряда вопросов эпидемиологии кампилобактериоза, иерсиниозов, инфекций, вызванных условно-патогенными энтеробактериями, вирусных гепатитов, токсоплазмоза, малярии, эхинококкоза, ротавирусной инфекции, сальмонеллез и т.д. Для вакцинопрофилактики инфекций большой интерес представляют результаты работ по исследованию иммунного ответа лимфоцитов человека в культуре, что позволяет изучить силу иммунного ответа организма к вакцинным препаратам еще до иммунизации и прогнозировать возможности развития аллергических реакций. Сотрудниками института

совместно с коллегами из Франции (Тулуза) проведены исследования по эпидемиологии вирусного гепатита С в Армении.

Подготовка высококвалифицированных научных кадров постоянно находилась в центре внимания института. За весь период его существования подготовлено 30 докторов и 87 кандидатов наук, многие из которых в последующем продолжали работать в области санитарно-эпидемиологической службы и высшего медицинского образования. В институте работали такие известные ученые и деятели практического здравоохранения, как А.Б.Алексанян, Х.Н.Пирумов, Б.Г.Аветикян, Г.С.Павовян, Ш.М.Матевосян, Е.В. Калантарян, С.Т.Мнацаканов, Г.Б.Гукасян и др.

В последние десятилетия в институте функционировали лаборатории эпидемиологии, иммунологии, вирусных инфекций, дезинфекции и стерилизации, микробиологии, паразитологии.

Учитывая сложившуюся с 1989 г. в республике сложную и напряженную эпидемиологическую ситуацию, основными научными задачами института являлись разработка таких актуальных вопросов краевой инфекционной патологии, как эпидемиология кишечных инфекций (иерсиниоза, кампилобактериоза, сальмонеллезов, кишечных инфекций, обусловленных условно-патогенными энтеробактериями), вирусных гепатитов, гельминтозов, изучение природных очагов возбудителей арбовирусных инфекций, малярии. Важной задачей института являлась индикация возбудителей инфекционных болезней, определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и дезинфектантам.

Большое практическое значение могут иметь результаты завершенных работ по изучению высокоэффективных новых дезинфектантов, полученных из отходов и полупродуктов химической промышленности Армении.

Институт был научно-методическим и консультативным центром для учреждений практического здравоохранения республики по вопросам эпидемиологии, диагностики и профилактики инфекционных болезней. На основании результатов проведенных в институте исследований составлены методические документы и приказы Минздрава РА, оформлены заявки на авторское свидетельство.

Институт являлся базой Национального института здравоохранения им. С.Х.Авдалбекяна МЗ РА и Армянского медицинского института. Сотрудники института вовлекались в процесс преподавания эпидемиологии, иммунологии, вирусологии, паразитологии и микробиологии.

В последний период важной задачей, стоящей перед институтом, являлось создание отвечающей современным требованиям материально-технической базы научных исследований. Однако следует отметить, что институт не имел возможности заниматься научными разработками в полном объеме из-за крайне недостаточного финансирования. По этой же

причине институт не мог осуществлять в достаточном масштабе научное сотрудничество с научными учреждениями России и других стран. В то же время необходимо отметить, что сохранялись целостность и потенциальные возможности научного коллектива института и он являлся тем научным центром страны, разработки которого по эпидемиологии инфекционных болезней при определенном финансировании могли принести значительную пользу практическому здравоохранению.

В 2017 г. правительство РА приняло решение о присоединении Научно-исследовательского института эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии им.А.Б.Алексяна Минздрава Армении к Национальному центру по контролю и профилактике заболеваний Минздрава РА.

ՅՈՒ.Թ.ԱԼԵՔՍԱՆՅԱՆԻ ՀԻՇԱՏԱԿԻՆ (1938–2023թթ.)



Երկրային կյանքին հրաժեշտ տվեց իմունաբանության, բջջի մոլեկուլային կենսաբանության և համաճարակաբանության բնագավառում նշանավոր գիտնական, բժշկական գիտությունների դոկտոր, պրոֆեսոր, ՀՀ ԳԱԱ ակադեմիկոս Յուրի Թադևոսի Ալեքսանյանը: Նա Ռուսաստանի բնական գիտությունների, Էկոլոգիայի և կենսագործունեության անվտանգության գիտությունների միջազգային ակադեմիաների իսկական անդամ էր, Փարիզի «Արարատ» միջազգային ակադեմիայի պատվավոր անդամ: 2007թ.

Էկոլոգիայի և կենսագործունեության անվտանգության գիտությունների միջազգային ակադեմիայի կողմից արժանացել է «Գիտության վաստակավոր գործիչ» պատվավոր կոչման և պարգևատրվել «Գիտնականի Աստղ» շքանշանով: 2003 և 2011թթ. վարչապետի կողմից պարգևատրվել է «Շնորհակալագրով»: 2013թ. ՀՀ գիտությունների ազգային ակադեմիայի կողմից պարգևատրվել է «Վաստակագրով»:

Ակադեմիկոս Յու.Թ.Ալեքսանյանը հաջողությամբ համատեղել է գիտական, գիտակազմակերպչական աշխատանքը և մանկավարժական գործունեությունը:

Երկար տարիներ ԵՊՀ-ում և Հայկական բժշկական ինստիտուտում վարել է իմունաբանության դասընթացը:

Յու.Թ.Ալեքսանյանը բազմաթիվ գիտական աշխատանքների (այդ թվում՝ հինգ մենագրության) հեղինակ է, տարբեր կոնֆերանսներում բազմիցս հանդես է եկել գիտական զեկուցումներով:

1986–2006թթ. նա եղել է ՀՀ ԱՆ Ա.Բ.Ալեքսանյանի անվան համաճարակաբանության, վիրուսաբանության և բժշկական մակարուծաբանության ԳՀԻ-ի տնօրեն, 2008–2018թթ.՝ «Հայաստանի բժշկագիտություն» հանդեսի գլխավոր խմբագիր:

«Հայաստանի բժշկագիտություն» հանդեսի խմբագրակազմը վշտակցում է Յու.Թ.Ալեքսանյանի հարազատներին ու մերձավորներին:

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Ակնարկներ

<i>Համբարձումյան Կ.Մ.</i> Հիբրիդային ռևասկուլյարիզացիայի խնդիրը ստորին վերջույթների պերի- ֆերիկ զարկերակների ծավալային խցանմամբ հիվանդությունների դեպքում..	3
<i>Անտոնյան Պ. Մ.</i> Վիզուալիզացիոն մեթոդների կիրառումը ժամանակակից ճառագայթային ուռուցքաբանությունում	9
<i>Ջամալյան Բ.Ռ.</i> Ատոպիկ դերմատիտի պաթոգենեզը, ախտորոշումը և բուժումը. ժամա- նակակից պատկերացումներ	20

Փորձարարական և կանխարգելիչ բժշկություն

<i>Խաչվանքյան Դ.Կ., Մելիքսեթյան Ա.Ա., Նալբանդյան Վ.Վ.</i> Ընկալման դաշտը շրջապատող տարածքի ազդեցությունը տեսագրային նեյրոնների պատասխանների օրինաչափությունների վրա էքստրաստրիար 21ա շրջանում	44
<i>Կարապետյան Ա.Գ., Սանտինի Կ., Պելլեի Մ., Գրիգորյան Վ.Ս., Դալլաքյան Ա.Ս., Պետրոսյան Ժ.Հ.</i> $\text{Cu}[\text{HC}(\text{COO}) (\text{pz}^{\text{Me2}})_2]_2$, $\text{Cu}(\text{II})_2 (3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$ և $\text{Cu} (\text{L}^{\text{CH3}})_2$ Cu-պարու- նակող կոմպլեքսների թունաբանական հատկությունների համեմատական վերլուծություն	55
<i>Պարոնյան Ջ.Խ., Առաքելյան Լ.Ն., Գրիգորյան Լ.Ս., Խաչատրյան Հ.Ս., Գալստյան Ա.Ջ., Ստեփանյան Հ.Ա.</i> Հակադիաբետիկ ամինաթթվային կոմպլեքսի ազդեցությունը պլազմային հեմոստազի որոշ գործոնների վրա	64

Կլինիկական բժշկություն

<i>Չարյան Ա.Գ., Չալիկյան Ն.Գ., Գևորգյան Ա.Ջ.</i> Ազդրոսկրի պրոքսիմալ կոտրվածքների բուժումը մեծահասակ և ծերու- նական տարիքում	72
<i>Համբարձումյան Կ.Մ.</i> Հիբրիդային ռևասկուլյարիզացիա ստորին վերջույթների երկար զարկե- րակային օկլյուզիվ հիվանդությունների դեպքում՝ զուգակցված շաքարային դիաբետի հետ	80
<i>Սոցկի Պ.Օ., Սոցկյա Օ.Լ., Հայրապետյան Հ.Ս., Սաֆարյան Մ.Դ.</i> Կանանց մոտ վերարտադրողական ելքերի համեմատական բնութագիրը միջերկրածովյան ընտանեկան տենդի և ստուգիչ օրինակի միջև	85
<i>Դրամայան Ա.Ա.</i> Խոր ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզի ախտորոշման և բուժման արդիական խնդիրները	96
<i>Աբրահամյան Ս.Հ., Ղարդյան Գ.Կ.</i> Սրտի բնածին արատների մասնաբաժինը պերինատալ կորուստների իրավիճակային վերլուծության մեջ	112

<i>Սաղաթելյան Լ.Ռ., Վարդանյան Ա.Ռ., Երանյան Մ.Հ.</i> Կարգավորվող երկրորդ տիպի դիաբետիկ պացիենտների մոտ մասնակի շարժական պրոթեզներով կոգնիտիվ ֆունկցիաների և ուղեղի ակտիվության բարելավումը	119
<i>Ասլանյան Ն.Վ.</i> Օստեոպորոզի ախտորոշման դինամիկան վերջին տասը տարիներին տղամարդկանց շրջանում՝ ըստ ռենտգենյան դենսիտոմետրիայի տվյալների ..	126
<i>Նիկոլյան Ս.Հ., Յակոբյան Ա.Վ., Անդրեասյան Ն.Ա., Մարտիրոսյան Ս.Թ.</i> Սննդամթերքի ոլորտը կանոնակարգող նորմատիվային փաստաթղթերում առկա տարբերությունները <i>Staphylococcus</i> ցեղի մանրէների վերաբերյալ .	133
<i>Նազարյան Ա.Վ., Բարխուդարյան Լ.Ա., Նազարյան Լ.Գ., Բարսեղյան Ա.Բ., Մինոնյան Մ.Հ.</i> Սպառողների տեղեկացվածության մակարդակը կենսաակտիվ հավելումների վերաբերյալ	141
Վիլեն Պարույրի Հակոբյան (Ծննդյան 85-ամյակի առթիվ)	150
<i>Ալեքսանյան Յու.Թ.</i> Հայաստանի ԱՆ Ա.Բ. Ալեքսանյանի անվան համաճարակաբանության, վիրուսաբանության և բժշկական մակարոնաբանության գիտահետազոտական ինստիտուտի հիմնադրման 100-ամյակի առթիվ	151
Յու.Թ.Ալեքսանյանի հիշատակին	154

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

<i>Амбарцумян К.М.</i> К вопросу о гибридной реваскуляризации при пролонгированных артериальных окклюзионных заболеваниях нижних конечностей	3
<i>Антонян П. М.</i> Использование визуализационных методов в современной радиационной онкологии	9
<i>Джамалян К.Р.</i> Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении пациентов с atopическим дерматитом	20

Экспериментальная и профилактическая медицина

<i>Хачванкян Д.К., Меликсетян А.А., Налбандян В.В.</i> Влияние окружающего рецептивное поле пространства на паттерны ответов зрительно-чувствительных нейронов экстрастриарной области 21a	44
<i>Карапետян А.Г., Сантини К., Пеллеи М., Григорян В.С., Даллакян А.М., Петросян Ж.Г.</i> Сравнительный анализ токсичности $\text{Cu}[\text{HC}(\text{COO})(\text{pz}^{\text{Me}2})_2]_2$, $\text{Cu}(\text{II})_2(3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$ и $\text{Cu}(\text{L}^{\text{CH}_3})_2$ Cu-содержащих комплексов	55
<i>Паронян З.Х., Аракелян Л.Н., Григорян Л.С., Хачатрян Р.С., Галстян А.З., Степанян А.А.</i> Влияние антидиабетического аминокислотного комплекса на некоторые параметры плазменного гемостаза	64

Клиническая медицина

<i>Чарчян А.Г., Чаликян Н.Г., Геворкян А.Д.</i> Лечение проксимальных переломов бедренной кости в пожилом и старческом возрасте	72
<i>Амбарцумян К.М.</i> Гибридная реваскуляризация при пролонгированных окклюзионных заболеваниях нижних конечностей в сочетании с сахарным диабетом	80
<i>Соцкий П.О., Соцкая О.Л., Айрапетян А.С., Сафарян М.Д.</i> Сравнительная характеристика репродуктивных исходов у женщин с семейной средиземноморской лихорадкой и в контроле	85
<i>Драмлян А.А.</i> Современные проблемы диагностики и лечения глубокого инфильтративного эндометриоза	96
<i>Абрамян С.О., Гардян Г.К.</i> Доля врожденных пороков сердца в ситуационном анализе перинатальных потерь	112
<i>Сагателян Л.Р., Варданын А.Р., Еранян М.А.</i> Улучшение функции мозга и когнитивного статуса с помощью частичных сьемных протезов у пациентов с контролируемым диабетом 2-го типа	119
<i>Асланян Н.В.</i> Динамика выявляемости остеопороза у мужчин за последние 10 лет, по данным рентгеновской денситометрии	126
<i>Николян С.А., Цаканян А.В., Андреасян Н.А., Мартиросян С.Т.</i> Различия в нормативных документах, регламентирующих безопасность пищевых продуктов, относительно бактерий рода <i>Staphylococcus</i>	133
<i>Назарян А.В., Бархударян Л.А., Назарян Л.Г., Барсегян А.Б., Симонян М.Г.</i> Осведомленность потребителей о биоактивных добавках	141
В.П.Акопян (К 85-летию со дня рождения)	150
<i>Алексян Ю.Т.</i> К 100-летию основания Научно-исследовательского института эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии им.А.Б.Алексяна Минздрава Армении	151
Памяти Ю.Т.Алексяна	154

CONTENTS

Reviews

<i>Hambardzumyan K. M.</i> To the Issue of Hybrid Revascularization in Cases of Longer Arterial Occlusive Diseases of Lower Limbs	3
<i>Antonyan P. M.</i> Use of Visualization Methods in Modern Radiation Oncology	9
<i>Jamalyan K. R.</i> Modern Concepts on Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Atopic Dermatitis	20

Experimental and Preventive Medicine

<i>Khachvankian D. K., Meliksetian A. A., Nalbandyan V. V.</i> Receptive Field Surround Influences on the Response Patterns of Visually Sensitive Neurons in Extrastriate Area 21a	44
<i>Karapetyan A.G., Santini C., Pelli M., Grigoryan V.S., Dallakyan A.M., Petrosyan Zh.H.</i> Comparative Analysis of the Toxicity of Cu[HC(COO) (pz ^{Me2}) ₂] ₂ , Cu(II) ₂ (3,5-DIPS) ₄ (H ₂ O) ₃ , and Cu (L ^{CH3}) ₂ of Cu-containing Complexes	55
<i>Paronyan Z.Kh., Araqelyan L.N., Grigoryan L.S., Khachatryan H.S., Galstyan A.Z., Stepanyan H. A.</i> The Effect of the Antidiabetic Amino Acid Complex on Some Hemostasis Parameters	64

Clinical Medicine

<i>Charchyan A.G., Chalikyan N. G., Gevorkyan A. J.</i> Treatment of Proximal Hip Fractures in the Elderly and Senile Age	72
<i>Hambardzumyan K. M.</i> Hybrid Revascularisation in Cases of Longer Arterial Occlusive Diseases of Lower Limbs in Combination with Diabetes Mellitus	80
<i>Sotskiy P. O., Sotskaya O. L., Ayrapetyan A. S., Safaryan M. D.</i> The Course and Outcomes of Pregnancy in Women with Familial Mediterranean Fever	85
<i>Drampyan A. A.</i> Current Challenges in the Diagnosis and Treatment of Deep Infiltrative Endometriosis	96
<i>Abrahamyan S. H., Ghardyan G. K.</i> Proportion of Congenital Heart Defects in a Situational Analysis of Perinatal Losses	112
<i>Saghatelian L. R., Vardanyan A. R., Eranyan M. H.</i> Removable Partial Dentures Improve Brain Function and Cognitive Status in Patients with Controlled Type 2 Diabetes	119
<i>Aslanyan N. V.</i> Dynamics of Detection of Male Osteoporosis over the Past 10 Years According to X-ray Densitometer	126
<i>Nikolyan S. H., Tsakanyan A.V., Andreasyan N. A., Martirosyan S. T.</i> Differences in Food Safety Regulations Regarding Bacteria of the Genus <i>Staphylococcus</i>	133
<i>Nazaryan A.V., Barkhudaryan L.A., Nazaryan L.G., Barseghyan A.B., Simonyan M.H.</i> Awareness of Consumers on Dietary Supplements	141
V.P.Hakobyan (to the 85 th birthday anniersary)	150
<i>Aleksanyan Yu.T.</i> To the 100th Anniversary of the Founding of the Research Institute of Epidemiology, Virology and Medical Parasitology after A. B. Aleksanyan of the Ministry of Health of Armenia	151
In Memory of Yu. T. Alexanyan	154

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 the 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 1257
Сдано в производство 28.08.2023г.
Формат 70x100¹/₁₆, 10 печ. листов
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