



ԲԺՇԿՈՒԹՅՈՒՆ

ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ԿՐԹՈՒԹՅՈՒՆ

Գ Ի Տ Ա Տ Ե Ղ Ե Կ Ա Տ Կ Ա Կ Ա Ն Հ Ա Ն Դ Ե Ս

ISSN 1829-1775



Թ. 23 ՀՈԿՏԵՄԲԵՐ 2017



ՎԱՀԱՆԱԶԵՎ ԳԵՂԶԻ ՀԱՆԳՈՒՅՑՆԵՐԻ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ ՄԻՆՉԵՎ 18
ՏԱՐԵԿԱՆ ԵՐԵՄԱՆԵՐԻ ԵՎ ԴԵՈՎԱՍՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ **ԷԶ 25**



ԱՂԻԶԱՅԻՆ ՄԻԿՐՈՖԼՈՐԱՆ ՏԻՊ 1 ՇԱԶԱՐԱՅԻՆ ԴԻԱԲԵՏԻ
ՊԱԹՈԳԵՆԵԶՈՒՄ **ԷԶ 73**



ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԻՐԱՎԱԿԱՆ ԿԱՐԳԱՎՈՐՈՒՄԸ **ԷԶ 119**



ԵՐԵՎԱՆԻ Մ. ԶԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ
YEREVAN STATE MEDICAL UNIVERSITY AFTER M. HERATSI

**ԲԺՇԿՈՒԹՅՈՒՆ
ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ԿՐԹՈՒԹՅՈՒՆ
ԳԻՏԱՏԵՂԵԿԱՏՎԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ**

**MEDICINE
SCIENCE AND EDUCATION
SCIENTIFIC AND INFORMATIONAL JOURNAL**

ՀՈԿՏԵՄԲԵՐ - թ. 23
OCTOBER - No. 23

ԵՐԵՎԱՆ - 2017
YEREVAN - 2017

ԽՄԲԱԳՐԱԿԱՆ ԿԱԶՄ

Գլխավոր խմբագիր, խորհրդի նախագահ՝	Մուրադյան Ա.Ա.
Գլխավոր խմբագրի տեղակալ, խորհրդի նախագահի տեղակալ՝	Տեր-Մարկոսյան Ա.Ս.
Պատասխանատու քարտուղար՝	Բայկով Ա.Վ.
Խորհրդի անդամներ՝	Աշոտյան Ա.Գ. Ավագյան Տ.Գ. Ավետիսյան Ս.Ա. Բաբոյան Ա.Ս. Բիշարյան Ս.Ս. Հակոբյան Վ.Պ. Սիսակյան Հ.Ս. Սյրոտյան Լ.Ս. Նավասարդյան Գ.Ա. Շաքարյան Ա.Ա. Սահակյան Լ.Ա. Տառնիցյան Վ.Գ.
Սրբագրիչներ՝	Հակոբյան Ա.Է. Մարդիյան Մ.Ա.
Համակարգչային ձևավորող-օպերատոր՝	Աղաջանյան Ա.Ս.

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief:	Muradyan A.A.
Deputy Editor:	Ter-Markosyan A.S.
Executive secretary:	Baykov A.V.
Editorial advisory board:	Ashotyan A.G. Avagyan T.G. Avetisyan S.A. Babloyan A.S. Bisharyan M.S. Hakobyan V.P. Sisakyan H.S. Mkrtchyan L.M. Navasardyan G.A. Shakaryan A.A. Sahakyan L.A. Tatintsyanyan V.G.
Technical Editors:	Hakobyan A.E. Mardiyanyan M.A.
Layout/Design:	Aghajanyan A.S.

Լրատվական գործունեություն իրականացնող՝
«Երևանի Մ. Զերազու անվան պետական բժշկական
համալսարան» ՊՈԱԿ
Հասցե՝ Երևան, Կոթուկի 2, 0025
Հեռախոս՝ (+374 10) 58 25 32
Էլ. փոստ՝ msej@ysmu.am
Գրանցման վկայականի համար՝ 03Ա054456,
տրված՝ 07.06.2002թ.
Տպաքանակ՝ 200
Համարի թողարկման պատասխանատու՝
Բայկով Ա.Վ.
Թողարկման տարեթիվ՝ 2017

Տպագրումը՝ «Յունիպրինտ» ՍՊԸ
Հասցե՝ ք. Երևան, Լեռնի 7
Հեռ./ֆաքս՝ (+374 10) 53 09 14

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ	
ГИСТОПАТОЛОГИЯ ИНДУЦИРОВАННОЙ МАДОПАРОМ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ И ЕЁ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ	3
КАЛЬЦИЙ-ФОСФОР-РЕГУЛИРУЮЩАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ СИСТЕМА У ЛИЦ, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	13
ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՏԱՐԲԵՐ ՇՐՋԱՆՆԵՐՈՒՄ ՄԵԱԿՎՈՂ ԿԱՏԱՆՈՒՄՆ ՅԵՐԱՏՈՒ (VALERIANA OFFICINALIS L.) ԵՎ ԿԱՏԱՆՈՒՄՆ ՍՐՏԱՅԻՆ (VALERIANA CARDIOLA L.) ՏԵՍԱԿՆԵՐԻՑ ՄԹԵՐԿԱԾ ՀՈՒՄԵՐԻ (RHIZOMATA CUM RADICIBUS) ՖԱՐՄԱԿՈԼՈՍԻԿ ՎԵՐԼՈՒԹՈՒԹՅՈՒՆԸ	18
ՎԱՅԱՆԱԶԵՎ ԳԵՂԶԻ ՀԱՆԳՈՒՅՆՆԵՐԻ ՎԵՐԼՈՒԹՈՒԹՅՈՒՆԸ ՄԻՆԶԵՎ 18 ՏԱՐԵԿԱՆ ԵՐԵՆԱՆՆԵՐԻ ԵՎ ԴԵՌԱՀԱՍՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ	25
ՈՇԵՐԻՐԱՏՈՐ ՍԻՆԵՏԻՆԱԼ ԵՎ ԳՐԻՊԻ ՎԻՐՈՒՄՆԵՐ ՀԱՅՏԱՐԵՐՈՂ ՀԱՎԱԾՆԱՅԻՆ ԱՐԱԳ ԹԵՍՏԵՐԻ ՆԵՐԴՐՈՒՄԸ «ԱՐԱՔԻՐ» ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՍՆԻՐՈՒՄ	30
ՄԵԿՈՒՄԱՑՎԱԾ ԳԱՆՈՒՐԵՐԱՅԻՆ ՎՆԱՍՎԱԾԵԻ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՄԵՆԵՑՄԵՆԹ ՍՈՏԵՑՈՒՄՆԵՐՈՒՄ ՀԱՄԱԿԱՐԳԶԱՅԻՆ ՇԵՐՏԱԳՐՈՒՄ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ	34
ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՏԱՐՀԱՆՄԱՆ ՄԵՆԵՑՄԵՆԹ ՍՈՏԵՑՈՒՄՆԵՐԸ ՄԵԿՈՒՄԱՑՎԱԾ ԳԱՆՈՒՐԵՐԱՅԻՆ ՎՆԱՍՎԱԾԵՐԻ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ. ՏԵՐԱՓՈԽՄԱՆ ԺԱՄԵՏՆԵՐԸ ԵՎ ԵՐԱՆԱԿՆԵՐԸ	41
ՏԵՍՈՂԱԿԱՆ ՆՅԱՐԴԻ ՍԿԱՎԱՌԱԿԻ՝ ԱՌԱՋԱՅԻՆ ԽՅԻԿԻ ԱՆԿՅԱՆ ՄԻԿՐՈՇՈՒՆԱԿՈՐՄԱՆ ԱՐՅՈՒՆԱԿԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳՆԱՀԱՏՄԱՆ ՆԿԱՐԱԳԻՐԸ ՏԱՐԵՐ ԽՄԲԵՐՈՒՄ ԸՆԴԳՐԿԱԾ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ	46
ՏԵՍՈՂԱԿԱՆ ՆՅԱՐԴԻ ՍԿԱՎԱՌԱԿԻ՝ ԱՌԱՋԱՅԻՆ ԽՅԻԿԻ ԱՆԿՅԱՆ ՄԻԿՐՈՇՈՒՆԱԿՈՐՄԱՆ ԱՐՅՈՒՆԱԿԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳՆԱՀԱՏՄԱՆ ՆԿԱՐԱԳԻՐԸ ՏԱՐԵՐ ԽՄԲԵՐՈՒՄ ԸՆԴԳՐԿԱԾ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ	51
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПШТЕЙНА-БАРР-ИНФЕКЦИИ У ВМЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ И ИХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ	56
ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА И ТОНЗИЛЛЕКТОМИИ НА ГОЛОС (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)	63
ԱՐԻԶՈՅԻՆ ՄԻԿՐՈՇՈՒՆԱԿԱՆ ՏԻՊ 1 ՇԱԶԱՐԱՅԻՆ ԴԻԱԲԵՏԻ ՊԱԹՈԳԵՆԵԶՈՒՄ	73
SEVERITY OF CLINICAL ONSET OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND ASSOCIATED HYPOTHYROIDISM IN CHILDREN	79
ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТИМУЛЯЦИИ ОВУЛЯЦИИ ИНГИБИТОРАМИ АРОМАТАЗЫ И ИХ СОЧЕТАНИЕМ С ГОНАДОТРОПИНАМИ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ	82
ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅՈՒՆՈՒՄ ԱՐԳԱՆԻ ՊԱՐԱՆՈՑԻ ԶԱՐԿԵՐԻ ՏԱՐԱԾՎԱԾՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ՍԵՐԻՆԻԼԳԱՅԻՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՏՎՅԱԼՆԵՐԸ	88
НЕКОТОРЫЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ АНТРОПОЛОГИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ С ТЕРРИТОРИИ АРМЕНИИ	93
ВОПРОСЫ ВЗАИМОЗАМЕНИМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РАМКАХ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА	106
ПРАВОВОЙ СТАТУС СУБЪЕКТОВ В ДОГОВОРЕ ВОЗМЕЗДНОГО ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ	111
ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԻՐԱՎԱԿԱՆ ԿԱՐԳԱՎՈՐՈՒՄԸ	119
ԿՐԹՈՒԹՅՈՒՆ	
ԵՎՐՈՊԱԿԱՆ ԶԱՓԱՅՆՈՒԹՅԱՆ (ԳԵՆԵՐԱՏՈՐՆԵՐԻ) ԿԻՐԱՌՈՒՄԸ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՏԵՍԱԿԱՆ ԱՌԱԿԱՆՆԵՐԻ ՀԱՄԱԿԱՆԴՄԱՆ ԳՈՐԾԸՆԴԱՑՈՒՄ	131

УДК 577.158:578.082

ГИСТОПАТОЛОГИЯ ИНДУЦИРОВАННОЙ МАДОПАРОМ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ И ЕЁ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Мкртчян Л.Н.¹, Каралян Н.Ю.¹, Казарян Г.С.², Манукян А.Г.³

¹ ЕГМУ, кафедра патанатомии и клинической морфологии

² Институт молекулярной биологии НАН РА

³ Клиника современной хирургии (CMS)

Ключевые слова: ЭПОМ-LM, мадопаровая нейродегенерация, экспериментальная терапия, гистопатология.

Интерес к проблеме нейродегенеративных заболеваний в последние десятилетия заметно возрос. Нейродегенеративные заболевания (НДЗ) стоят на третьем месте среди причин смертности населения после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Они, как правило, касаются людей пожилого возраста и возникают по пока еще не понятной причине [5]. Круг НДЗ широк, но доминируют, безусловно, болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП). При БП погибают в основном дофаминергические нейроны, находящиеся в особом отделе мозга, который называется нигростриатная система. У людей нарушается двигательная функция: наступает дрожание, скованность движений. При БА погибают холинергические нейроны в гиппокампе и в коре, которые отвечают за память и обучение, — эти функции у человека и страдают.

Особую разновидность тяжелой нейродегенеративной патологии человека и животных представляют собой прионовые заболевания. К их числу относится болезнь Крейтцфельда-Якоба (БКЯ), которая обычно поражает людей в возрасте старше 50 лет и проявляется с вероятностью 1–2 случая на миллион жителей. Её спорадический вариант является наиболее распространенной человеческой прионной болезнью и составляет около 85% случаев [4]. Это прогрессирующее дистрофическое заболевание коры большого мозга, базальных ганглиев и спинного мозга. В 1995г Великобританию и многие другие страны охватила эпидемия «коровьего бешенства», вызывающая у людей смертельную нейродегенеративную патологию – новый вариант БКЯ. Было сожжено 2 млн коров, мясо которых у людей вызывало БКЯ.

Этиология и патогенез НДЗ далеко не выяснены. В механизмах их развития большое значение придается дисбалансу нейромедиаторных систем. С нарушением

дофаминергической системы связывают дискинезии, депрессию, патологическую агрессивность.

Согласно литературным данным, среди наиболее значимых механизмов, приводящих к гибели нейронов при БП, является окислительный стресс [8, 11, 15]. Большинство активных форм кислорода (АФК) постоянно образуются в клетке – около 5% потребляемого тканями кислорода превращается в свободные радикалы, но их уровень в норме настолько незначителен, что клетка либо инактивирует их с помощью антиоксидантной системы (восстановленный глутатион, витамины С и Е, коэнзим Q, нейтрализующие короткоживущие свободные радикалы АФК, превращаясь при этом в долгоживущие или стабильные радикалы, в которых неспаренный электрон делокализован – окисленный глутатион, аскорбат-радикал, токофероксил-радикал, радикалы коэнзима Q), либо заменяет поврежденные молекулы. Таким образом АФК, образующиеся в качестве побочных продуктов нормального клеточного метаболизма в дыхательной цепи митохондрий, а также других цитоплазматических реакций, не вызывают повреждения клетки. Однако уровень АФК, превышающий защитные возможности клетки, вызывает серьезные клеточные нарушения (например, истощение АТФ). В результате один из наименее реактивных АФК, супероксид, превращается в более агрессивные (гидроксильный радикал и т.п.), что может вызвать окисление и разрушение многих клеточных компонентов – белков и липидов мембран, ДНК. Клетки могут вернуться в исходное состояние при небольших нарушениях, между тем как более выраженный окислительный стресс вызывает клеточную смерть. При некрозе клеточная мембрана разрушается, и содержимое клетки высвобождается в межклеточное пространство, что приводит к альтерации окружающих тканей и к развитию каскада патологических процессов [14].

Патогномоничными структурными изменениями при паркинсонизме являются дегенерация и распад дофаминергических нейронов компактной зоны черной субстанции, содержащих нейромеланин. Эти из-

менения специфичны только для паркинсонизма [10]. Происходит дегенерация 75-90% нейронов. Распавшиеся нейроны фагоцитируются глиальными клетками. Возникают так называемые поля некроза, в которых просматриваются лишь «тени» клеток («фантомы») и нейромеланин, расположенный экстрацеллюлярно и подвергающийся фагоцитозу с формированием фаголизосом.

При паркинсонизме, кроме дегенерации нигостриатных нейронов, возникают структурные изменения в цитоплазме нейронов некоторых отделов мозга (гипоталамус, кора) в виде так называемых нейрофибриллярных дегенераций, в результате чего образуются тельца Леви. Здесь и накапливается α -синуклеин [9], который является проапоптозным фактором.

Исходя из изложенного, нам представляется актуальным изыскание лечебных средств среди препаратов, обладающих антиокислительными свойствами. С практической точки зрения представляет чисто эмпирический (экспериментально-терапевтический) интерес поиск путей облегчения состояния страждущих среди антиоксидантов. В предыдущих наших исследованиях изучено влияние Эмбрионального противоопухолевого модулятора Мкртчяна (Патент РФ №2240810) на индуцированную β -амилоидом и $AlCl_3$ нейродегенерацию, обладающего помимо антиоксидантного и целым рядом других санирующих способностей [1, 17]. Следует также заметить, что на фоне безуспешного лечения вышеназванных заболеваний внимание исследователей все больше привлекает эмбриональная терапия, в том числе с использованием стволовых клеток [16, 18]. Интимные механизмы терапевтического влияния эмбриональной терапии при данной патологии остаются недостаточно раскрытыми.

Целью настоящей работы явилось изучение структурных изменений, происходящих в разных системах нейронов и клетках нейроглии коры и подкорковых образований мозга, на модели гиперфункции дофаминовой системы и при экспериментальной терапии. В качестве лечебного препарата наш выбор пал на Эмбриональный противоопухолевый модулятор Мкртчяна (ЭПОМ-LM) [12, 13]. Наши предыдущие исследования на старых крысах показали, что внутрибрюшное введение ЭПОМ-LM животным в условиях экспериментально вызванной БП приводит к нормализации количества перекисей, приближая их к показателям контрольных животных, т.е. введение ЭПОМ-LM оказывает протекторное действие, что и является подспорьем к его применению в качестве антиоксидантного

лечебного биопрепарата [3].

Материал и методы исследования

Моделью настоящего исследования явилась мадопаровая нейродегенерация [6]. Исследования проводили на старых (18-24 мес.) крысах линии Вистар обоих полов, которым внутрибрюшно вводили препарат «Мадопар» в дозе 50 мг на 1 кг массы животного, что соответствует 100 мг/кг L-ДОФА (диоксифенилэтиламин).

Животные были разделены на следующие группы:

1. интактные (n=7)
2. животные, получавшие L-ДОФА (7, 14 дней) (n=7)
3. животные, получавшие L-ДОФА, на 7-й и 14-й день получили дозу ЭПОМ-LM (n=7)
4. животные, дважды (на 1-й и 7-й день) получавшие 2 мл ЭПОМ-LM, получали мадопар 14 дней (n=7)

Извлеченный цельный головной мозг фиксировали в нейтральном формалине. (Для постановки реакции Ca^{2+} -зависимой щелочной фосфатазы готовили свежезамороженные срезы толщиной 40 мкм).

Парафиновые срезы окрашивали гематоксилин-эозином, по Гимзе, толудиновой и альциановой синью (последнее с докраской ядер), модифицированным методом Пикро-Маллори, по Нисслю, выборочные срезы – по Бильшевскому-Гросс и Браше на РНК. Во всех сериях эксперимента гистологические срезы изучались и в поляризованном свете на предмет выявления амилоидных депозитов.

Результаты и обсуждение

При гистологическом исследовании коры больших полушарий крыс, получавший плацебо, отчетливо выявляется цитоархитектоника, особенно средних и больших пирамидальных клеток. Полярность последних отслеживается во всех полях зрения, отчетливо контурируется и тункулярная часть дендрита. Редко вырисовывается аксон. Такая картина присуща не только препаратам, окрашенным по Нисслю и импрегнированным серебром, но и при постановке реакции на Ca^{2+} -зависимую щелочную фосфатазу, выявляющую внутриклеточную канальцевую систему [рис. 1].

По Нисслю в теле нейронов выявляются зерна и глыбки базофильной субстанции [рис.2]. При окраске по Браше на РНК они пиронинофильны и интенсивно воспринимают альциановую синь. Указанная хроматофильная субстанция обусловлена уплотненными

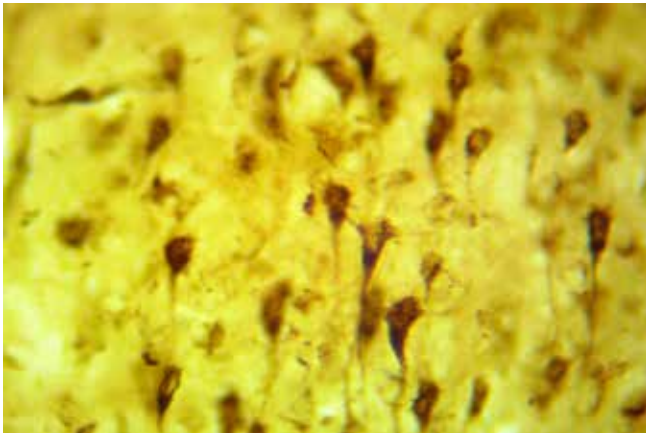


Рис. 1 Позитивно окрашенная внутриклеточная канальцевая система в слое пирамидальных клеток с хорошо сохраненной полярностью. Ca^{2+} зависящая фосфатаза, $\times 400$

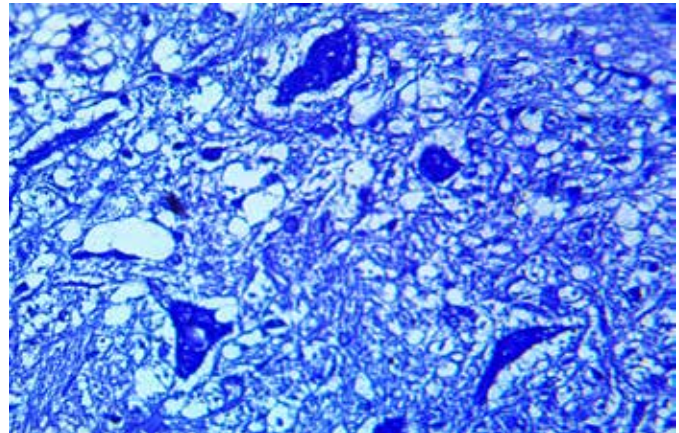


Рис. 2 В отдельных участках коры в слое больших пирамидальных клеток встречаются полиморфные гигантские клетки с выраженной хроматофильной субстанцией. Окраска по Нислю, $\times 400$

цистернами гранулярного эндоплазматического ретикулума. Местами отчетлив переход нейрофибрилл из тела нейронов в основание дендритических отростков. Ядра нейроцитов, особенно крупных пирамидальных клеток округлые и, как правило, имеют центральное расположение.

В подкорковой зоне встречаются нейроны овальной формы с просветленной цитоплазмой и ясно контурируемым ядром – секреторные нейроциты [рис.3]. Редко в поле зрения попадают клетки-сателлиты, прилегающие к телу нейрона. Они имеют уплощенный вид и характеризуются узким цитоплазматическим ободком.

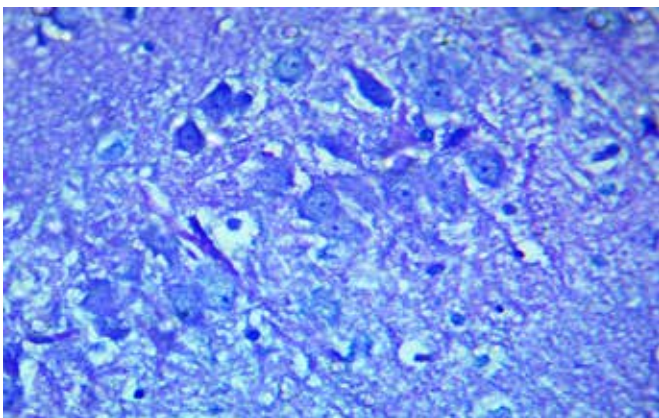


Рис. 3 Секреторные нейроциты гипоталамуса. Перикарион просветлен. Алюциановая синь, $\times 400$

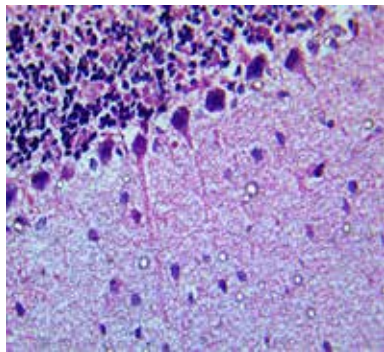
Астроциты серого вещества коры больших полушарий с отходящими от них нежными волоконцами, четко вырисовываются при многих методах окраски.

Особенно элективна для мозговой ткани, как в структурном, так и тинкториальном отношении, окраска по модифицированному методу Пикро-Маллори.

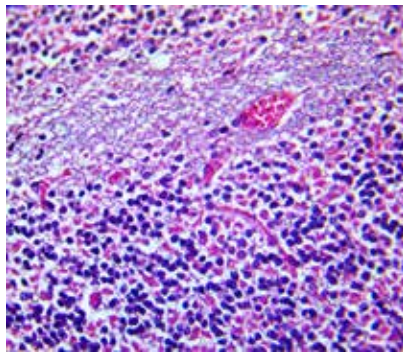
Этот метод редко применяется при изучении нервных тканей, поэтому, не безлишне отметить, что фиброглия и осевые цилиндры по этой методике окрашиваются в красный цвет, миелин и эластин – в желтый, гликозаминогликаны и амилоид – в различные оттенки синего. Наиболее демонстративно по Пикро-Маллори окрашиваются грушевидные нейроциты [рис.4], пикринофильные ядра которых у интактных животных крупные и окружены фуксинофильной цитоплазмой, переходящей в длинные отростки, почти параллельно вдающиеся вглубь молекулярного слоя мозжечковых извилин [рис.5].

Под влиянием мадопара в головном мозге старых крыс имеют место грубые структурные изменения и тинкториальные отклонения, свидетельствующие о его выраженном альтерирующем воздействии на нервную ткань.

Прежде всего обращает на себя внимание нарушение citoархитектоники в слое больших пирамидальных клеток [рис.6]. В отдельных полях зрения имеет место нарушение полярности пирамидальных клеток. Встречаются нейроциты, в которых с диаметрально противоположных частей отходят отростки, причем отличить основание нервной клетки от ее верхушки в виду нарушения конфигурации полярности нейронов не представляется возможным. Иными словами, довольно-таки затруднительна и дифференциация аксонов от дендритов. Некоторые отростки не прямолинейны, имеют извилистый ход. В виду наличия в них нейрофибрилл, исходящих из тела клетки, можно лишь предположить дендритическую природу отростков. По Пикро-Маллори нейрофибриллы в сером веществе местами приобретают светло-фиолетовые оттенки.



(a)



(б)

Рис. 4 а. Грушевидные нейроны на границе молекулярного и зернистого слоев мозжечка. Ядра крупные, пикринофильные. Отростки отдельных нейроцитов вдаются вглубь молекулярного слоя. **б.** Вены расширены, инъецированы эритроцитами, стаз в капиллярах. Окраска по Пикро-Маллори, х400

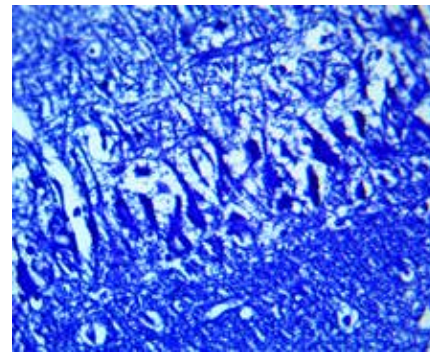


Рис. 5 Обилие клеток Пуркинье с почти параллельным расположением дендритических отростков. Окраска по Нислю, х400

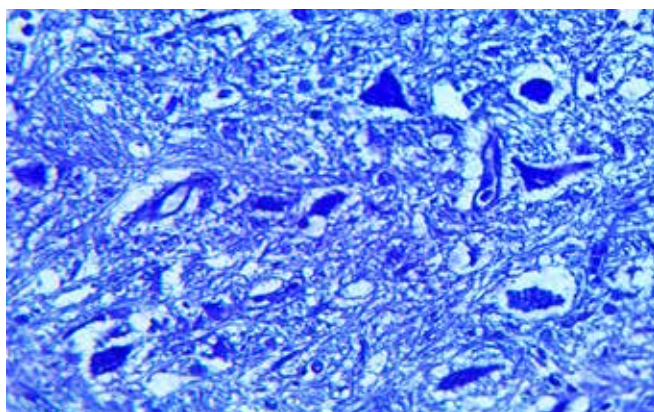


Рис. 6 Цитоархитектоника и полярность пирамидальных клеток нарушена. Выраженный перичеселлярный отек. Окраска по Нислю, х400

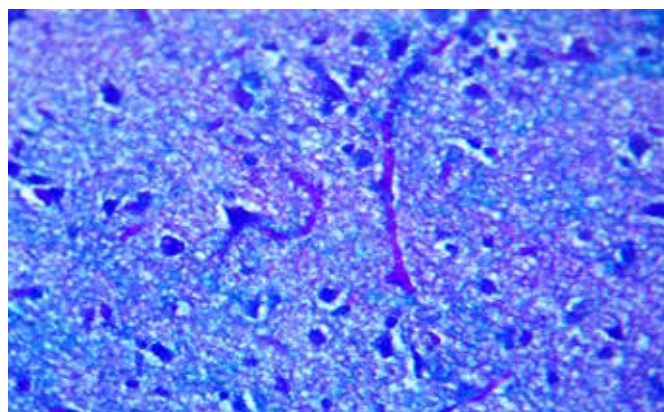


Рис. 7 Кора больших полушарий. Стаз в капиллярах. Окраска по Пикро-Маллори, х400

Изменения ядер нейронов самые разнообразные – от их просветления и пикнотичности до полного лизиса [рис.7].

С большим количественным постоянством при мадопаровой интоксикации обнаруживается перичеселлярный отек. Прослеживаются различные стадии сморщивания нейронов и выраженности перичеселлярного отека, который, как известно, своего апогея достигает при губчатой энцефалопатии с образованием пустот в сером веществе.

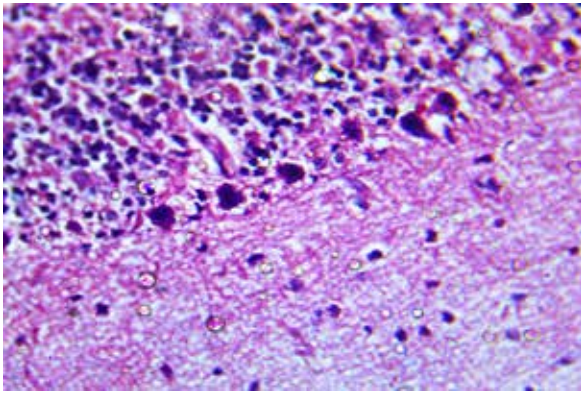
В зоне грубых цитопатологических изменений коры встречаются капилляры с агглютинацией эритроцитов, указывающей на грубое нарушение микроциркуляции по типу стаза. В более крупных сосудах веноулярного типа имеет место полнокровие с эритродиапедозом.

Особенно отчетливы при окраске по Пикро-Маллори изменения со стороны клеток Пуркинье. На фоне

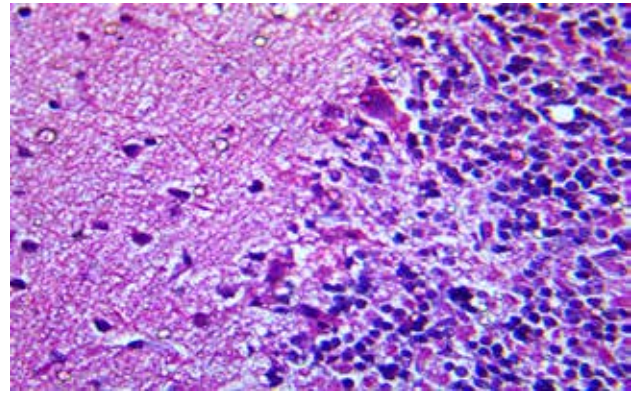
сохранившейся гистоархитектоники мозжечка выявляется структурно-тинкториальная мозаичность этих грушеобразных нейронов. В подавляющем большинстве их отростки полностью атрезированы, клетки округляются, приобретают неправильные формы. Ядра указанных клеток местами интенсивно воспринимают краситель, в то время как в соседних полях зрения они просветлены и полностью лизированы. Описанную мозаичность изменений клеток Пуркинье следует отнести к числу наиболее характерных гистоморфологических проявлений мадопаровой нейродегенерации [рис.8,9].

Окраска по Нислю, альтиановой и толудиновой синью так же выявляет аналогичные изменения, однако по своей отчетности это не идет ни в какое сравнение с трехцветным колором Пикро-Маллори.

Между мелкими клетками зернистого слоя мозжечка нередко выявляются глыбки и зерна неправильной формы. Их тинкториальные характеристики

**Рис. 8**

Выраженная пикнотичность и дистрофические изменения клеток Пуркинье, полная атрезия отростков. В зернистом слое свободные фуксинофильные глыбки. Окраска по Пикро-Маллори, x400

**Рис. 9**

неоднозначны, поэтому идентификация усложнена. По крайней мере, нет основания причислять эти межклеточные глыбки и зерна, выявленные при указанных методах окраски, к гликозаминогликанам.

В подкорковой зоне перичеселлюлярный отек и гибель нейронов, как правило, более выражены [рис. 10].

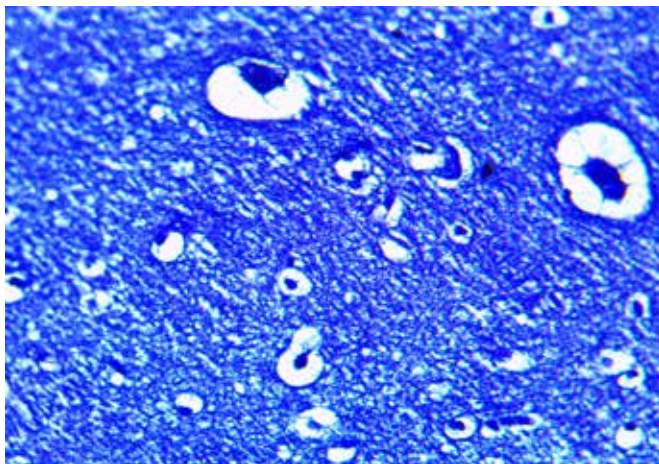


Рис. 10 Подкорковая зона. Резко выраженный перичеселлюлярный отек со сдавлением и гибелью нервных клеток. Окраска по Ниссля, x400

При микроскопическом исследовании причислить некоторые поля зрения к гиппокампу затруднительно. Известно, что в зубчатой извилине (dentate gyrus) по степени чувствительности к гипоксии (некоторые авторы не считают ее частью самого гиппокампа и относят к гиппокамповой формации) различают 3 зоны [7]. Наиболее уязвимой к гипоксии считается СА3. В наших наблюдениях микроциркуляторные нарушения, вплоть до сладж-синдрома, особенно наглядно прослеживаются именно в коре больших полушарий. В этих участках документируется заметное разряжение собственно нервных клеток. Не исключено, что это обусловлено не только токсическим действием мадопара,

но и расстройством кровоснабжения.

Экспериментальная терапия мадопаровой нейродегенерации посредством Эмбрионального противоопухолевого модулятора (ЭПОМ-LM) включала два варианта – профилактический и лечебный. Изучение эффективности предупредительного влияния ЭПОМ-LM продиктовано преимущественно его протекторной способностью в экспериментах при индуцированной нейродегенерации посредством $AlCl_3$ или β -амилоида [13]. Лечебный вариант преследовал цель прояснить влияние ЭПОМ-LM на уже развившуюся нейродегенерацию.

При гистологическом исследовании срезов головного мозга (Ниссля, альциановая синь, Пикро-Маллори, Бильшовский-Гросс, Ca^{+2} -зависимая щелочная фосфатаза и другие) в обоих вариантах экспериментальной терапии обнаружены разные стадии дистрофических и некробиотических изменений собственно нервных клеток, вплоть до их гибели [рис. 11, 12].

В наиболее выраженной форме это проявлялось в III и IV слоях коры больших полушарий, особенно в больших пирамидальных клетках. Гибель их приводит к образованию пустот, нередко, с центрально расположенной сморщенной детритической массой [рис. 13]. Образованию пустот на месте омертвевших нейроцитов предшествует, на наш взгляд, перичеселлюлярный отек [рис. 14]. Такое «опустошение» в головном мозге в наиболее яркой форме проявляется при спонгиозной (губчатой) энцефалопатии, являющейся кардинальным морфологическим критерием прионовой патологии. По своей интенсивности спонгиоз серого вещества коры больших полушарий в профилактической серии опытов заметно уступает лечебной, что свидетельствует об относительно большей эффективности предупредительного введения ЭПОМ-LM.

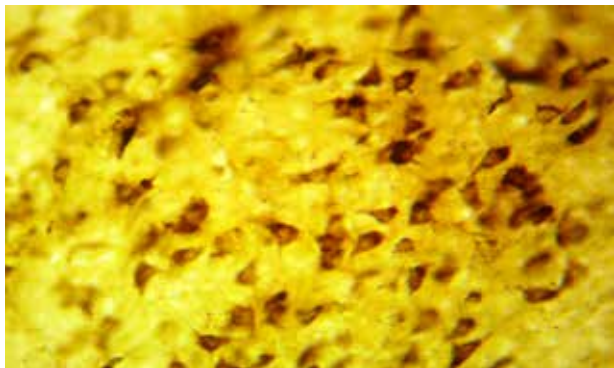


Рис. 11 Некробиотические изменения, расстройство цитоархитектоники и полярной ориентации клеток коры. Ca^{2+} зависимая фосфатаза, $\times 400$

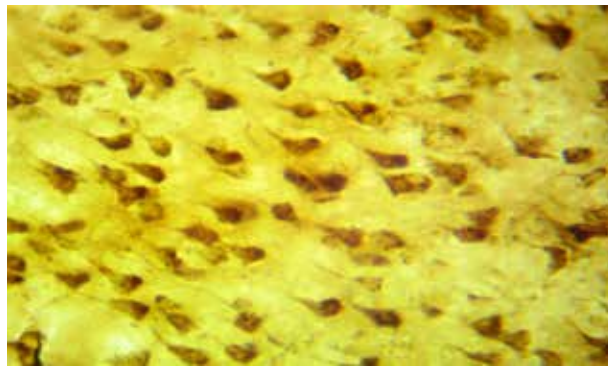


Рис. 12 Сохраненность цитоархитектоники в профилактическом варианте экспериментальной терапии. Ca^{2+} зависимая фосфатаза, $\times 400$

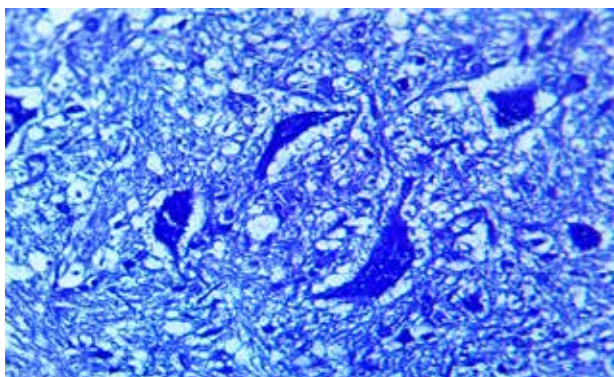


Рис. 13 Гипертрофия, нарушение полярности больших пирамидальных клеток. Окраска по Нислю, $\times 400$

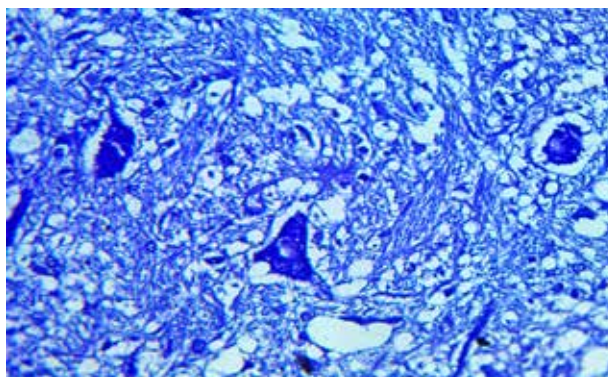


Рис. 14 Умеренная гипертрофия оставшихся пирамидальных клеток. Сателлитоз с лизисом (внизу). Окраска по Нислю, $\times 400$

Дистрофические изменения вплоть до гидропических и гибель нейронов с большим количественным постоянством выявляется и в подкорковых структурах, в частности, в гиппокампе, ответственном за многочисленные физиологические отправления.

В сохранившихся нейронах имела место гипертрофия, проявляющаяся в весьма мозаичной форме. Это касается как формы больших пирамидальных клеток, так и топографии отхождения дендритических отростков [рис.13,14]. Тем не менее, отчетливой разницы в степени гипертрофических проявлений в профилактической и лечебной сериях экспериментальной терапии нам не удалось зафиксировать. Гипертрофия нервных клеток, в основе которой лежит внутриклеточная гиперплазия, является одним из проявлений пластичности нервной системы. На телах резко гипертрофированных нейронов нередко выявляются цитоплазматические конусовидные выпячивания и мелкозернистые наложения [рис. 13]. Последние отождествляются с синаптическими структурами, увеличивающими рецепторную поверхность нейроцитов.

Наблюдается и изъеденность краев крупных нервных клеток с явлениями сателлитоза [рис.14]. Обращает на себя внимание и умеренный астроцитоз серого вещества мозга подопытных животных, функциональное значение которого трудно интерпретировать.

В аспекте объективизации эффективности проведенной экспериментальной терапии мадопаровой интоксикации весьма информативно состояние гистоструктуры мозжечка. При нейродегенеративных процессах, особенно при болезни Паркинсона, Крейцфельда-Якоба, Куру, рассеянном склерозе мозга, патогномоничным является нарушение двигательной активности, координируемой мозжечком. Грубых отклонений в цитоархитектонике мозжечковых извилин при мадопаровой интоксикации и экспериментальной терапии мы не наблюдали. Между тем необходимо отметить, что в наиболее отчетливой форме повреждение клеток мозжечка и их частичное восстановление прослеживается на примере грушевидных нейроцитов.

В научной литературе вопроса мы не встретили

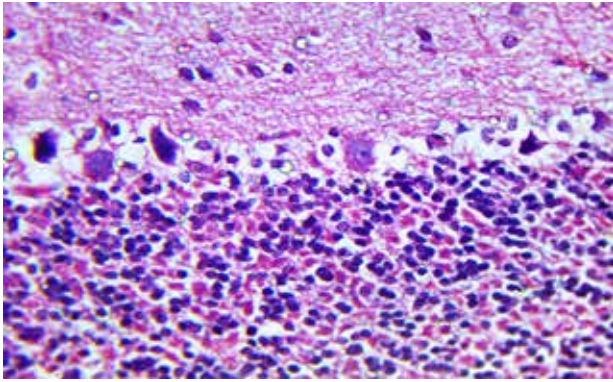


Рис. 15 Разная степень атрофии и лизиса грушевидных нейронов, атрезия отростков. Окраска по Пикро-Маллори, x400

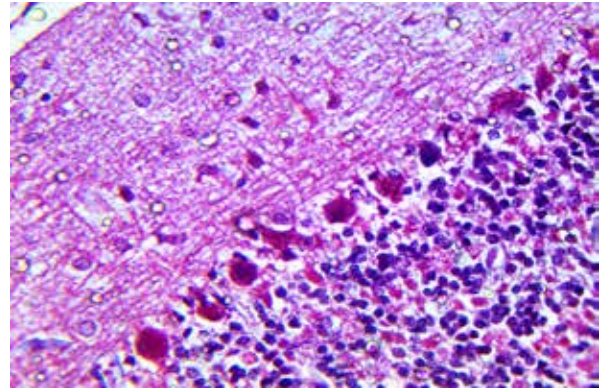


Рис. 16 Ядра грушевидных нейроцитов хорошо контурируются, цитоплазма интенсивно фуксинофильна, отростки отсутствуют. Окраска по Пикро-Маллори, x400

работ по изучению структурных и тинкториальных изменений клеток Пуркинье, основанных на изучении препаратов, окрашенных модифицированным методом Пикро-Маллори. Он по своей элективности не только не уступает специальным методам изучения нервной ткани (тигроидная субстанция, серебрение), но и значительно превосходит их. Во-первых, отчетливо структурируются при данном методе окраски отростки клеток Пуркинье на значительном протяжении, нежная сетчатость их дендритических отростков в молекулярном слое, ядра и тела клеток, а во-вторых, обращает на себя внимание мозаичность тинкториальных характеристик цитоплазмы клеток Пуркинье, их ядер и отростков: от пикринофильности до различных смежных оттенков [рис.15]. Благодаря этому методу и сопоставляя их с результатами других методов окраски, представилась возможность более четко оценить морфологические проявления санирующих эффектов ЭПОМ-LM.

Состояние клеток Пуркинье в отношении полярности, структурно-тинкториальных особенностей их тел и дендритических отростков позволило объективизировать некоторые детали лечебного эффекта, свидетельствующие о предпочтительности предупредительного введения ЭПОМ-LM [рис. 16].

Столь грубых структурных изменений мягкотных нервных волокон, присущих мадопаровой дегенерации, мы не наблюдали ни в одной из серий опытов.

Обращает на себя внимание морфологическое проявление дисциркуляторных изменений в различных структурах головного мозга, проявляющих неодинаковую чувствительность к гипоксии. Как уже было отмечено, Ahmed A.W. Hussein, Nameer T. George (2009) в гиппокампе выделяют несколько зон, неодинаковых по уязвимости к недостатку кислорода. Наиболее чувстви-

тельной к гипоксии авторы относят слой пирамидальных клеток, прилегающих к зубчатой извилине в зоне СА3.

Как в подкорковых областях головного мозга подопытных крыс, так и в больших полушариях документируется широкий спектр микроскопических проявлений расстройств кровообращения. Если полнокровие сосудов с эритродиапедезом и точечными кровоизлияниями, умеренный отек и полнокровие мягкой мозговой оболочки имеют в основном артефицированный характер, то маргинацию форменных элементов крови в артериоло-венулярном колене, стаз и агглютинацию эритроцитов с формированием гиалиновых тромбов следует причислить к индуцированным прижизненным расстройствам микроциркуляции. В части случаев мадопаровой интоксикации эти изменения прослеживаются в области извилистого хода капилляров подкорковой области и гиппокампа, что имеет свое объяснение с точки зрения сравнительного затруднения тока крови. Что же касается стаза в сосудах микроциркуляции, то он более выражен в лечебном варианте терапии с формированием «монетных столбиков» [рис. 17].

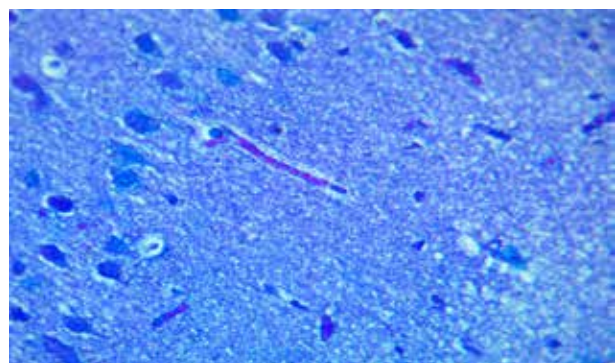


Рис.17 Стаз в коре больших полушарий. Окраска по Пикро-Маллори, x400

Гиппокамп – одна из старых лимбических систем

мозга, отличающаяся многофункциональностью: хранилище кратковременной памяти с переводом в долговременную, удержание информации по бодрствованию, кодирование окружающего пространства, определение вектора поведения. Большинство исследователей считают механизм работы гиппокампа не выясненным. Применяемые нами гистологические методы, естественно, не в состоянии пролить свет на механизмы означенных функциональных проявлений.

Мы полагаем, что описанные гистопатологические изменения нервной ткани в значительной мере обусловлены гипоксемическим повреждением исследуемой модели мадопаровой дегенерации. Одним из механизмов санирующего воздействия ЭПОМ-LM следует считать нормализующее влияние на микроциркуляторные нарушения. На этапе дальнейших исследований – сигнальная трансдукция нативных фетальных белков и протеогликанов эмбрионального генеза.

Закключение

И так, мадопар в исследуемой дозе вызывает грубые гистопатологические изменения в головном мозге старых крыс. Они, прежде всего, касаются нейроцитов разных структур мозга и проявляются в форме дистрофических изменений собственно нервных клеток вплоть до их некроза. Уменьшение числа нейроцитов, особенно пирамидальных клеток, приводит к феномену «опустошения» нервной ткани. В извилинах мозжечка дистрофия и некробиоз очень четко проявляются в клетках Пуркинью: сморщивание, кариолизис, полная атрезия дендритов, формирование клеток-теней, широкий спектр структурно-тинкториальных сдвигов при окраске по Пикро-Маллори.

В развитии мадопаровой нейродегенерации суще-

ственная роль принадлежит гипоксии, вызванной стазом в капиллярах с явлениями агглютинации эритроцитов, и развитию гиалиновых тромбов. Ввиду высокой уязвимости собственно нервных клеток к ишемии, описанное расстройство кровообращения следует считать ключевым патогенетическим фактором поражения нервных клеток.

При экспериментальной терапии посредством ЭПОМ-LM документируется заметное умерение степени дистрофии и лизиса нейронов и ослабление различных проявлений расстройств кровообращения. Имеет место частичное восстановление нейронов, в том числе, грушевидных нейроцитов мозжечка. Важным проявлением санирующего воздействия ЭПОМ-LM является сохранность нервных отростков в грушевидных нейронах и пирамидальных клеток коры.

ЭПОМ-LM был создан с целью патогенетически обоснованного восполнения ослабленной противоопухолевой устойчивости взрослых и пожилых людей из групп высокого онкологического риска. Механизм превентивного противоопухолевого воздействия ЭПОМ-LM, прежде всего, связан с направленной сенсibilизацией цитолитических популяций лимфоцитов по отношению к перманентно озлокачивающимся клеточным структурам [2]. Что же касается влияния ЭПОМ-LM при нейродегенеративной патологии, то механизмы его санирующего действия гораздо сложнее и до конца не изучены. Помимо протекторного воздействия, в основе которого лежат антиоксидантные свойства, по всей вероятности, определенная роль принадлежит и сигнальной трансдукции индуцированной синтезом информационных белков – нестина и виместина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каралян Н.Ю. Сравнительный анализ токсического действия алюминия на различные клеточные культуры человека. //Мед. наука Армении, т. 46 №1, Ереван, 2006.– с. 111-113
2. Мкртчян Л.Н. На пути к созданию профилактической противораковой вакцины // «Бжшкютюн, Гитутюн, Кртутюн», Ереван,– 2016.– № 21.– С. 3-23
3. Мкртчян Л.Н., Казарян Г.С., Каралян Н.Ю. О перекисном окислении липидов в условиях дисфункции дофаминовой системы и путях противодействия // «Бжшкютюн, Гитутюн, Кртутюн», Ереван,– 2016.– № 20.– С. 8-10.
4. Покровский В.И., Киселев О.И., Черкасский Б.Л. Прионы и прионные болезни // Москва,– Из-во РАМН; 2004,– 384с.
5. Угрюмов М. В. Разработка доклинической диагностики и превентивного лечения нейродегенеративных заболеваний // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.– Москва, 2015;115(11): С. 4-14.
6. Худареков Р.М., Доведова Е.Л., Воронков Д.Н. Структурно-функциональные и биохимические изменения, возникающие в мозге крыс при моделировании дисфункции дофаминовой системы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.– 2007.– Том 144 №7.– С. 39-41.
7. Ahmed A.W. Hussein, Nameer T. George. Histological and Morphological Analysis of the Hippocampal Subfields in the Adult Rat // Fac Med Baghdad.– 2009; Vol. 51, No.3.– P. 323-327.
8. Bagyeva G.K., Fedorova T.N., Stvolinsky S.L. et al. Oxidative stress in the pathogenesis of Parkinson's disease. Mov. Disord., 2004, V. 19 (9), P. 266
9. Bayer T.A., Hartmann T., Havas L. Alpha-synuclein accumulates in Lewy bodies in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies but not in Alzheimer's disease beta-amyloid plaque cores // Neurosci Lett.– 1999.– Vol. 266.– P. 213-216.
10. Braak H., Braak E. Pathoanatomy of Parkinson's disease // J. Neurol.– 2000.– Vol. 247. Suppl. 2.– P. II/3-II/10.
11. Jenner P., Olanow S.W. Oxidative stress and pathogenesis of Parkinson's disease. Neurology, 1996, V. 47, P. 161-170

12. Mkrtchyan L. Embryonality and malignant growth: problems, creation of anticancer vaccine // The new Armenian medical journal, Yerevan.– 2008.– Vol. 2.–№ 1.– p. 36-55
13. Mkrtchyan L. About new strategy of preventive oncology // Neurochemical Research, Springerlik.– 2010.– Vol. 35.– № 6.– P. 868-874.
14. Romano A.D., Serviddio G., de Mattheis A., Bellanti F., Vendemiale G. Oxidative stress and aging. J. Nephrol. 2010; 23 Suppl 15: 29–36.
15. Sayre L.M., Smith M.A., Perry G. Chemistry and biochemistry of oxidative stress in neurodegenerative disease. Curr. Med. Chem., 2001, V. 8(7), P. 721-732
16. Xu X., Huang J., Li J., Liu L., Han C., Shen Y., Zhang G., Jiang H., Lin Z., Xiong N.,

Wang T. Induced pluripotent stem cells and Parkinson's disease: modeling and treatment // Cell Prolif. 2016 Feb;49(1):14-26. doi: 10.1111/cpr.12229. Epub 2016 Jan 8.

17. Yenkovyan K., Aghajanyan M., Mkrtchyan L. The preventive action of embryonal proteoglycans in amyloid induced neurodegeneration // Neurochemical Research.– 2008.– V. 33.–P. 1157.
18. Zhang Q., Chen W., Tan S., Lin T. Stem Cells for Modeling and Therapy of Parkinson's Disease. Hum Gene Ther. 2017 Jan;28(1):85-98. doi: 10.1089/hum.2016.116. Epub 2016 Sep 26.

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՄԱԴՈՂԱՐՈՎ ՄԱԿԱԾՎԱԾ ՆԵՅՐՈՂԵԳԵՆԵՐԱՑԻԱՅԻ ԴՅՈՒՄԱԾԱԿՆՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ԴՐԱ ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ԲՈՒԺՈՒՄԸ

Մկրտչյան Լ.Լ.¹, Կարայան Ն.Յու.¹, Ղապարյան Գ.Ս.², Մանուկյան Ա.Յ.³

¹ ԵՊԲՀ, ախտաբանական անատոմիայի և կլինիկական մորֆոլոգիայի ամբիոն

² ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ

³ Ժամանակակից վիրաբուժության կլինիկա (CMS)

Բանալի բառեր՝ ՍՅՈՒՄ-LM, մադոպարային նեյրոդեգեներացիա, փորձարարական բուժում, հյուսվածաախտաբանություն:

Նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների նկատմամբ հետաքրքրությունը վերջին տարիներին նկատելի ավելացել է: Նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունները (ՆԴ) բնակչության մահացության պատճառներից երրորդ տեղում են՝ սիրտ-անոթային և ուռուցքային հիվանդություններից հետո: Սովորաբար դրսևորվում են տարեցների շրջանում՝ ի հայտ գալով դեռևս անհայտ պատճառներով: ՆԴ-ի շրջանակը լայն է, որում գերակշռում են Ալցհեյմերի և Պարկինսոնի հիվանդությունները:

Մեր աշխատանքի նպատակն է ուսումնասիրել կառուցվածքային այն փոփոխությունները, որոնք կատարվում են կեղևային և ենթակեղևային նեյրոններում և գլխալ բջիջներում դոֆամինային համակարգի գերֆունկցիայի մոդելի և փորձարարական բուժման պայմաններում: Որպես բուժիչ պատրաստուկ ընտրել ենք Մկրտչյանի սաղմային հակաուռուցքային մոդուլատորը (ՍՅՈՒՄ-LM):

Ծեր առնետների գլխուղեղում ուսումնասիրվող չափաբանակով մադոպարն առաջացնում է հյուսվածաախտաբանական փոփոխություններ: Դա առաջին հերթին արտահայտվում է նյարդային բջիջների դիստրոֆիկ փոփոխություններով և մեռելով: Նեյրոնների, հատկապես պիրամիդալ բջիջների

բանակական նվազումը հանգեցնում է նյարդային հյուսվածքի «դատարկման» ֆենոմենի: Ուղեղիկի գալարներում դիստրոֆիան և մեռուկը վառ արտահայտված են Պուրկինյեի բջիջներում՝ կորիզների կնճռոտում, կարիոլիզիս, դենդրիտների լրիվ ատրեզիա, բջիջ-ստվերների առաջացում, կառուցվածքային-տեղագրական տեղաշարժերի շատ փոփոխություններ ըստ Պիկո-Մալորիի ներկման:

ՍՅՈՒՄ-LM-ով փորձարարական բուժման պայմաններում զգալիորեն նվազում են նեյրոնների դիստրոֆիան և քայքայումը, ինչպես նաև արյունաշրջանառության խանգարումների դրսևորումները: Մասնակիորեն վերականգնվում են նյարդաթելերը, հատկապես ուղեղիկի տանձանման նեյրոնների նյարդաթելերը: ՍՅՈՒՄ-LM-ով բուժման կարևոր դրսևորումը նյարդային վերջավորությունների պահպանվածությունն է Պուրկինյեի և պիրամիդալ բջիջներում:

ՍՅՈՒՄ-LM-ի ապաքինող ազդեցությունը շատ ավելի բարդ է և միևնույն վերջ չուսումնասիրված: Բացի պաշտպանիչ ազդեցությունից, որի հիմքում հակաօքսիդանտային ունակություններն են, ամենայն հավանականությամբ որոշակի դեր է կատարում նաև նորմալ սաղմային սպիտակուցների և պրոտեոգլիկանների ազդանշանային տրանսդուկցիան, որը մակաձվում է նեստին և վիմեստին տեղեկատվական սպիտակուցների սինթեզով:

SUMMARY

HISTOPATHOLOGY OF MADOPAR-INDUCED NEURODEGENERATION AND ITS EXPERIMENTAL THERAPY

Mkrtchyan L.N.¹, Karalyan N.Yu.¹, Ghazaryan G.S.², Manukyan A.H.³

¹ YSMU, Department of Pathological Anatomy and Clinical Morphology

² Institute of Molecular Biology of NAS RA

³ Clinics of Modern Surgery (CMS)

Keywords: EATM-LM, madopar neurodegeneration, experimental therapy, histopathology.

Interest in the problem of neurodegenerative diseases has increased significantly in recent decades. Neurodegenerative diseases (NDD) are on the third place among the causes of mortality of the population after cardiovascular and oncological diseases. They concern people of advanced age and arise for as yet not clear reason. The circle of NDD is wide, but Alzheimer's disease and Parkinson's disease undoubtedly dominate.

The purpose of this work was to study the structural changes occurring in different systems of neurons and cells of the neuroglia of the cortex and subcortical formations of the brain on the model of hyperfunction of the dopamine system and in experimental therapy. As a therapeutic drug, our choice fell on the Mkrtchyan Embryonic Antitumor Modulator (EATM-LM).

Madopar in the studied dose causes gross histopathological changes in the brain of old rats. The first of all they concern the neurocytes of different brain structures and manifest themselves in the form of dystrophic changes of the proper nerve cells up to their necrosis. Reducing the number of neurocytes,

especially pyramidal cells, leads to the phenomenon of "devastation" of the nervous tissue. In the convolutions of the cerebellum, degeneration and necrobiosis is very clearly manifested in Purkinje cells: wrinkling, carious disease, complete atresia of dendrites, formation of shadow cells, a wide range of structural-tinctorial shifts in the Picro-Mallory coloration.

Experimental therapy with EATM-LM documents a noticeable moderation in the degree of dystrophy and lysis of neurons and the weakening of various manifestations of circulatory disorders. There is a partial restoration of neurons, including pear-shaped cerebellar neurocytes. An important manifestation of the sanitizing effect of EATM-LM is the preservation of nerve processes in pear-shaped neurocytes and pyramidal cells of the cortex.

The mechanisms of its sanitizing action EATM-LM are much more complex and have not been fully studied. In addition to the protective effect, which is based on antioxidant properties, the signal transduction of normal fetal proteins and proteoglycans that induce the synthesis of information proteins, nestin and vimentin, also plays a role.

УДК: 612.441:615.356+616.12-008.46

КАЛЬЦИЙ-ФОСФОР-РЕГУЛИРУЮЩАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ СИСТЕМА У ЛИЦ, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Тер-Маркосян А.С., Арутюнян К.Р., Адамян С.Г., Абраамян Э.Т., Минасян А.В., Худавердян Д.Н.
ЕГМУ, кафедра физиологии

Ключевые слова: сердечная недостаточность, паратиреоидный гормон, витамин D₃, эстрадиол, тестостерон, кальций, фосфор.

Одним из частых проявлений нарушений функционирования сердца, сопровождающих инфаркт миокарда, кальцификацию сердечных клапанов, фиброз или апоптоз элементов сердца является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), характеризующаяся ослаблением его сократительной способности. В то же время ХНС в свою очередь тоже является фактором риска, который в 50% случаев приводит к смерти в течение 5 лет после установления диагноза [31, 32]. В этих условиях важным механизмом в поддержании деятельности сердца является регуляция электролитного гомеостаза, в частности, кальций-фосфорного (КФГ) и сопряженного с этим – кальций-регулирующей гормональной системы (КРГС). Сдвиги КФГ в ту или иную сторону негативно отражаются на ритме, сократимости, возбудимости, проводимости, энергоснабжении и других показателях сердца. Выявлено, что нарушение КФГ и уменьшение концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови являются маркерами развития различных патологий сердца у людей, страдающих хронической почечной недостаточностью [21]. Известно, что дисбаланс КРГС, а именно ПТГ, его родственного протеина (ПТГ-рП) или их отдельных фрагментов приводят к дисфункции проводящей системы, гипертрофии левого желудочка, артериальной и почечной гипертензии, кальцификации миокарда и клапанов сердца, ишемии, фатальной аритмии, аортальной недостаточности и т.д. [10, 15, 22, 26]. Отмечена корреляция между уровнем ПТГ и ПТГ-рП в крови и степенью нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы [6, 24]. В литературе часто дискусируется вопрос кардиопротекторного эффекта 1-34 ПТГ и 1-34 ПТГ-рП [14, 16, 20]. Показано, что при ишемии сердца уровень 1-34 ПТГ-рП в крови увеличивается за счет его синтеза в предсердиях [9, 20]. Некоторые исследователи полагают, что уровень ПТГ в плазме крови может быть биомаркером нарушения коронарного

кровоснабжения сердца [33]. Однако, в литературе имеются и противоположные данные о том, что при некоторых формах ХСН уровень ПТГ-рП в крови, наоборот, уменьшается [13].

В последнее время клиницисты уделяют повышенное внимание проблеме возрастания риска развития различных патологий сердечно-сосудистой системы в условиях недостатка в организме витамина D₃ [1, 4, 11, 12, 17-19, 23, 27, 34]. Исследования выявили, что витамин D₃ является системным и местным антагонистом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [25], регулирует артериальное давление, предотвращает развитие атеросклероза, гипертрофии сердечной мышцы и фиброза клапанов сердца [12], а у инфаркт-индуцированных мышей оказывает противовоспалительное, антиапоптозное и кардиопротекторное действие [4]. Показано, что как при низких дозах – 25(ОН)D (<20 нг/мл), так и при высоких – (>50 нг/мл), уровень смертности в результате сердечных заболеваний значительно высок [11].

Вышеизложенное свидетельствует в пользу поддержания КФГ и регулирующей его системы для нормальной деятельности сердечно-сосудистой системы, предотвращения развития ХСН или коррекции пейсмерной и сократительной способности сердца у лиц, страдающих данным заболеванием. В связи с этим, **целью** настоящего исследования явилось выявление статуса КРГС у лиц, страдающих ХСН, что предполагало определение в плазме крови концентраций ионизированного кальция, фосфора, 1-34 активного фрагмента ПТГ и витамина D₃, а также половых гормонов, оказывающих влияние на метаболизм кальция.

Материал и методы

Объектом исследования служила сыворотка крови здоровых лиц и лиц, страдающих ХСН II-ой и III-ей групп по функциональной классификации NYHA (New York Heart Association), в возрасте 40-55 лет. Пациенты II-ой группы находились под амбулаторным наблюдением, а III-ей – в процессе стационарного лечения. В экспериментальную группу были включены 14 женщин и

Таблица 1

Средние значения концентраций ионизированного кальция, фосфора, 1-34 ПТГ, витамина D₃ и эстрадиола E₂ в плазме крови здоровых и страдающих хронической сердечной недостаточностью женщин

Показатели	Здоровые женщины	Больные женщины	
	M±SD	M±SD	Достоверность – p
кальций в ммол/л	0,79±0,04	0,53±0,09	<0,01
фосфор в ммол/л	1,19±0,25	1,64±0,16	<0,05
1-34 ПТГ в пг/мл	35,74±1,14	40,26±3,12	<0,05
витамин D ₃ в нг/мл	14,68±2,83	11,22±1,62	<0,05
эстрадиол в пг/мл	74,16±8,8	9,87±1,06	<0,01

32 мужчины, страдающих ХСН. В контрольную группу вошли волонтеры – 6 здоровых женщин и 19 здоровых мужчин, не имеющих объективных и субъективных жалоб со стороны сердца, с нормальными показателями ЭКГ и УЗИ.

После центрифугирования и отделения форменных элементов, сыворотка крови подвергалась охлаждению и хранилась при -20°C. После размораживания проб концентрации ионизированного кальция и фосфора определялись спектрофотометрическим методом (кит-набор Biosystem). Концентрации витамина D₃, эстрадиола и тестостерона определяли иммуноферментным анализом с использованием кит-наборов фирмы Roche, а 1-34 активного фрагмента ПТГ-кит-набора фирмы DRG-International.

Необходимо отметить, что оптимальные концентрации 1-34 ПТГ и витамина D₃ даже у здоровых людей широко вариабельны и зависят от многих факторов: территориальных особенностей проживания, времени года, количества солнечных дней, индивидуальных особенностей и пигментации кожи, возраста и пола индивидуума, склонности к курению и употреблению алкоголя (последние, как известно, тормозят образование активной формы витамина D₃) [8]. С учетом этого, мы исследовали вышеуказанные показатели среди лиц Армянской популяции в зимне-весеннее время года.

Ниже приведены средние значения стандартных норм исследуемых показателей:

- ◆ ионизированный кальций – 1,13-1,32 ммол/л;
- ◆ ионизированный фосфор – 0,81-1,55 ммол/л;
- ◆ витамин D₃ – 25-80 нг/мл;
- ◆ 1-34 активный фрагмент ПТГ – 9-94 пг/мл;
- ◆ эстрадиол E₂ – 12,5-498 пг/мл (вариация в зависимости от фазы цикла);
- ◆ тестостерон – 3,3-8,05 нг/мл.

Полученные данные обработаны статистически с помощью прикладных программ “Statistica 10”. Рассчитывали групповые показатели суммарной статистики: среднюю арифметическую величину (M) и стандарт-

ное отклонение (SD); о достоверности различий судили по t-критерию Стьюдента.

Полученные результаты сравнивались с данными контрольной группы и стандартными показателями нормы.

Согласно положению Комитета по этике, все пациенты были предупреждены о проводимом анализе и дали свое письменное согласие. Проводимые исследования соответствуют положениям институционального Комитета по этике и принципам Хельсинской декларации.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показателей кальций-фосфор-регулирующей гормональной системы у женщин и мужчин представлены в таблицах 1 и 2, соответственно.

Анализ показателей сыворотки крови здоровых женщин (контрольная группа) показал, что концентрации ионизированного кальция и витамина D₃ были ниже стандартных норм, в среднем составляя 0,79±0,04 ммол/л и 14,68±2,83 нг/мл, а фосфора и 1-34 ПТГ- в пределах нормы, соответственно – 1,19±0,25 ммол/л и 35,74±1,14 пг/мл (табл. 1).

Сопоставляя показатели таблиц 1 и 2, можно заметить, что достоверные сдвиги в изучаемых показателях, в основном, наблюдались в женской группе. По сравнению с контрольными показателями, у женщин, страдающих ХСН, концентрации ионизированного кальция (0,53±0,09 ммол/л) и витамина D₃ (11,22±1,62 нг/мл) были ниже, а фосфора (1,64±0,16 ммол/л) и 1-34 ПТГ (40,26±3,12 пг/мл) – превышали контрольный уровень.

У контрольной группы мужчин концентрации Ca²⁺ и витамина D₃ также уступали установленным нормам, колеблясь в пределах 0,64±0,11 ммол/л и 16,83±3,71 нг/мл, соответственно (табл. 2). Что же касается концентраций 1-34 ПТГ и фосфора, то они были в пределах нормы – 37,17±2,88 пг/мл и 1,29±0,18 ммол/л, соответственно.

Таблица 2

Средние значения концентраций ионизированного кальция, фосфора, 1-34 ПТГ, витамина D₃ и тестостерона в плазме крови здоровых и страдающих хронической сердечной недостаточностью мужчин

Показатели	Здоровые мужчины	Больные мужчины	
	M±SD	M±SD	Достоверность – p
кальций в ммол/л	0,64±0,11	0,79±0,21	<0,05
фосфор в ммол/л	1,29±0,18	1,47±0,33	>0,05
1-34 ПТГ в пг/мл	37,18±2,88	35,15±1,46	>0,05
витамин D ₃ в нг/мл	16,83±3,71	13,14±2,83	<0,05
тестостерон в пг/мл	4,25±0,34	3,44±0,34	>0,05

Как видно из таблицы 2, у мужчин с ХСН достоверно изменялись в крови лишь концентрации кальция (0,79±0,21 ммол/л против 0,64±0,11 ммол/л в контроле) и витамина D₃ (13,14±2,83 нг/мл против 16,83±3,71 нг/мл в контроле). Тенденция сдвига концентрации фосфора была аналогична таковой в женской группе, однако недостоверна, а уровень 1-34 ПТГ был, наоборот, несколько понижен не только по сравнению с контрольными, но и с показателями группы женщин, страдающих ХСН.

Приведенные в таблицах 1 и 2 показатели свидетельствуют о том, что достоверность сдвигов КФГ и КРГС в крови у пациентов с ХСН зависят от пола. В наших предыдущих исследованиях мы также отмечали, что сдвиг концентраций общего кальция и фосфора, ионизированного кальция (Ca²⁺), натрия (Na⁺) и калия (K⁺), а также ПТГ и ПТГ-рП в плазме крови женщин и мужчин, страдающих сердечной недостаточностью, был неодинаков: уровень ПТГ и ПТГ-рП у мужчин достоверно повышался только в III-ей и IV-ой группах, а у женщин – уже в I-ой группе, достигая пика в IV-ой [2]. На основании этих результатов и при их сопоставлении с данными, представленными в литературе [3, 5, 7], нами была выдвинута гипотеза, что женские половые гормоны могут являться кардиопротекторами и участвовать в поддержании функций миокарда. В подтверждение ее, в настоящем исследовании мы определяли также концентрацию половых гормонов в плазме крови. Оказалось, что содержание эстрадиола-E₂ в крови женщин контрольной группы было 74,16±8,8, а у женщин с ХСН – значительно ниже – 9,87±1,06 пг/мл (табл. 1); у мужчин контрольной группы уровень тестостерона был 4,25±0,34, а у лиц, страдающих ХСН – 3,44±0,34 нг/мл (табл. 2).

Полученные результаты свидетельствуют о сдвиге кальций-фосфорного гомеостаза и статуса кальций-регулирующей системы ПТГ – витамин D₃ у лиц, страдающих ХСН. По сравнению с контролем, повышение уровня 1-34 ПТГ у женщин, страдающих ХСН

II-ой и III-ей групп, является, по-видимому, следствием компенсаторной стимуляции синтеза данного гормона в ответ на гипокальцемию. В этих условиях данный феномен, скорее всего, имеет протекторное значение, направленное на поддержание пейсмекерной и сократительной активности ослабленной сердечной мышцы, что совпадает с данными и мнением других авторов [6, 9, 10, 14-16, 20, 22, 24, 26, 33]. В наших предыдущих исследованиях, выполненных при поддержке Государственного финансирования (код 13-D045), на основании фармакологического анализа с применением блокаторов кальциевых каналов – верапамила и фосфодиэстеразы – теофиллина было установлено, что 1-34 активный фрагмент ПТГ обладает положительным хронотропным и инотропно-стабилизирующим эффектами, что свидетельствует в пользу кардиопротекторного влияния ПТГ на деятельность сердца. Причем, положительный хронотропный эффект ПТГ реализуется через Ca-зависимый механизм с усилением кальциевого тока в миоциты сердца, а инотропно-стабилизирующее влияние опосредуется скорее через ц-АМФ-зависимую стимуляцию [28-30].

Следует отметить, что женские половые гормоны оказывают положительное влияние на деятельность сердца [3, 5, 7], а также регулируют обмен кальция в организме, тем самым предотвращая развитие остеопороза. У исследуемых нами групп уровень эстрадиола у женщин, страдающих ХСН, оказался достоверно ниже, что в данных условиях может стать причиной дальнейшего усугубления ХСН у женщин.

Таким образом, проведенный нами мониторинг показателей крови выявил низкий по сравнению с нормой уровень витамина D₃ как у лиц контрольной группы, так и у пациентов, страдающих ХСН. И, если в условиях гипокальцемии статус КРГС (паратиреоидный гормон, витамин D₃) у исследуемых групп компенсаторно сдвигается в пользу активации синтеза ПТГ, то остается открытым вопрос: почему концентрация витамина D₃ остается на низком уровне?

Сопоставляя результаты наших исследований с приведенными выше литературными, можно предположить, что дефицит витамина D₃ и низкий уровень половых гормонов (особенно эстрадиола у женщин) в этих условиях могут стать причиной дальнейшей эска-

лации заболевания. В то же время ПТГ может служить протекторным фактором, поддерживающим функцию сердца.

Данное исследование выполнено в рамках Государственного финансирования, код 15Т-3А074.

ЛИТЕРАТУРА

- Anderson J.L., Vanwoerkoma R.C., Horne B.D. Parathyroid hormone, vitamin D₃, renal dysfunction and cardio-vascular disease; dependent or independent risk factors? // *Am. Heart J.*, 2011, Aug., 162 (20), 331-333
- Arakelyan K.P., Sahakyan Y.S., Hayrapetyan L.R., Khudaverdyan D.N. Ingelman-Sundberd M., Mkrtchyan S., Ter-Markosyan A.S. Calcium regulating peptide hormones and blood electrolytic balance in chronic heart failure // *J. Regulatory Peptides*, 2007, 142, 95-100
- Austin E.D., Lahm I., West J., Tofovic S.P. et al. Gender, sex hormones and pulmonary hypertension. // *Pulm. Circ.*, 2013, Apr-Jun; 3(2), 294-314
- Bae S., Singh S.S., Yu H., Lee J.Y., Cho B.R., Kang P.M. Vitamin D signaling pathway plays an important role in the development of heart failure after myocardial infarction // 2013 Apr; 114(8):979-87. doi: 10.1152/japplphysiol.01506.2012, Epub 2013 Feb 21
- Baldi A., Biasucci L.M., Abbate A. Female gender, myocardial remodeling and cardiac failure: are women protected from increased myocardiocytes apoptosis? // *Ital. Heart J.*, 2004, 5, 498-504
- Barleta G., De Reo M.L., Dei Bene R. et al. Cardiovascular effects of parathyroid hormone: a study in healthy subjects and normotensive patients with mild primary hyperthyroidism. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85, 1815-1821
- Cao X., Zhou J., Yuan H., Chen Z. Cumulative effect of reproductive factors on ideal cardiovascular health in postmenopausal women: cross-sectional study in central south China. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2015 dec. 21; 15 (1): 176. doi: 10.1186/s12872-015-0172-4
- Chen T.C., Chimeh F., Lu Z., Mathieu J., Person K.S., Zhang A., Kohn N., Martinello S., Berkowitz R., Holick M.F. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. // *Arch. Biochem. Biophys.*, 2007, 460, 213-217
- Defetos L.J., Burton D.W., Brandt D.W. Parathyroid hormone-like protein is a secretory product of atrial myocytes // *J. Clin. Invest.*, 1993, 92, 727-735
- Fischer E., Alonso A., Misialek J.R. et al. A high aldosterone to renin ratio is associated with high serum parathyroid hormone concentration in the general population // *Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014, 99 (3), 965-971
- Franczy A., Stolarz-Skrzypek K., Wesołowska A., Czarnecka D. Vitamin D and Vitamin D Receptor Activators in Treatment of Hypertension and Cardiovascular Disease. *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets* // 2014, 14, 34-44
- Gardner D.G., Chen S., Glenn D.J. Vitamin D and the heart. © 2014, Society for Endocrinology // 2013 Nov. 1;305(9):R969-77. doi: 10.1152/ajpregu.00322.2013. Epub 2013, Sep. 11
- Giannakoulas G., Karvounis H., Koliakos G. et al. Parathyroid hormone-related protein is reduced in severe chronic heart failure // *J. Peptides*, 2006, 7, 1894-1897
- Gruson D., Buglioni A., Burnet J.C. Jr. PTH: potential role in management of heart failure. // *Clin. Chim. Acta.*, 2014, 10(433), 290-296
- Hargstrom E., Hellman P., Larson T.E. et al. Plasma parathyroid hormone and risk of cardiovascular mortality in the community // *Circulation*, 2009, 119, 2765-2771
- Jansen J., Gres P., Umschlag C., Heinzel F.R., Degenhardt H., Schluter K.D., Heusch G., Schulz R. Parathyroid hormone-related peptide improves contractile function of stunned myocardium in rats and pigs // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2003, 284, 49
- Michos E.D., Melamed M.L., Vitamin D₃ and cardio-vascular disease risk. *Curr Opin Nutr. Metab. Care*, 2008, Jan. 11 (1) 7-12
- Mirhosseini N.Z., Knaus S.J., Bohaychuk K., Singh J., Vatanparast H.A., Weber L.P. Both high and low plasma levels of 25-hydroxy vitamin D increase blood pressure in a normal rat model // 2016 Dec; 116(11):1889-1900. doi: 10.1017/S0007114516004098. Epub 2016 Dec 14
- Muscogiuri G., Annweiler C., Duval G., Karras S., Tirabassi G., Salvio G., Balercia G., Kimball S., Kotsa K., Mascitelli L., Bhattoa H.P., Colao A. Vitamin D and cardiovascular disease: From atherosclerosis to myocardial infarction and stroke // 2017 Mar. 1;230:577-584 doi: 10.1016/j.jjcard.2016.12.053. Epub 2016 Dec 26
- Ogino K., Ogura K., Kunigasa Y. et al. Parathyroid hormone-related protein is produced in the myocardium and increased in patients with congestive heart failure // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87, 4722-4727
- Palmer S.C., Hayen A., Macaskil P. et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systemic review and meta-analysis // *JAMA*, 2011, 305, 1119-1127
- Ross G., Schluter K.D. Cardiac specific effects of parathyroid hormone-related peptide: modification by aging and hypertension // *Cardiovasc. Res.*, 2005, 1, 66 (2), 334-344
- Saponaro F., Marcocci C., Zucchi R., Prontera C., Clerico A., Scialese M., Frascarelli S., Saba A., Passino C. Hypovitaminosis D in patients with heart failure: effects on functional capacity and patients' survival // 2017 Mar 23. doi: 10.1007/s12020-017-1282-9. [Epub ahead of print]
- Schulter K.D., Katzer C., Frischkorf K., Wenzel S., Taimor G., Piper H.M. Expression, release and biological activity of parathyroid hormone-related peptide from coronary endothelial cells // *American Heart Association, Circulation research*, 2000, 86, 946-951
- Shoji T., Nishizawa Y. Effects of vitamin D on the cardiovascular system // 2006 Jul; 16(7): 1107-1114. [Article in Japanese]
- Smogorzewski M., Zaed M., Zhang Y., Roe J., Massry J. Parathyroid hormone increase calcium concentration in adult rat cardiac myocytes. *Am. J. of Physiology*, 1993, 254, 1998-2006
- Sooda, Arora R. Vitamin D₃ deficiency and its correlations with increased cardiovascular incidences // *Am. J. Ther.*, 2010, July-Aug., 17(4)
- Ter-Markosyan A.S., Harutyunyan K.R., Adamyan S.H., Khudaverdyan D.N. Analysis of parathyroid hormone 1-34 active fragment action mechanism on the heart contractile and rhythmogenic functions // *Oxford Journal of Scientific Research, University Press*, 2015, No. 1, (9), V. 3, Jan-Jun. 2015, p. 879-889
- Ter-Markosyan A.S., Harutyunyan K.R., Adamyan S.H., Khudaverdyan D.N. The role of ion channels and second messengers in the 1-34 parathyroid hormone fragment cardiac effects // *The FEBS Journal*, V. 284, supplement 1 September, 2017, 153-154
- Ter-Markosyan A.S., Harutyunyan K.R., Sargsyan R.Sh., Khudaverdyan D.N. Dose-dependent effect of parathyroid hormone 1-34 fragment and its influence mechanism on the functional activity of isolated heart // *Open Journal of Molecular and Integrative Physiology*, 2012, 2, 44-49; <http://dx.doi.org/10.4256/ojimp.2012.22007> (<http://www.SciRP.org/journal/ojimp>)
- Van Jaarsveld C.H., Ranchor A.V., Kempen G.I., Coyne J.C., van Veldhuisen D.J., Sanderma R. Epidemiology of heart failure in a community-based study of subjects aged >or= 57 years: incidence and long-term survival. *Eur. J. Heart Fail.*, 2006, 8: 23-30
- World Health Organization (WHO). May, 2017, Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
- Zhao F.L., Zhang Y.Z., Tai G.X. Serum parathyroid hormone as a potential novel biomarker of coronary heart disease // *Genet. Test Mol. Biomarkers*, 2014, 18 (10), 670-674
- Zittermann A., Schleithoff S.S., Tenderich G., Berthold H.K., Korfer R., Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? // *Am. J. Coll. Cardiol.*, 2003;41:105-112

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՄՐՏԻ ԶՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅԱՄԲ ՏԱՌԱՊՈՂ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ԿԱԼՑԻՈՒՄ-ՖՈՍՖՈՐ-ԿԱՐԳԱՎՈՐԻՉ ՀՈՐՄՈՆԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԸ

Տեր-Մարկոսյան Ա.Ս., Հարությունյան Զ.Ռ., Ադամյան Ս.Հ., Աբրահամյան Հ.Տ., Մինասյան Ա.Վ., Խուդավերդյան Դ.Ն.
ԵՊԲՀ, ֆիզիոլոգիայի ամբիոն

Բանալի բառեր՝ սրտային անբավարարություն, պարաթիրեոիդ հորմոն, վիտամին D₃, էստրադիոլ, տեստոստերոն, կալցիում, ֆոսֆոր:

Հայտնի է, որ օրգանիզմում կալցիումական հոմեոստազի խանգարումը կարող է սիրտ-անոթային տարբեր ախտաբանությունների պատճառ դառնալ, որոնցից են սուր և քրոնիկական սրտային անբավարարությունները: Տվյալներ կան նաև այն մասին, որ պարաթիրեոիդ հորմոնը և վիտամին D₃-ը սրտային որոշ ֆունկցիոնալ խանգարումների զարգացման դեպքում կարող են հանդես գալ որպես կարդիոպրոտեկտորներ: Սրտի ֆունկցիոնալ ակտիվության և կալցիում-կարգավորիչ հորմոնային համակարգի միջև կորելյացիոն կապը հայտնաբերելու նպատակով II և III խմբերի քրոնիկական սրտային անբավարարությամբ տառապող հիվանդների արյան պլազմայում, ըստ NYHA (New York Heart Association) դասակարգման, որոշվել են իոնացված կալցիումի, ֆոսֆորի, ինչպես նաև պարաթիրեոիդ հորմոնի (ՊԹՀ) 1-34

ակտիվ հատվածի և վիտամին D₃-ի խտությունները: Կանանց արյան ցուցանիշների վերլուծությամբ արձանագրվել է ֆոսֆորի, պարաթիրեոիդ հորմոնի 1-34 ակտիվ հատվածի խտությունների դրական, իսկ կալցիումի, վիտամին D₃-ի և էստրադիոլի բացասական տեղաշարժ՝ ստուգիչ խմբի ցուցանիշների համեմատ: Տղամարդկանց շրջանում ստուգիչ խմբի համեմատ կալցիումի խտությունը, ընդհակառակը, եղել է ավելի բարձր, իսկ վիտամին D₃-ի խտությունը՝ ավելի ցածր: Մյուս ցուցանիշները, այդ թվում՝ արյան մեջ տեստոստերոնի քանակը, էական փոփոխության չեն ենթարկվել:

Ենթադրվում է, որ սրտային քրոնիկական անբավարարության պայմաններում ՊԹՀ-ը կարող է հանդես գալ որպես կարդիոպրոտեկտոր, որի ազդեցությունը էլեկտրոլիտային հավասարակշռության խախտման դեպքում ուղղված է պեյսմեյկերային ակտիվության և թուլացած սրտամկանի կծկողականության պահպանմանը:

RESUME

CALCIUM-PHOSPHORUS-REGULATING HORMONAL SYSTEM IN PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC HEART FAILURE

Ter-Markosyan A.S., Harutyunyan Q.R., Adamyan S.H., Abrahamyan H.T., Minasyan A.V., Khudaverdyan D.N.
YSMU, Department of Physiology

Keywords: heart failure, parathyroid hormone, vitamin D₃, estradiol, testosterone, calcium, phosphorus.

It is known that the interruption of calcium homeostasis in the organism can cause various pathologies of the cardiovascular system, including chronic and acute heart failure. According to the reports, parathyroid hormone and vitamin D₃ have a protective effect at the development of some cardiac dysfunctions. To determine the correlation between the status of calcium-regulating hormonal system and the functional activity of the heart, concentrations of ionized calcium, phosphorus, 1-34 active fragment of parathyroid hormone and vitamin D₃ were analyzed in blood plasma of patients suffering from chronic heart failure of II and III groups, according to NYHA (New York Heart Associa-

tion) classification. In female patients, the monitoring of mentioned parameters revealed a positive shift of phosphorus and 1-34PTH concentrations as well as negative shift of vitamin D₃, estradiol and calcium concentrations compared with the parameters of the control group. In male patients, on the contrary, the concentration of calcium was higher, but the concentration of vitamin D₃ was lower than that of the control group. The changes of other parameters, including testosterone concentration in blood, were insignificant. It is suggested that in the conditions of chronic heart failure the 1-34 active fragment of parathyroid hormone can act as cardioprotector, the action of which is aimed at maintaining the weakened cardiac muscle contractility at the disturbed electrolyte balance.

ՀՏԴ. 615.322:582(479.25)

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՏԱՐԲԵՐ ՇՐՋԱՆՆԵՐՈՒՄ ՄՇԱԿՎՈՂ ԿԱՏՎԱԽՈՏ ԴԵՂԱՏՈՒ (*VALERIANA OFFICINALIS L.*) ԵՎ ԿԱՏՎԱԽՈՏ ՍՐՏԱՅԻՆ (*VALERIANA CARDIOLA L.*) ՏԵՍԱԿՆԵՐԻՑ ՄԹԵՐՎԱԾ ՀՈՒՄՔԵՐԻ (*RHIZOMATA CUM RADICIBUS*) ՖԱՐՄԱԿՈԳՆՈՍՏԻԿ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ

Հովհաննիսյան Վ.Գ., Չիչոյան Ն.Բ., Դումանյան Կ.Հ., Գալստյան Հ.Մ.
ԵՊԲՀ, ֆարմակոգնոսիայի ամբիոն

Բանալի բառեր՝ Չովունի, Ապարան, կատվախոտ դեղատու, կատվախոտ սրտային, մանրադիտակային վերլուծություն, լավորակության ցուցանիշներ:

Ներկայումս դեղագործական շուկայում առկա պատրաստուկների շուրջ 1/3-ը բուսական ծագման է: Չնայած բազմաթիվ նոր սինթետիկ պատրաստուկների ստեղծմանը՝ բուսական ծագման պատրաստուկները շարունակում են կարևոր տեղ զբաղեցնել ժամանակակից բժշկության մեջ, որով պայմանավորված՝ դեղաբուսական հումքի և բուսական ծագման պատրաստուկների ստանդարտավորումը մնում է դեղագործության զարգացման կարևորագույն և հեռանկարային խնդիրներից մեկը [9, 12]:

Միջազգային գիտական գրականության վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ ներկայումս բժշկական պրակտիկայում չափազանց կարևորվում է կատվախոտ դեղատու բուսատեսակի՝ որպես հանգստացնող դեղամիջոցի և եթերային յուղի հումքային աղբյուրի կիրառումը: Հիմնականում կիրառվում է կատվախոտի կոճղարմատ՝ արմատներով (*rhizomata cum radicibus Valerianae*) հումքը սիրտանոթային մի շարք հիվանդությունների (թրոնիկական սրտային անբավարարության, սրտային թուլության, սրտխփոցի, սրտային Նևրոզի) բուժման ժամանակ, ինչպես նաև սրտային հավաքների կազմի մեջ [1, 11]:

Կատվախոտն օժտված է նաև քնաբեր, լեղամուղ ազդեցությամբ և բարելավում է արյան շրջանառությունը: Կիրառվում է որպես մոնոպատրաստուկներ (կատվախոտի ոգեթուրմ, կատվախոտի հանուկ) և բազմաթիվ համալիր պատրաստուկների (վալոկորմիդ, վալոսեդան, վամելան) կազմում [10]:

Ստանդարտավորման գործընթացը ներկայումս անհնար է պատկերացնել առանց ԴԲՀ-ի ապրանքագիտական վերլուծության: Ապրանքագիտական վերլուծության մեջ կարևորություն է տրվում գործնական այնպիսի խնդիրների լուծմանը, ինչպիսին

է դեղաբուսական հումքի և բուսական ծագման արգասիքների իսկությունը, լավորակությունը և մաքրությունը որոշելը:

Յուրաքանչյուր ԴԲՀ չափորոշող փաստաթղթի հիմք պետք է լինի հումքի իսկությունը հաստատելու համար չափազանց կարևոր արտաքին հատկանիշների, անատոմիական ախտորոշիչ հատկանիշների, լավորակությունը չափորոշող որակի ցուցանիշների ուսումնասիրումը [14]:

Ըստ վերոնշյալի՝ հետազոտության նպատակն է Հայաստանի տարբեր շրջաններում (Չովունի, Ապարան) մեր կողմից մշակվող կատվախոտ դեղատու և կատվախոտ սրտային տեսակների կոճղարմատ՝ արմատներով հումքերի ֆարմակոգնոստիկ վերլուծությունը:

Նյութը և մեթոդը

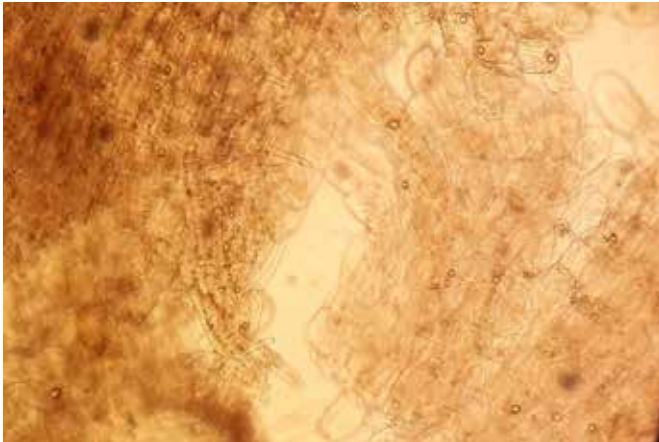
Հետազոտության նյութեր են եղել 2015թ. սեպտեմբերի երկրորդ կեսին Չովունու և Ապարանի շրջաններում մշակվող կատվախոտ դեղատուից (*Valeriana officinalis L.*) և կատվախոտ սրտայինից (*Valeriana cardiola L.*) մթերված կոճղարմատ՝ արմատներով (*rhizoma cum radicibus*) հումքերը:

Դեղաբուսական հումքերի մթերումը կատարվել է համաձայն դեղաբույսերի մթերման գործընթացը կանոնակարգող հրահանգների [6, 7]:

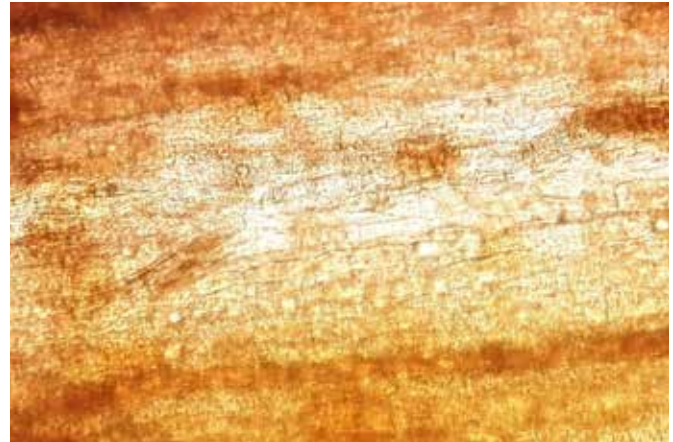
Հետազոտության մեթոդներ են ծառայել մակրոսկոպիկ, մանրադիտակային վերլուծության, եթերային յուղի ջրային գոլորշիներով թորման (Գինգերոլգի) մեթոդները [2, 4, 5]:

Դեղաբուսական հումքերի լավորակության ցուցանիշները (կենսաբանորեն ակտիվ նյութերի պարունակություն, լուծամզվող նյութեր, խոնավություն, մոխիր) որոշվել են ըստ ՊՖ 11-ի [2, 3]:

Հումքերի նախնական ստանդարտավորման և ֆարմակոգնոստիկ վերլուծության արդյունքները համեմատվել են ՊՖ-ի 11-րդ հրատարակության և Եվրոպական ֆարմակոպեայի համապատասխան մենագրություններում գետեղված ցուցանիշների հետ [3, 13]:



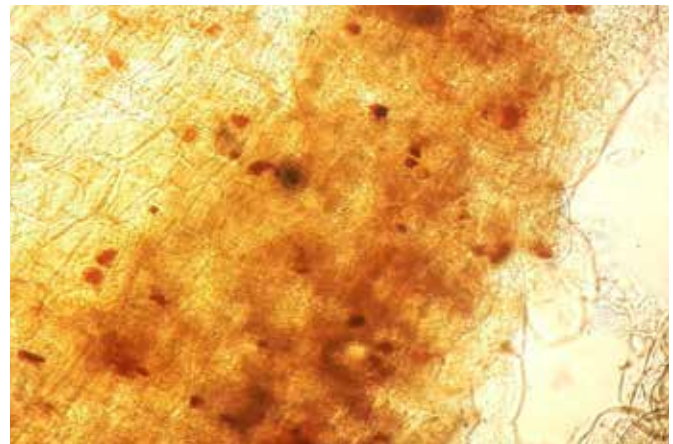
Նկ. 1. ա. Կատվախոտ սրտային հումքի մանրապատրաստուկը (20վունի):



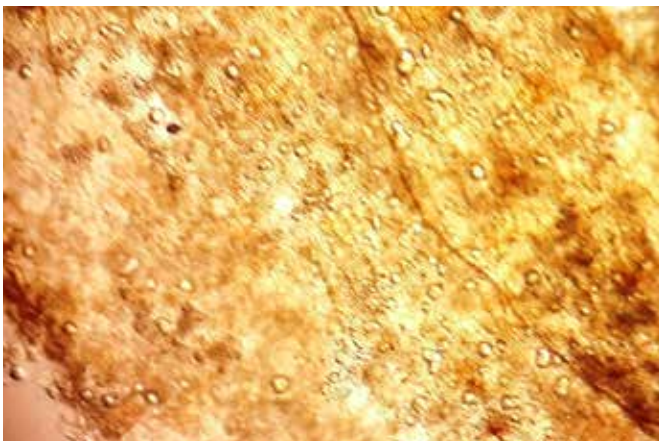
Նկ. 1. բ. Կատվախոտ դեղատուփի հումքի մանրապատրաստուկը (20վունի):



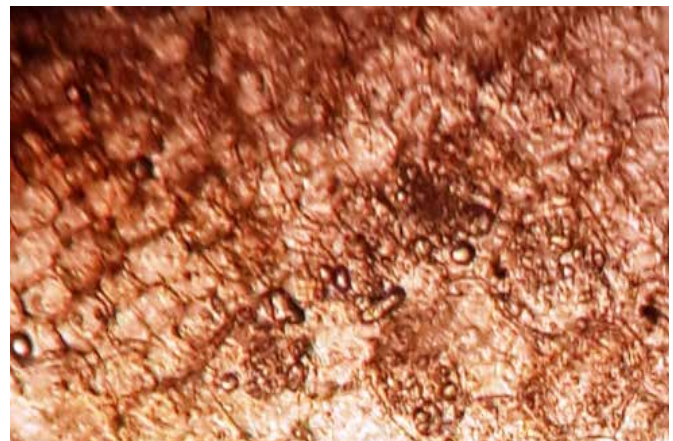
Նկ. 2. ա. Կատվախոտ սրտային հումքի մանրապատրաստուկը (20վունի):



Նկ. 2. բ. Կատվախոտ դեղատուփի հումքի մանրապատրաստուկը (20վունի):



Նկ. 3. ա. Կատվախոտ սրտային հումքի մանրապատրաստուկը (20վունի):



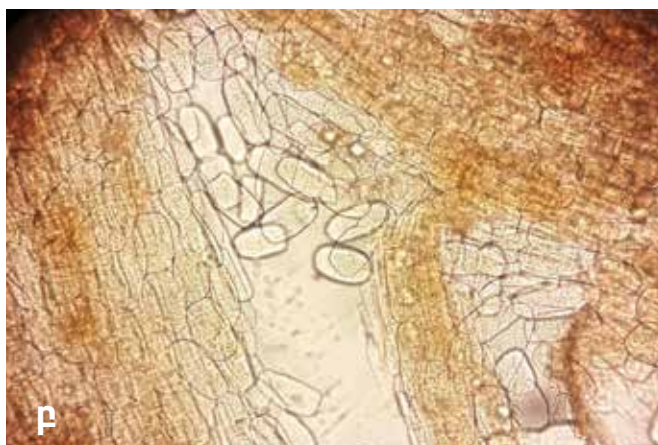
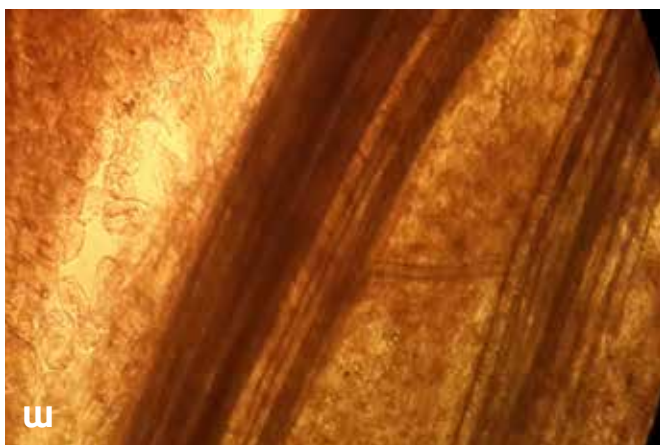
Նկ. 3. բ. Կատվախոտ դեղատուփի հումքի մանրապատրաստուկը (20վունի):

Արդյունքները և քննարկումը

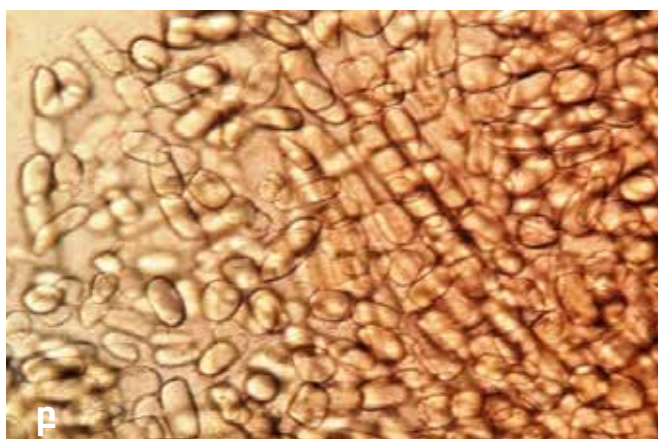
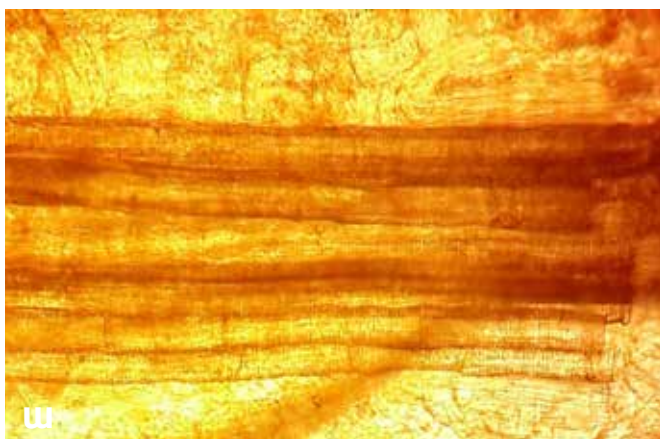
Կատարվել է 20վունու և Ապարանի շրջաններում մշակվող կատվախոտ դեղատու և կատվախոտ սրտային տեսակների հումքերի մանրադիտակային վերլուծություն (Էլեկտրոնային եռօկուլյար «Micros» մակնիշի մանրադիտակով (10x40) և Olympus DIGITAL CAMERA C-3000 ZOOM մակնիշի ֆոտոխցիկով):

Մանրապատրաստուկների լայնակի կտրվածքի վրա լավ երևում են ռիզոդերմի (Էպիբլեմի) բջիջները: Նրանց վրա տեղ-տեղ նկատելի են կոնաձև պտկիկներ (կամ մազիկներ) (Նկ. 1ա, բ):

Էպիբլեմի տակ նկատելի է հիպոդերմը, որի բջիջներն ավելի խոշոր են և հաճախ եթերայուղային կաթիլներով (Նկ. 2ա, բ):



Նկ. 5. ա, բ. Կատվախոտ սրտայինի հումքի մանրապատրաստուկը (2ռվուկ):



Նկ. 6. ա, բ. Կատվախոտ դեղատուլի հումքի մանրապատրաստուկը (2ռվուկ):

Կեղևը կազմված է կլորավուն պարենխիմային բջիջներից, որոնք լցված են օսլայի հատիկներով (Նկ. 3 ա, բ):

Լավ նկատելի է Էնդոդերմի բջիջներից կազմված օղակը, որից դեպի ներս տեղակայված է լավ արտահայտված անոթներով ճառագայթաձև անոթաթելային փոխադրող խրճիկը: Էնդոդերմի բջիջների երկայնակի պատերը հաստացած են: Այսպիսի կառուցվածքը բնորոշ է երիտասարդ արմատներին և կոչվում է առաջնային (Նկ. 4):

Տեսադաշտում լավ արտահայտված են փոխադրող համակարգը՝ ցանցաձև անոթներով, ինչպես նաև պարենխիմային բջիջներում դոսդողացված օսլայի հատիկները (Նկ. 5ա, բ, 6ա, բ):

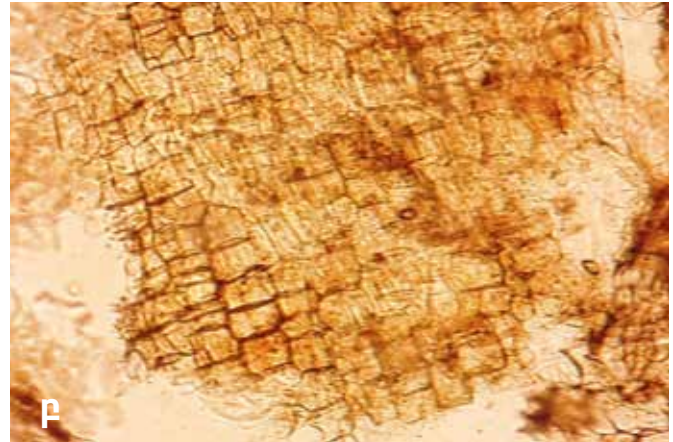
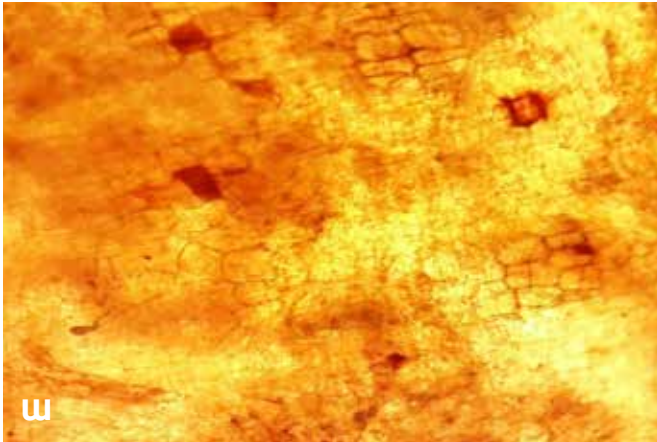
Ապարանում աճեցված կատվախոտ սրտային և կատվախոտ դեղատուլ տեսակների ամբողջական հումքերի լայնակի կտրվածքի վրա նկատելի են Էպիբլեմի ուղղանկյունաձև հաստապատ բջիջները, որտեղ հազվադեպ նկատելի են մազիկներ: Տեսադաշտում երևում են օսլայի հատիկներով լցված ավելի խոշոր պարենխիմային բջիջները և հազվադեպ դրսևորվող եթերայուղի կաթիլներով հիպոդերմի բջիջները (Նկ. 7. ա,բ և 8. ա,բ):



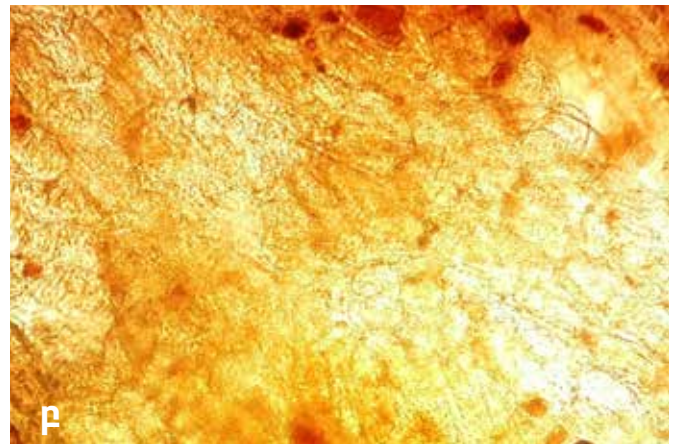
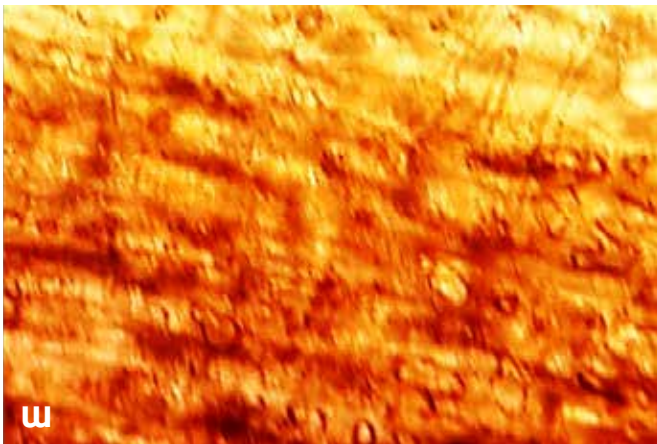
Նկ. 4. Կատվախոտ սրտայինի և կատվախոտ դեղատուլի երիտասարդ արմատների անատոմիական առաջնային կառուցվածքը:

Լավ արտահայտված է փոխադրող համակարգը՝ ցանցաձև անոթներով և դոսդողացված օսլայի հատիկներով պարենխիմային բջիջները (Նկ. 9. ա,բ):

Ապարանում աճեցված կատվախոտ սրտայինի և կատվախոտ դեղատուլի տեսակների հումքերի մանրապատրաստուկներում հազվադեպ նկատելի են քարային բջիջներ (Նկ. 10. ա,բ):



Նկ. 7. ա. Կատվախոտ սրտայինի հումքի մանրապատրաստուկը (Ապարան),
բ. Կատվախոտ դեղատուլի հումքի մանրապատրաստուկը (Ապարան):



Նկ. 8. ա. Կատվախոտ սրտայինի հումքի մանրապատրաստուկը (Ապարան),
բ. Կատվախոտ դեղատուլի հումքի մանրապատրաստուկը (Ապարան):

Մանրադիտակային վերլուծության արդյունքները մասնավորապես Չովունու տարածքում մշակվող կատվախոտ դեղատուլի արմատների դեպքում ցույց տվեցին, որ տեսադաշտում նկատելի հիպոդերմի բջիջներն ավելի խոշոր են, հաճախ՝ եթերայուղի կաթիլներով: Տեսանելի են կլոր, միատարր պարենխիմային բջիջները և օսլայի հատիկների կուտակումները: Բավականին լավ արտահայտված են անոթաթելային փոխադրող խրճերը:

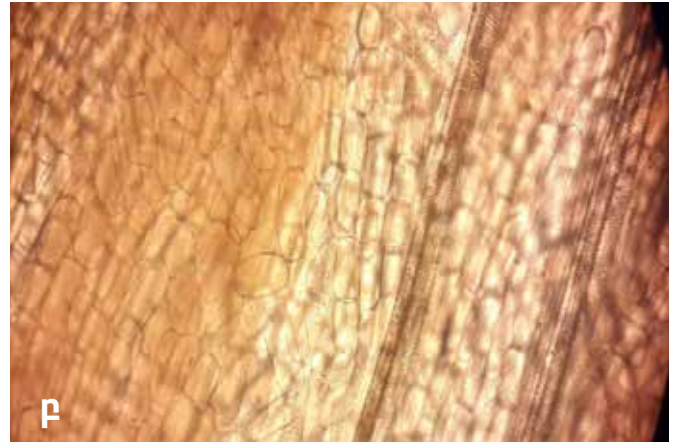
Այսպիսով, Չովունու և Ապարանի շրջաններում մշակվող կատվախոտ դեղատուլի արմատների մանրադիտակային պատկերներում հայտնաբերվել են հումքին բնորոշ բոլոր տարբերակիչ տարրերը, որոնք, ըստ ՊՖ-ի 11-րդ հրատարակության, բնորոշ են կատվախոտ դեղատուլին [3,8]:

Ինչպես ցույց տվեցին հետազոտության արդյունքները, կատվախոտ դեղատուլի հումքից անջատված եթերային յուղի քանակությունը Չովունու

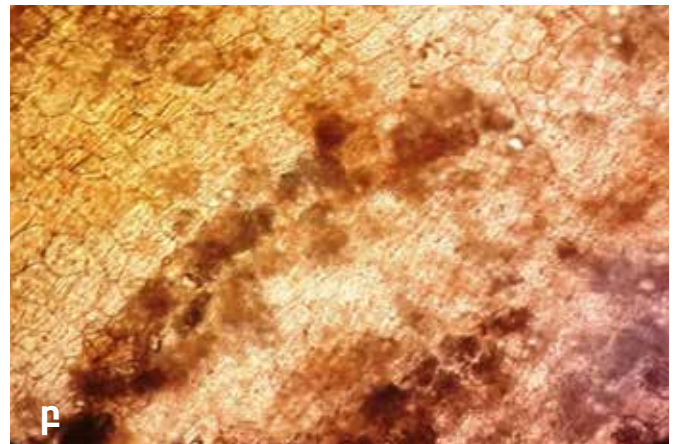
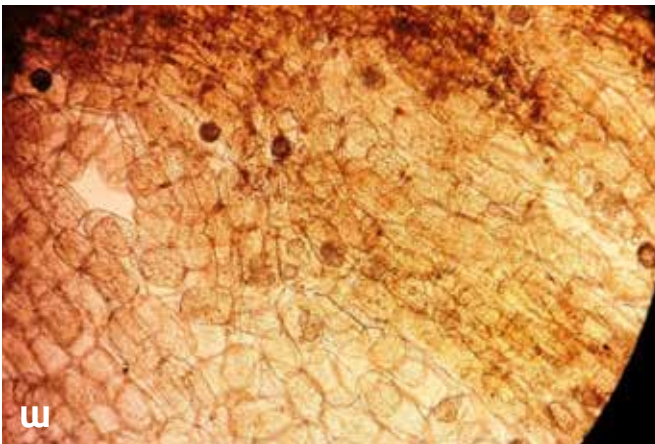
տարածքից մթերված հումքում համապատասխանաբար կազմում է 1,14%, Ապարանից մթերված հումքում՝ 1,22%: Թեև այս ցուցանիշները, ըստ ՊՖ-ի 11-րդ հրատարակության, որակի թվային ցուցանիշ չեն (Ֆարմակոպեական հոդվածի համաձայն՝ հումքը ստանդարտավորվում է ըստ էքստրահվող նյութերի), սակայն ըստ Եվրոպական Ֆարմակոպեայի՝ որակի հսկման կարևորագույն ցուցանիշ է եթերայուղի քանակը, որը կատվախոտ դեղատուլի հումքում 5մլ/կգ-ից պակաս չպետք է լինի [13]:

Նշենք, որ կատվախոտ սրտային տեսակի հումքի եթերային յուղի քանակությունը Չովունու տարածքից մթերված հումքում կազմել է 1,34%, իսկ Ապարանից մթերված հումքում՝ 1,38% (աղ. 1):

Կատվախոտ սրտայինի հումքում եթերային յուղի նման բարձր պարունակությունը հավանաբար պայմանավորված է տեսակային առանձնահատկություններով, ինչպես նաև բնակլիմայական գործոններով:



Նկ. 9. ա. Կատվախոտ սրտայինի հումքի մանրապատրաստուկը (Ապարան),
բ. Կատվախոտ դեղատուլի հումքի մանրապատրաստուկը (Ապարան):



Նկ. 10. ա. Կատվախոտ սրտայինի հումքի մանրապատրաստուկը (Ապարան),
բ. Կատվախոտ դեղատուլի հումքի մանրապատրաստուկը (Ապարան):

Աղյուսակ. 1.

Հայաստանի տարբեր շրջաններում մշակվող կատվախոտ դեղատուլ (*Valeriana officinalis* L.) և կատվախոտ սրտային (*Valeriana cardiola* L.) տեսակների կոճղարմատ՝ արմատներով հումքերի որակի թվային ցուցանիշները.

Արտադրող բույս	Շրջան	Լուծամզվող սյուլթեր %	Եթերային յուղ %	խոնավություն %	Ընդհանուր մոխիր %
կատվախոտ դեղատուլ	Չովունի	27,2	1,14	7,4	8,6
	Ապարան	29,4	1,22	7,8	9,2
կատվախոտ սրտային	Չովունի	30,8	1,34	8,8	10,2
	Ապարան	32,2	1,38	9,8	10,5

Ինչպես երևում է աղյուսակում (աղ.1) ներկայացված որակի թվային ցուցանիշներից, կատվախոտ սրտայինի հումքի դեպքում այդ ցուցանիշները (լուծամզվող սյուլթեր, ընդհանուր մոխիր, խոնավություն) նկատելիորեն գերազանցում են դեղատուլ տեսակի հումքի դեպքում ստացված թվային ցուցանիշներին և կատվախոտ դեղատուլի դեպքում բավարարում են ՊԾ-ի 11-րդ հրատարակության սահմանված պահանջները [3]:

Եզրակացություն

Հայաստանի տարբեր շրջաններում (Չովունի, Ապարան) մեր կողմից մշակվող կատվախոտ դեղատուլի և կատվախոտ սրտայինի կոճղարմատ՝ արմատներով հումքերի մանրապատրաստուկներում նույնականացվել են անատոմիական տարբերակիչ հատկանիշները:

Կատվախոտ դեղատուլ և կատվախոտ սրտային տեսակների հումքերի մանրադիտակային պատկերներում արտահայտված են էպիբեմի

բջիջները՝ կոնաձև մազիկներով, եթերայուղային կաթիլներով հիպոդերմի բջիջներով, պարենխիմային բջիջները՝ դոնդողացված օսլայի հատիկներով, և փոխադրող համակարգի ցանցաձև անոթները:

Չոլունու և Ապարանի տարածքում աճեցվող կատվախոտ դեղատուլի կոճղարմատ՝ արմատներով հումքերը եթերային յուղի պարունակությամբ միանգամայն բավարարում են Եվրոպական Ֆարմակոպեայի՝ այս հումքերի համար սահմանված պահանջները, իսկ որակի թվային ցուցանիշներով (լուծամզվող նյութերի հանրագումար, խոնավություն, ընդհանուր մոխիր)

լիարժեք բավարարում են ՊՖ 11-ի պահանջները:

Չոլունու և Ապարանի շրջաններից մթերված կատվախոտ սրտայինի հումքերն ունեն եթերային յուղի բարձր պարունակություն, որը միանշանակ պայմանավորված է տեսակային առանձնահատկություններով:

Հայաստանի պայմաններում աճեցվող կատվախոտ դեղատուլ և կատվախոտ սրտային տեսակներից մթերված հումքերը հաջողությամբ կարող են կիրառվել տեղական արտադրության բուսական ծագման պատրաստուկներ ստեղծելու նպատակով:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Васфилова Е. С. «Дикорастущие лекарственные растения Урала», Екатеринбург, издательство Уральского университета, 2014г., с. 139-141
2. Государственная Фармакопея СССР, вып. 1, Общие методы анализа, МЗ СССР, 11-ое изд., М., Медицина, 1987г., с. 285-295
3. Государственная Фармакопея СССР, вып. 2, Общие методы анализа, МЗ СССР, 11-ое изд., М., Медицина, 1990г., с. 24-25, 369-371
4. Долгова А. А., Ладыгина Е. Я. «Руководство к практическим занятиям по Фармакогнозии», 2-е издание, Москва «Медицина», 1977г., с. 30-31
5. Ковалев В. Н., Попова В. Н., Кисличенко В. С., Исакова Т. И., Журавель И. А., Степанова С. И., Сербин А. Г., Серая Л. М., Картмазова Л. С. «Практикум по Фармакогнозии», Харьков, изд. НфаУ, «Золотые страницы», 2003г., с. 30-33
6. Правила сбора и сушки лекарственных растений. Сборник инструкций. Москва «Медицина» 1985.- с.217.
7. Руководящие принципы ВОЗ по надлежащей практике культивирования и сбора /GACP/ лекарственных растений. Всемирная организация здравоохранения. Женева 2003. С. 86.
8. Самылина И. А., Аносова О. Г. «Фармакогнозия Атлас», «Лекарственное растительное сырье. Анатомо-диагностические признаки фармакопейного и нефармакопейного лекарственного растительного сырья», Том 2, Москва, изд. «ГЭОТАР-Медиа», 2007г., с. 221-226
9. Станишевская И. Е., Марахова А. И., Грязнов М. Ю., Хазиева Ф. М. «Контроль качества лекарственного сырья и фитопрепаратов валерианы лекарственной (*Valeriana officinalis* L.)» // Разработка и регистрация лекарственных средств, N1 (10), 2015г., с. 122-127
10. Ужegov Г. Н. «Энциклопедия народной медицины», т. 1, Москва «Издательство Астрель», 2003г., с. 380-389
11. Ужegov Г. Н. «Энциклопедия народной медицины», т. 2, Москва «Издательство Астрель», 2003г., с. 83-90
12. David J. Newman, Gordon M. Cragg "Natural products as sources of new drugs over the last 25 years" // Journal of natural products, 2007, N70 (3), pp. 461-477
13. European Pharmacopoeia. -4th. ed., 2002.
14. World Health Organization. Quality control methods for herbal materials. 2011; p.11-21.

РЕЗЮМЕ

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЫРЬЯ (*RHIZOMATA CUM RADICIBUS*) ВАЛЕРИАНЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ (*VALERIANA OFFICINALIS* L.) И ВАЛЕРИАНЫ КАРДИОЛЫ (*VALERIANA CARDIOLA* L.), КУЛЬТИВИРУЕМЫХ В РАЗНЫХ РЕГИОНАХ АРМЕНИИ

Оганесян В.Г., Чичоян Н.Б., Думанян К.Г., Галстян А.М.
ЕГМУ, Кафедра фармакогнозии

Ключевые слова: Зовуни, Апаран, валериана лекарственная, валериана кардиолы, микроскопический анализ, числовые показатели качества.

В настоящее время на фармацевтическом рынке около 1/3 лекарственных средств – растительного происхождения.

По данным международной научной литературы на сегодняшний день является важным применение в медицинской практике валерианы лекарственной как седативное средство и источник эфирного масла.

Сырье валерианы применяется при ряде сердечно-сосудистых заболеваниях (хроническая сердечная недостаточность, сердечная слабость, сердцбиение, кардионевроз), входит в состав сердечных сборов.

Исходя из вышеперечисленного, целью исследования явился фармакогностический анализ корневищ с корнями валерианы лекарственной и валерианы кардиолы, культиви-

руемые нами в различных регионах Армении (Зовуни, Апаран).

Проведен микроскопический анализ сырья корневищ с корнями (*Rhizomata cum radicibus*) валерианы лекарственной и валерианы кардиолы, культивируемых нами в разных регионах Армении (Зовуни, Апаран) и выявлены анатомо-диагностические признаки сырья.

В микроскопических препаратах выражены клетки эпидермы с коническими волосками, клетки гиподермы с каплями эфирных масел, клетки паренхимы с зёрнами клейстеризованного крахмала, сетчатые сосуды проводящей системы.

Сырье валерианы лекарственной, культивируемое на территории Зовуни и Апаран по содержанию эфирного масла однозначно соответствует требованиям Европейской Фармакопеи для данного сырья, а по числовым показателям качества (экстрактивные вещества, влажность, общая зола) оно полностью соответствует требованиям 11-ой ГФ.

Сырье валерианы кардиолы, заготовленное из регионов Зовуни и Апаран отличается высоким содержанием эфирного масла, что однозначно обусловлено особенностью вида.

Сырье валерианы лекарственной и валерианы кардиолы,

культивируемых в условиях Армении с успехом может применяться в отечественном производстве для создания новых лекарственных препаратов растительного происхождения.

SUMMARY

THE PHARMACOGNOSTIC ANALYSIS OF RAW MATERIALS OF VALERIAN (*VALERIANA OFFICINALIS* L., *VALERIANA CARDIOLA* L.) CULTIVATED IN DIFFERENT REGIONS OF ARMENIA

Hovhannisyan V.G., Chichoyan N.B., Dumanyan K.H., Galstyan H.M.

YSMU, Department of Pharmacognosy

Keywords: Zovuni, Aparan, Valerian, microscopical analysis, quality indexes.

Nowadays 1/3 of drugs in pharmaceutical market are of plant origin.

The analysis of international scientific literature shows the importance of the usage of *Valeriana officinalis* in medical practice as a sedative drug and as a source of volatile oil.

The raw material of Valerian is used as a sedative in the treatment of various cardio-vascular diseases (chronic heart failure, heart weakness, cardiac neurosis, heartbeat) and is included in heart collections.

Taking into consideration above mentioned, the goal of our research is pharmacognostic analysis of *Valeriana officinalis* and *Valeriana cardiola rhizomes* and roots cultivated in different regions of Armenia (Zovuni, Aparan).

The anatomical distinctive features of microscopical preparation of Valerian roots and rhizomes (*Valeriana officinalis* L.,

Valeriana cardiola L.) cultivated in different regions of Armenia (Zovuni, Aparan) were identified.

In microscopic preparations of *Valeriana officinalis* and *cardiola* epiblemal cells with cone shaped trichomes, hypodermal cells with volatile oil drops, parenchyma cells with jelly like starch grains and net like vessels of vascular bundles are expressed.

By the volatile oil content the raw materials of *Valeriana officinalis* and *cardiola* completely comply to the requirements defined by European Pharmacopea for these raw materials, and by quality indexes (sum of extracted substances, moisture, general ash) completely comply to SPh XI requirements.

The raw materials of *Valeriana cardiola* harvested from Zovuni and Aparan regions contain high amount of volatile oil, which is stipulated by species specificity.

The raw material harvested from *Valeriana cardiola* and *officinalis* cultivated in Armenia may successfully be used in the creation of local production plant origin drugs.

ՀՏԴ՝ 616.441-053.7

ՎԱՀԱՆԱԶԵՎ ԳԵՂԶԻ ՀԱՆԳՈՒՅՑՆԵՐԻ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ ՄԻՆՉԵՎ 18 ՏԱՐԵԿԱՆ ԵՐԵԽԱՆԵՐԻ ԵՎ ԴԵՌԱՀԱՍՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ

Նավասարդյան Լ.Վ.^{1,2}, Աղաջանովա Ե.Մ.^{1,2}, Մարկոսյան Ռ.Լ.^{1,2}, Գևորգյան Մ.Ի.³

¹ ԵՊԲՀ, Էներգիոնյութային ամբիոն,

² «Մուրացան» հիվանդանոցային համալիր, Էներգիոնյութական կլինիկա

³ «Մուրացան» հիվանդանոցային համալիր, ախտորոշիչ կենտրոն

Բանալի բառեր՝ վահանաձև գեղձ, հանգույց, կարցինոմա, աուտոֆուն թիրեոիդիտ:

Վահանաձև գեղձի հանգույցները բնութագրվում են որպես վահանաձև գեղձի հյուսվածքի սահմանափակ ախտահարումներ, որոնք ռադիոլոգիական մեթոդներով հետազոտելիս առանձնանում են վահանաձև գեղձի շրջապատող պարենխիմից [5]:

Վահանաձև գեղձի հիվանդությունները ամենատարածված Էներգիոն հիվանդություններն են ողջ աշխարհում, հատկապես նրա հանգուցային գոյացությունները: Դրանց տարածվածությունը պայմանավորված է պոպուլյացիայով և առավել հաճախ դրսևորվում է մեծահասակների, կանանց, կյանքի ընթացքում ռադիոակտիվ ճառագայթման ենթարկված և յոդ դեֆիցիտային շրջաններում բնակվող անձանց շրջանում [4, 6, 30]:

Չնայած վահանագեղձի հանգույցները բավականին տարածված են, այնուամենայնիվ վահանագեղձի ուռուցքները, հատկապես չարորակ ուռուցքները մանկական պոպուլյացիայում առավել հազվադեպ են [6]:

Հայտնի է, որ մանկության և դեռահասության շրջաններն ունեն որոշակի առանձնահատկություններ՝ նախապուբերտատային տարիքում չկա սեռային տարբերություն հանգույցներով հիվանդացության համար, և առավել ուշագրավ է, որ երեխաների շրջանում հանգույցների չարորակացման ռիսկը շատ ավելի բարձր է, քան մեծահասակների շրջանում [9, 21]:

Վահանաձև գեղձի հանգուցավոր հիվանդությունները մեծ մասամբ ունեն առանց կլինիկական դրսևորումների ընթացք, իսկ բուն հանգույցները դեպքերի ճշող մեծամասնությամբ չեն շոշափվում [22]:

Վահանագեղձի հանգույցները հայտնաբերելու, դրանց չափերն ու ներքին կառուցվածքը նկարագրելու և հսկելու լավագույն մեթոդը ՈւՋՀ-ն է: Նրա մատչելիության, զգայունության և հասանելիության պատճառով այն ոսկե ստանդարտ է և առաջին ընտրության մեթոդ [3, 15]: Վերջին տարիներին մշակվել են հանգույցների չարորակության հավանականության

ՈւՋՀ չափանիշներ, որոնցից հիմնականներն են հանգույցի անհարթ եզրերը, միկրոկալցինատների առկայությունը, ներհանգուցային արյունահոսքի առկայությունը, հանգույցի կառուցվածքը, հիպոէխոգենությունը և հանգույցի երկրաչափական կառուցվածքը, եթե բարձրությունը գերազանցում է նրա լայնությանը [18, 25, 29]: Ցավոք, այս չափանիշներից ոչ մեկը չունի 100% ճշգրտություն՝ հանգույցների չարորակությունը ժխտելու կամ հաստատելու համար: Համաձայն հետազոտությունների՝ հանգույցի չափերի և չարորակության միջև չի հայտնաբերվել հավաստի կապ, և այն չափերն է ազդի պունկցիոն բիոպսիա կատարելու որոշման վրա [10, 23]: Ըստ որոշ տվյալների՝ չարորակացման ռիսկը նույնն է բազմահանգուցավոր խպիպի և վահանաձև գեղձի եզակի հանգույցի դեպքում [21]: Կան աշխատանքներ, որոնք ցույց են տվել, որ թիրեոիդանիզ հորմոնի (ԹԽՀ) բարձր մակարդակը անկախ ռիսկի գործոն է հանգույցների չարորակացման համար [8, 11, 14, 19]: Բացի դրանից, վերջին ժամանակներում կատարված բազմաթիվ հետազոտություններ փաստում են, որ հակամարմինների բարձր մակարդակը վ/գ ուռուցքների առաջացման՝ ԹԽՀ-ից անկախ ռիսկի գործոն է [2, 12, 13, 19, 27, 28]:

Վերոնշյալ փաստերի համադրումից հետո կասկածելի հանգույցներից անհրաժեշտ է կատարել բարակ ասեղային պունկցիոն բիոպսիա (ԲԱՊԲ): Վերջինս կարևորագույն մեթոդ է՝ հանգույցների նախափորձական տարբերակման համար, հատկապես եթե այն իրականացվում է ՈւՋՀ-ի հսկողությամբ: ԲԱՊԲ-ն ունի բարձր զգայունություն (65-98%) և սպեցիֆիկություն (72-100%), արդյունքի 0-7%-ն է միայն տալիս կեղծ դրական պատասխան, իսկ կեղծ բացասական՝ 1-11%-ը [1, 7, 17, 18, 26]:

Վ/գ էլաստոգրաֆիան լրացուցիչ գործիքային բնության մեթոդ է ՈւՋՀ ոչ լիարժեք ճշտված ռիսկով հանգույցների համար, սակայն այն չի կարող փոխարինել ՈւՋՀ-ին վ/գ հանգույցների ռիսկի գնահատման գործում: Այն միայն որոշակիորեն լրացնում է ՈւՋՀ մեթոդին [16, 20, 24]:

Վահանաձև գեղձում հայտնաբերվող ամենատա-

րածված ուռուցքը պապիլյար կարցինոման է, որին հաջորդում են մեդուլյար կարցինոման, քիչ տարբերակված և անապլաստիկ կարցինոմաները և մետաստատիկ ուռուցքները [21]:

Երեխաների և դեռահասների շրջանում վահանազեղծի հանգույցների ախտորոշման և բուժման մոտեցումները նույնն են, ինչ մեծահասակների շրջանում [21], չնայած դրանք նույնպես որոշակիորեն պայմանավորված են տարիքով:

Հետազոտության նպատակն է մինչև 18 տարեկան երեխաների և դեռահասների շրջանում ուսումնասիրել վահանազեղծի հանգույցներով և բաղկացված հիվանդությունները՝ ըստ դիմելիության, գնահատել հնարավոր սեռային դոմինանտությունը:

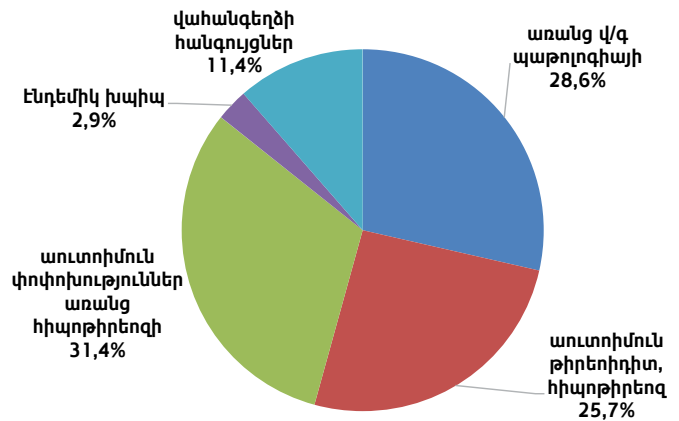
Նյութը և մեթոդները

Հետազոտվել են մինչև 18 տարեկան 70 երեխա և դեռահաս, որոնք Էնդոկրինոլոգի դիմել են վահանազեղծի հիվանդությունների կապակցությամբ, հետազոտման մեջ ընդգրկվել են երեխաներն ու դեռահասները ոչ թե ազատ ընտրանքով, այլ ըստ դիմելիության: Նրանց հետազոտությունը կատարվել է մեծ մասամբ «Մուրացան» համալսարանական հիվանդանոցային համալիրի բազայում: Հետազոտման մեջ ընդգրկվել են 33 տղա և 37 աղջիկ, միջին տարիքը՝ $13,4 \pm 1,5$: Կատարվել են վ/գ ՈւՖՋ, HDI ապարատով (ԱՄՆ) 7սմ երկարությամբ 7,5 MHz աշխատանքային հաճախականությամբ գծային տվիչով: Արյան մեջ որոշվել են թիրեոիդանիչ հորմոնի (ԹԽՅ), ազատ թիրոքսինի, հակապերոքսիդազային և հակաթիրեոդլորուկինային հակամարմինների (հակա-TPO և հակա-TG) մակարդակները: Վերոնշյալ հորմոնային ցուցանիշները որոշվել են Elecsys ապարատով Cobas անալիզատորով (Roche, Գերմանիա) էլեկտրաքեմիլյումինեսցենսային եղանակով, որը հիմնված է դրանց նկատմամբ սպեցիֆիկ մոնոկլոնալ հակամարմինների առաջացման սկզբունքի վրա:

Կատարվել է ԲԱՊԲ՝ ըստ միջազգային ուղեցույցներում նշված տեխնիկայի [7, 9]: Հետազոտության արդյունքում ստացված տվյալները վերլուծվել են ծրագրային EXCEL և SPSS-16 ծրագրային փաթեթներով: Բոլոր դեպքերում տվյալները հավաստի են, եթե առաջին տեսակի սխալի հավանականությունը (p-գործակիցը) եղել է $<0,05$:

Հետազոտության արդյունքները և քննարկումը

Հետազոտվող 70 երեխաներից և դեռահասներից 20-ի շրջանում (28,6%) վահանազեղծի պաթոլոգիա չի հայտնաբերվել, 40-ի շրջանում (57,1%) հայտնաբերվել են աուտոիմուն թիրեոիդիտին բնորոշ ՈւՖՋ և լաբորատոր փոփոխություններ, որոնցից միայն 18-ի դեպքում է հայտնաբերվել հիպոթիրեոզ: Եվս 2 երեխայի դեպքում հայտնաբերվել են Էնդեմիկ խափա և սուբկլինիկական հիպոթիրեոզ (նկ. 1):



Նկ. 1. Հետազոտված երեխաների և դեռահասների շրջանում վահանազեղծի ախտաբանությունների տարածվածությունը:

Ինչպես երևում է նկ. 1-ից, հետազոտվողներից 8-ի դեպքում (11,4%) հայտնաբերվել են վ/գ հանգույցներ, որոնցից 5-ի շրջանում, ըստ ՈւՖՋ տվյալների, դրանք եղել են ցածր չարորակացման ռիսկի խմբում և չեն ենթարկվել ԲԱՊԲ-ի: Նրանք 3-5 տարի հսկվում են հանգույցների հայտնաբերումից հետո, և դեռևս ՈւՖՋ տվյալները մնում են ցածր ռիսկի խմբում: Հետազոտվածներից 3-ի դեպքում ՈւՖՋ բարձր ռիսկի պատճառով կատարվել է վ/գ հանգույցների ՈւՖՋ հսկողությամբ ԲԱՊԲ: Ըստ վերջինիս արդյունքների՝ երեխաներից մեկի դեպքում հայտնաբերվել է ֆոլիկուլյար կարցինոմա, իսկ մյուս 2-ի դեպքում՝ պապիլյար կարցինոմա: Պետք է նշել նաև, որ ֆոլիկուլյար կարցինոման հայտնաբերվել է 4 տարեկան երեխայի դեպքում, իսկ պապիլյար կարցինոմաները՝ համապատասխանաբար 8 և 9 տարեկան երեխաների շրջանում: Ինչպես կարելի է եզրակացնել, վ/գ չարորակ ուռուցքները հայտնաբերվել են նախապոլեթոտաային տարիքում, չնայած հետազոտության մեջ ընդգրկվողների միջին տարիքը $13,4 \pm 1,5$ է: Այս արդյունքները փոքրաքանակ են, որպեսզի հնարավոր լինի վիճակագրորեն հավաստի տվյալներ ստանալ, սակայն նաև ուշադրության արժանի, քանի որ յուրաքանչյուր վ/գ չարորակ ուռուցք

տվյալ դեպքում վտանգել է երեխայի կյանքը: Պետք է նշել նաև, որ տվյալների վերլուծության արդյունքում վ/գ հանգուցային հիվանդություններով և բաղկացնող հիվանդացության սեռային որևէ տարբերություն չի հայտնաբերվել ($p < 0,05$):

Նկ. 1-ից երևում է նաև, որ վ/գ աուտոիմունային փոփոխություններով և աուտոիմունային թիրեոիդիտով երեխաները գերակշռում են հետազոտվող խմբում ($p < 0,05$), հետևաբար կարելի է եզրակացնել, որ դրանք առավել հաճախ հանդիպող վ/գ ախտաբանություններն են երեխաների և դեռահասների շրջանում: Ընդ որում, պետք է նշել, որ աուտոիմունային փոփոխություններով և հիպոթիրեոզով խմբում որևէ սեռային դոմինանտություն չի դիտվել ($p > 0,05$)՝ ի տարբերություն մեծահասակների, որոնց շրջանում, ըստ մասնագիտական գրականության տվյալների, առկա է իգական սեռի գերակշռում:

Եզրակացություն

Երեխաների և դեռահասների շրջանում վահանաձեղծի հանգուցները և հատկապես չարորակ ուռուցքները բավականին հազվադեպ են: Հիմնականում դրանք լինում են նախապոլեքտատային շրջանում և չունեն սեռային որևէ դոմինանտություն: Երեխաների և դեռահասների շրջանում ամենահաճախ հանդիպող վահանաձեղծի ախտաբանությունները աուտոիմուն թիրեոիդիտն ու հիպոթիրեոզն են և ի տարբերություն մեծահասակների՝ չունեն սեռային դոմինանտություն: Հետագայում անհրաժեշտ է կատարել ավելի մեծ ծավալով հետազոտություններ՝ ըստ ազատ ընտրանքի՝ երեխաների և դեռահասների առավել մեծ քանակի ընդգրկումով, որպեսզի ուսումնասիրվեն վ/գ հանգուցների առանձնահատկությունները այդ տարիքային խմբում:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

- Anil G., Hegde A., Vincent Chong F.H. Thyroid nodules: risk stratification for malignancy with ultrasound and guided biopsy. *Cancer Imaging*, 2011, 11(1): 209-223
- Azizi G., Keller J.M., Lewis M., Piper K., Puett D., Rivenbark K.M. & Malchoff C.D. Association of Hashimoto's thyroiditis with thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer*, 2014, 21(6), 845-852
- Bomeli S.R., LeBeau Sh.O., Ferris R.L. Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol. Clin. North. Am.*, 2010 Apr; 43(2): 229-238
- Chee Y. Eng, Quraishi M.S., Bradley P.J. Management of Thyroid nodules in adult patients. *Head Neck Oncol.*, 2010; 2: 11
- Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R., Kloos R.T., Lee S.L., Mandel S.J., Mazzaferri E.L., McIver B., Pacini F., Schlumberger M., Sherman S.I., Steward D.L., Tuttle R.M. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Thyroid.*, 2009 Nov; 19(11):1167-214
- Dauksiene D., Petkeviciene J., Klumbiene J., Verkauskiene R., Vainikonyte-Kristapone J., Seibokaite A., Zilaitiene B. Factors Associated with the Prevalence of Thyroid Nodules and Goiter in Middle-Aged Euthyroid Subjects. *International Journal of Endocrinology*, 2017, 8401518
- Feldkamp J., Führer D., Luster M., Musholt T.J., Spitzweg C. & Schott M. Fine Needle Aspiration in the Investigation of Thyroid Nodules: Indications, Procedures and Interpretation. *Deutsches Ärzteblatt International*, 2016, 113(20), 353-359
- Fiore E., Vitti P. Serum TSH and risk of papillary thyroid cancer in nodular thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012 Apr; 97(4):1134-45
- Gharib H., Papini E., Garber J.R., Duick D.S., Harrell R.M., Hegedüs L., Paschke R., Valcavi R. and Vitti P. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules- 2016 update. *Endocrine Practice*: May 2016, V. 22, No. Supplement 1, pp. 1-60
- Godazandeh Gh., Kashi Z., Zargarnataj S., Fazli M., Ebadi R., Kerdabadi E.H. Evaluation the Relationship Between Thyroid Nodule Size with Malignancy and Accuracy of Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB) *Acta Inform. Med.*, 2016 Oct; 24(5): 347-350
- Haymart M.R., Repplinger D.J., Levenson G.E., Elson D.F., Sippel R.S., Jaume J.C., Chen H. Higher Serum Thyroid Stimulating Hormone Level in Thyroid Nodule Patients Is Associated with Greater Risks of Differentiated Thyroid Cancer and Advanced Tumor Stage. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2008, 93(3), 809-814
- Kenneth A. Woeber The significance of thyroglobulin antibodies in papillary thyroid cancer. *Endocrine Practice*, Sep 2016, V. 22, No. 9: 1132-1133
- Kim E.S., Lim D.J., Baek K.H., Lee J.M., Kim M.K., Kwon H.S., Song K.H., Kang M.I., Cha B.Y., Lee K.W., Son H.Y. Thyroglobulin antibody is associated with increased cancer risk in thyroid nodules. *Thyroid.*, 2010 Aug; 20(8):885-91
- Kim H.K., Yoon J.H., Kim S.J., Cho J.S., Kweon S.S., Kang H.Ch. Higher TSH level is a risk factor for differentiated thyroid cancer. *Clinical Endocrinology*. Mar 2013, V. 78, No. 3: 472-477
- Kwak J.Y., Koo H., Youk J.H., Kim M.J., Moon H.J., Son E.J. et al. Value of US correlation of a thyroid nodule with initially benign cytologic results. *Radiology*, 2010; 254(1):292-300
- Kwak J.Y., Kim E.K. Ultrasound elastography for thyroid nodules: recent advances. *Ultrasonography*, 2014, 33(2), 75-82
- Lingam R.K., Qarib M.H., Tolley N.S. Evaluating thyroid nodules: predicting and selecting malignant nodules for fine-needle aspiration (FNA) cytology. *Insights Imaging*. 2013; 4(5):617-24
- Maia F.F.R., Zantut-Wittmann D.E. Thyroid nodule management: clinical, ultrasound and cytopathological parameters for predicting malignancy. *Clinics (Sao Paulo)*, 2012 Aug; 67(8): 945-954
- Medenica S., Radojevic N., Stojkovic M., Nedeljkovic-Beleslin B., Savic S., Ciric J., Trbojevic B., Zarkovic M. Autoimmunity and thyrotropin level in developing thyroid malignancy. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2015 Aug; 19(15):2824-9
- Menzilcioglu M.S., Duymus M., Avcu S. Sonographic Elastography of the Thyroid Gland. *Pol. J. Radiol.*, 2016; 81: 152-156
- Mirshemirani A., Roshanzamir F., Tabari A.K., Ghorobi J., Salehpour S., Gorji F.A. Thyroid Nodules in Childhood: a Single Institute Experience. *Iranian Journal of Pediatrics*, 2010, 20(1), 91-96
- Nguyen Q.T., Lee E.J., Huang M.G., Park Y.I., Khullar A., Plodkowski R.A. Diagnosis and Treatment of Patients with Thyroid Cancer *Am. Health Drug Benefits*, 2015 Feb; 8(1): 30-40
- Popoveniuc G., Jonklaas J. Thyroid Nodules *Med. Clin. North. Am.*, 2012 Mar;

- 96(2): 329–349
24. Rago T., Scutari M., Santini F. et al. Real-time elastosonography: useful tool for refining the presurgical diagnosis in thyroid nodules with indeterminate or non-diagnostic cytology. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010;95(12):5274–80
25. Seo H., Na D.G., Kim J.H., Kim K.W., Yoon J.W. Ultrasound-Based Risk Stratification for Malignancy in Thyroid Nodules: A Four-Tier Categorization System. *Eur. Radiol.*, 2015 Jul;25(7):2153–62
26. Ugurluoglu C., Dobur F., Karabagli P., Celik Z.E. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules: cytologic and histopathologic correlation of 1096 patients. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2015, 8(11), 14800–14805
27. Verburg F.A., Luster M., Cupini C., Chiovato L., Duntas L., Elisei R., Feldt-Rasmussen U., Rimmele H., Seregni E., Smit J.W.A., Theimer Ch., Giovanella L. Implications of Thyroglobulin Antibody Positivity in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Clinical Position Statement Thyroid, Sep 2013: 1211–1225
28. Wong S.L., Grodski S., Yeung M.J., Serpell J.W. Anti-thyroid antibodies as a predictor of thyroid cancer. *ANZ J. Surg.*, 2015 Nov;85(11):849–53
29. Xie Ch., Cox P., Taylor N., LaPorte S. Ultrasonography of thyroid nodules: a pictorial review. *Insights Imaging*, 2016 Feb; 7(1): 77–86
30. Zheng L., Yan W., Kong Y., Liang P., Mu Y. An epidemiological study of risk factors of thyroid nodule and goiter in Chinese women. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2015, 8(7), 11379–11387

РЕЗЮМЕ

АНАЛИЗ УЗЛОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ДО 18 ЛЕТ

Навасардян Л.В.^{1,2}, Агаджанова Е.М.^{1,2}, Маркосян Р.Л.^{1,2}, Геворкян М.И.³

¹ ЕГМУ, кафедра эндокринологии

² Больничный комплекс “Мурацан”, клиника эндокринологии

³ Больничный комплекс “Мурацан”, отделение радиологии

Ключевые слова: щитовидная железа, узел, карцинома, аутоиммунный тиреоидит.

Узлы щитовидной железы являются очаговыми поражениями в щитовидной железе, радиологически отличающиеся от окружающей паренхимы железы. Распространенность узловых заболеваний зависит от популяции. Они чаще встречаются среди взрослого населения: у женщин, у лиц, проживающих в йоддефицитных регионах, а также у лиц с анамнезом радиации. Несмотря на высокую распространенность узловых заболеваний щитовидной железы в общей популяции, рак щитовидной железы встречается редко. Относительно распространенности и злокачественности узловых заболеваний щитовидной железы среди детской популяции есть некоторые отличия. Прежде всего, намного выше риск развития рака щитовидной железы, в то время как частота заболеваемости у препубертатных детей примерно одинакова. Ультразвуковое исследование (УЗИ) является наиболее точным и экономически эффективным методом оценки и наблюдения узлов щитовидной железы. Существуют диагностические УЗИ-критерии риска злокачественности, такие как неровные края узлов, высота, превышающая ширину, микрокальцификации, гипозхогенность, “твердая” узловая структура и внутриузловой кровоток. Ни один из этих критериев не имеет 100% точности для установления или исключения злокачественности; риск злокачественности одинаков как для одиночного узла, так и для множественных узлов щ/ж. Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТИАБ) является наиболее важным методом предоперационного диагностирования рака щитовидной железы, особенно если она проводится под ультразвуковым контролем, имеет высо-

кую чувствительность (от 65 до 98%) и специфичность (от 72 до 100%). Оценка и лечение узлов щ/ж у детей аналогичны таковым у взрослых. **Целью** данного исследования является оценка заболеваемости узловыми образованиями и раком щитовидной железы у детей и подростков, а также выявление возможной связи с полом. Нами было исследовано 70 детей и подростков (по обращаемости), средний возраст которых составил 13,4±1,5 лет, а соотношение мальчики/девочки – 33/37. У 20 детей из них (28,6%) патологии щ/ж не было обнаружено. У 40 исследуемых (57,1%) были выявлены УЗИ признаки и/или лабораторные данные, характерные для аутоиммунного тиреоидита (18 из них имели гипотиреоз). У 2 детей был диагностирован эндемический зоб в стадии субклинического гипотиреоза. У 8 пациентов были выявлены узлы щ/ж: у 5-и они были с низким УЗИ риском малигнизации, а у 3-х – с высоким УЗИ риском малигнизации, в связи с чем у последних была проведена пункционная биопсия под УЗИ контролем. В результате, у одного пациента была обнаружена фолликулярная, а у остальных двух – папиллярная карцинома щ/ж. В группе исследования преобладали дети с аутоиммунными изменениями и аутоиммунным тиреоидитом ($p < 0,05$), в связи с чем мы полагаем, что среди детей наиболее часто встречается именно эта патология щитовидной железы. Кроме того, в группе с аутоиммунными изменениями и гипотиреозом не было обнаружено полового преобладания ($p > 0,05$), в отличие от взрослых, у которых, согласно литературе, аутоиммунные заболевания преобладают у женщин. Требуется дальнейшие исследования с участием большего количества пациентов, для изучения всех характеристик узлов щитовидной железы в этой возрастной группе.

SUMMARY

ANALYSIS OF THYROID NODULES AMONG CHILDREN AND ADOLESCENTS UNDER 18 YEARS OLD

Navasardyan L.V.^{1,2}, Aghajanova Y.M.^{1,2}, Markosyan R.L.^{1,2}, Gevorgyan M.I.³

¹ YSMU, Department of Endocrinology

² "Muratsan" Hospital Complex, Clinic of Endocrinology

³ "Muratsan" Hospital Complex, Radiology Center

Keywords: *thyroid gland, nodule, carcinoma, autoimmune thyroiditis.*

Thyroid nodules (TNs) are one of common diseases of thyroid gland worldwide. The prevalence of nodular diseases depends on the population, and they are more frequent in adults from iodine deficiency regions and with history of radiation, particularly in female. Despite of the high prevalence of thyroid nodules in general population, thyroid cancers are rare, especially in pediatric population. Some differences are described regarding the nodules in children and adolescents: risk of thyroid cancer in pediatric population is much higher, and the incidence of TNs in prepubertal boys and girls are almost equal. It becomes vital to determine benign and malignant TNs in children and adolescents. USG examination is the most accurate, widely available and cost-effective method for evaluating and observing TNs. There are some well-known US diagnostic criteria for malignancy, such as irregular margins, height greater than width, intra-nodular micro-calcifications, hypo-echogenicity, solid nodular structure and intra-nodular vascularization. None of these criteria has 100% accuracy in detecting or excluding malignancy. Fine-needle aspiration biopsy (FNB) is the most important method for preoperative detection of thyroid cancers, especially if it is performed under ultrasound guidance. It has a high sensitivity (65 to 98%) and specificity (72 to 100%). Evaluation and treatment of nodular disease in children is

similar to those in adults. The aim of current investigation is to evaluate thyroid nodules and cancers morbidity in children and adolescents under 18 years old, and to assess potential gender predominance. We examined 70 children with mean age of 13.4 ± 1.5 years old: male/female ratio was 33/37. 20 children (28,6%) were found without any thyroid pathology. 40 participants (57,1%) were found to have USG or laboratory findings of autoimmune thyroiditis, 18 of them have had hypothyroidism. Also, 2 children were diagnosed with endemic goiter in subclinical hypothyroid state. TNs were found in 8 participants, nodules were in USG low risk in 5 children, and in 3 – in USG high risk and they undergone USG guided fine-needle aspiration (FNA). As a result, follicular carcinoma was detected in one patient and in other 2 patients – papillary carcinomas. The children with autoimmune changes and autoimmune thyroiditis prevailed in the study group ($p < 0,05$), so we presume that these pathologies of thyroid among children are the most frequent. Furthermore, no gender predominance was found in the group with autoimmune changes and hypothyroidism ($p > 0.05$), unlike adults, in which, according to the literature, morbidity with thyroid autoimmunity predominantly affects females. Further researches are required with greater extent, with the involvement of greater number of children and adolescents, to study the characteristics of thyroid nodules in this age group.

ՀՏԴ. 616.21-022.6-053.2 (479.25)

ՌԵՍՊԻԲԼԻԿԱՆՏՈՐ ՍԻՆՑԻՏԻԱԼ ԵՎ ԳՐԻՊԻ ՎԻՐՈՒՄՆԵՐ ՀԱՅՏՆԱԲԵՐՈՂ ՀԱՎԱԾՆԱՅԻՆ ԱՐԱԳ ԹԵՍՏԵՐԻ ՆԵՐԴՐՈՒՄԸ «ԱՐԱԲԿԻՐ» ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼԻՐՈՒՄ

Ղազարյան Յ.Ա.^{1,2}, Սարուխանյան Մ.Գ.¹, Բաբլոյան Ա.Ս.¹, Սարգսյան Ա.Ա.^{1,2}

¹ «Արաբկիր» բժշկական համալիր, երեխաների և դեռահասների առողջության ինստիտուտ

² ԵՊԲՀ, մանկաբուժության թիվ 2 ամբիոն

Բանալի բառեր՝ սուր շնչառական վարակ, ռեսպիրատոր սինցիտիալ վիրուս, գրիպի վիրուս:

Սուր շնչառական վարակները (ՍՇՎ) վաղ տարիքի երեխաների հիվանդացության հիմնական պատճառներից մեկն են, ընդ որում, պատճառներում կարևորվում է ռեսպիրատոր սինցիտիալ և գրիպի վիրուսների նշանակությունը [4, 9]:

Ախտահարելով ստորին շնչուղիները՝ ռեսպիրատոր սինցիտիալ վիրուսով (ՌՍՎ) հարուցված վարակի դեպքում հաճախ է առաջանում հոսպիտալացման անհրաժեշտություն: ՌՍՎ առաջնային վարակով երեխաների 25-40%-ի դեպքում զարգանում է բրոնխիոլիտի կամ թոթաբորբի կլինիկական պատկեր՝ ուղեկցվելով սուղող շնչառությամբ, դժվարաշնչությամբ, ցիանոզով, ապնոտներով: Բացի այդ, ծանր ՌՍՎ վարակը կարող է դրսևորվել սեպսիսանման հիվանդությամբ կամ ապնոտով, բրադիկարդիայով, սնուցման խանգարումներով, մասնավորապես անհաս երեխաների շրջանում: Այսպիսով, չնայած ՍՇՎ-ի հայտնի մի շարք վիրուսային հարուցիչների առկայությանը՝ ՌՍՎ-ն մինչև 2 տարեկան երեխաների շրջանում շնչառական վարակների կարևորագույն պատճառական գործոն է [1, 3, 5, 6]:

Գրիպի վիրուսով (ԳՎ) հարուցված վարակը նույնպես երեխաների շրջանում կարող է ընթանալ տարբեր ծանրությամբ՝ թեթև ՍՇՎ-ից մինչև ծանր հիվանդություն՝ բազմաօրգանային ախտահարումով և երկրորդային մանրէային վարակի ավելացումով: Ինչքան փոքր է երեխայի տարիքը, այնքան ավելի դժվար է ԳՎ-ն տարբերակել տենդով ընթացող այլ հիվանդություններից [2, 10]:

Զանի որ նշված վիրուսներով հարուցված վարակները բնութագրվում են ոչ յուրահատուկ կլինիկական ընթացքով, ուստի միայն կլինիկական ախտանիշների առկայությունը հաճախ հնարավորություն չի ընձեռում կատարելու սուր շնչառական հիվանդության (ՍՇՀ) պատճառական ախտորոշում:

Հայտնի է, որ վիրուսներով հարուցված շնչառական վարակներով երեխաներին, հատկապես վաղ տարիքում հաճախ նշանակվում են հակաբիոտիկներ՝ առանց մանրէային վարակի հաստատման [7]: Օրինակ՝ ԱՄՆ-ում արտահիվանդանոցային հաստատություններում երեխաներին նշանակվող հակաբիոտիկների մոտ երեք քառորդը բաժին է ընկնում վերին շնչուղիների վարակներին: Հակաբիոտիկների հաճախ կիրառումն իր հերթին ազդում է մանրէների՝ հակաբիոտիկների հանդեպ կայունության առաջացման վրա: Դեղակայուն մանրէների առաջացումը ներկայիս առողջապահական և հանրային գերիսնդիզմից մեկն է: Այս փաստը նույնպես կարևորում է ՍՇՎ-ի՝ պատճառական ախտորոշման անհրաժեշտությունը: Այս նպատակով ներկայումս կիրառվում են շնչուղիներում վիրուսի հակածիններ հայտնաբերող արագ թեստերը:

Շնչառական էպիթելի բջիջներում վիրուսային հակածինների ներկումը ներդրվել է դեռևս 1970-ականներից Ֆիլիպ Գարդների կողմից: Այդ ժամանակից ի վեր սկսեցին մշակվել արագ, զգայուն և յուրահատուկ ախտորոշիչ մեթոդներ՝ շնչառական վարակների հարուցիչներ հայտաբերելու համար: Վիրուսային հակածիններն անուղղակի իմունոֆլուորեսցենտային արագ եղանակով հայտնաբերումը սկսվել է կիրառվել 1980-1981թթ.-ից:

Ցույց է տրվել, որ վիրուսային հակածինների առավելագույն քանակ հայտնաբերվում է արտածման ճանապարհով ստացված քթմպանային արտազատուկում: Երեխաների շրջանում քթմպանի բուրբի բնությունը վիրուսի հակածիններ հայտնաբերելու համար բավարար է, քանի որ երեխաներին բնորոշ է շնչուղիների լորձաթաղանթների հակածինների բարձր ներկայացուցչություն: Հաշվի առնելով այն փաստը, որ բուրբի ստացումը նաև դյուրին է, և լրացուցիչ միջոցներ անհրաժեշտ չեն՝ մեր հետազոտության ընթացքում երեխաների նմուշառումը կատարվել է նշված եղանակով:

Հետազոտության նյութը և մեթոդները

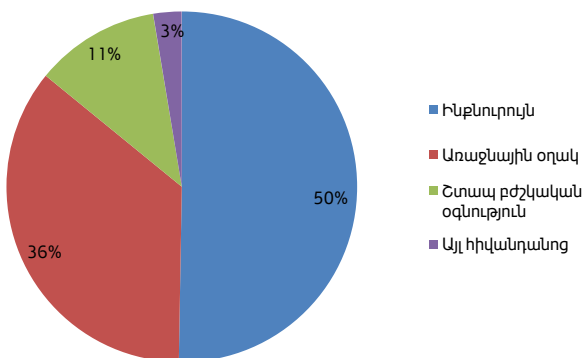
Հետազոտության ընթացքում ՌՍՎ և ԳՎ հայտաբերելու համար մենք օգտագործել ենք «OSOM» արագ հակաձնային թեստերը: Կարևոր է նշել, որ «OSOM» ՌՍՎ թեստի յուրահատկությունը 98,6% է, իսկ զգայունությունը՝ 98,9%: Այն հայտնաբերում են ՌՍՎ Ա և Բ շտամները: ԳՎ հայտնաբերող «OSOM» թեստի զգայունությունը ԳՎ Ա-ի դեպքում 73,8% է, ԳՎ Բ-ի դեպքում՝ 60%, իսկ յուրահատկությունը՝ 96,4% և՛ ԳՎ Ա-ի, և՛ ԳՎ Բ-ի դեպքում [8]:

Աշխատանքի նպատակն է ուսումնասիրել մինչև հինգ տարեկան սուր շնչառական վարակի ախտանիշներով հոսպիտալացված երեխաների շրջանում ՌՍՎ և ԳՎ-ի դրսևորման հաճախականությունը, տալ նշված վարակների նկարագիրը և հիմնավորել վարումը:

Հետազոտությունը համապատասխանում է Բիոէթիկայի ինստիտուցիոնալ կոմիտեի դրույթներին և Հելսինկյան դեկլարացիայի սկզբունքներին:

Հետազոտության մեջ ընդգրկվել են 1-60 ամսական 915 երեխա (583 տղա, 332 աղջիկ): Հոսպիտալացված երեխաներից 460-ը (50,3%) դիմել են «Արաբկիր» բժշկական համալիր՝ շրջանցելով առաջնային օդակի բժշկական հաստատությունները: Հիվանդների՝ հիվանդանոց դիմելու եղանակը ներկայացված է ստորև (նկար 1):

n=915



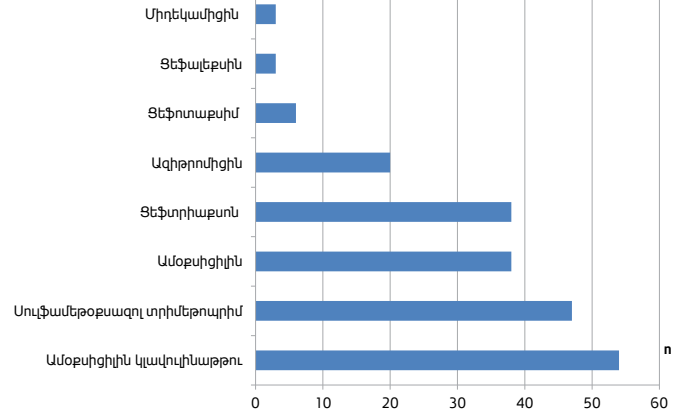
Նկ. 1 Երեխաների՝ հիվանդանոց դիմելու եղանակը

Երեխաների շրջանում տենդի և շնչառական ախտանիշների միջին տևողությունը օրերով արտահայտված հոսպիտալացման պահին կազմել են համապատասխանաբար $2,1 \pm 1,9$ և $3,8 \pm 2,6$, իսկ թթվածնի սատուրացիայի միջին ցուցանիշը եղել է $93,8 \pm 0,1\%$:

209 երեխա (23%) նախքան հոսպիտալացումը ստացել է հակամանրէային բուժում: Ընդ որում, հակաբիոտիկներից ցեֆտաքսիմը և ցեֆտրիաքսոնը երեխաներին նշանակվել է միջմկանային ներարկման, իսկ մյուս դեղամիջոցները՝ բերանով ընդունելու եղանակով:

Ստորև ներկայացված են առաջնային օդակում նշանակված հակամանրէային դեղամիջոցները (նկար 2):

n=209

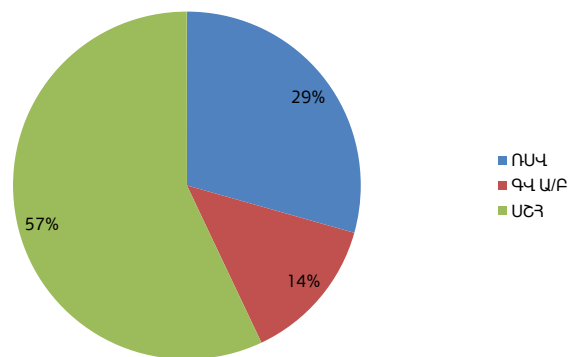


Նկ. 2 Առաջնային օդակում նշանակվող հակամանրէային դեղամիջոցները

Արդյունքները և քննարկումը

Ընդգրկված 915 երեխաներից 393-ի (43%) շրջանում հայտաբերվել է վիրուսային հարուցիչ, ընդ որում, ՌՍՎ՝ 269 (29,4%), իսկ ԳՎ վարակ՝ 124 (13,6%) դեպքերում (նկար 3):

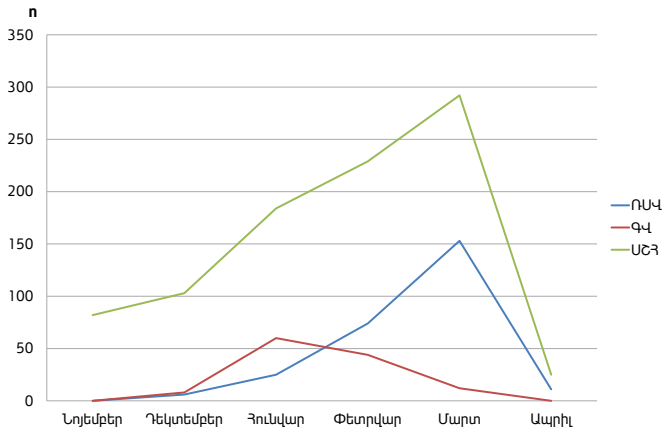
n=915



Նկ. 3 ՌՍՎ/ԳՎ դեպքերը հետազոտվածների շրջանում

Ըստ ամիսների ՌՍՎ-ԳՎ հարուցիչների հայտնաբերման վերլուծությամբ դիտվել է նշված վիրուսային վարակների որոշակի սեզոնայնություն: Ինչպես երևում է նկար 4-ում, շնչառական վարակների և ՌՍՎ վարակի դեպքերն առավելագույնս արձանագրվել են մարտ ամսին, իսկ ԳՎ-ն ամենից հաճախ հայտնաբերվել է հունվար ամսվա ընթացքում:

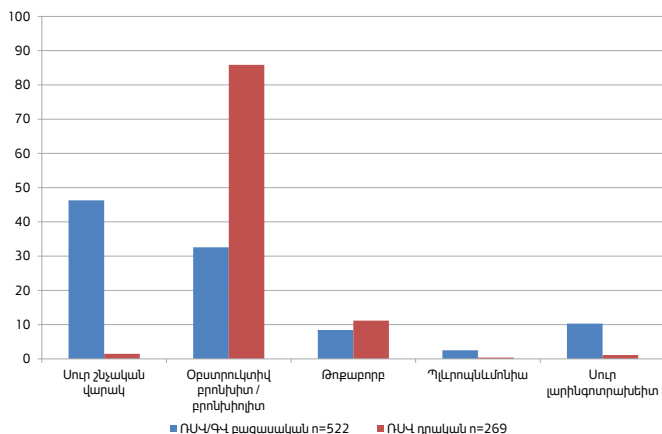
Հետազոտված երեխաներից 436-ը (47,7%) եղել են մինչև 1 տարեկան հիվանդները: ՌՍՎ դրական խմբում մինչև մեկ տարեկան երեխաների քանակը եղել է 186 (69,1%)՝ վիճակագրորեն հավաստի ($p < 0,01$) գերազանցելով բացասական խմբին՝ 213 երեխայի (40,8%): Ի տարբերություն ՌՍՎ վարակի՝ ԳՎ-ով հարուցված հիվանդության դեպքերը հավաստի գերակշռել են մեկ տարեկանից մեծ երեխաների շրջանում ($p < 0,05$):



Նկ. 4 ՌՍԿ-ԳՎ հարուցիչների հայտնաբերումն ըստ ամիսների

Անհրաժեշտ է նշել նաև, որ ՌՍԿ դրական խմբում թթվածնի միջին սատուրացիան կազմել է $92,5 \pm 3,9\%$: ՌՍԿ հարուցված վարակի 36 դեպքերում (13,4%) հոսպիտալացման անհրաժեշտություն է առաջացել վերակենդանացման բաժանմունքում, իսկ հոսպիտալացման միջին տևողությունը եղել է $10,7 \pm 6,4$ օր՝ վիճակագրորեն հավաստի կերպով գերազանցելով բացասական խմբին՝ $7,49 \pm 4,8$ օր (տարբերությունը՝ $3,2 \pm 0,4$, $p < 0,01$):

ՌՍԿ հարուցված շնչառական վարակով երեխաների շրջանում հաստատված կլինիկական ախտորոշումները ներկայացված են նկար 5-ում:



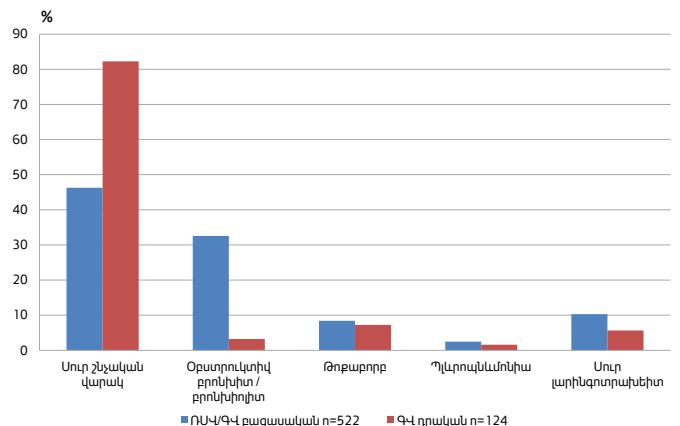
Նկ. 5 ՌՍԿ վարակով երեխաների կլինիկական ախտորոշումները (* $p < 0,01$)

Ինչպես երևում է ՌՍԿ դրական խմբում բրոնխային օբստրուկցիան (բրոնխիտ/բրոնխոլիտ) վիճակագրորեն հավաստի գերակշռում է բոլոր կլինիկական ախտորոշումների նկատմամբ ($85,9\%$, $p < 0,01$):

ԳՎ հարուցված վարակը ԳՎ բացասական խմբի

համեմատ ծանր ընթացք չի ունեցել. սատուրացիայի միջին արժեքը՝ $95,2 \pm 3,8\%$, իսկ վերակենդանացման բաժանմունք հոսպիտալացման անհրաժեշտությունը, ինչպես նաև հոսպիտալացման տևողությունը ԳՎ դրական և բացասական խմբերում չի տարբերվել:

ԳՎ հարուցված վարակը 102 (82,3%) դեպքում կլինիկորեն ընթացել է որպես չբարդացած ՍՇՀ, 4 (3,2%) երեխաների դեպքում այն դրսևորվել է ստորին շնչուղիների օբստրուկցիայի պատկերով՝ զիջելով ԳՎ բացասական խմբին ($p < 0,01$), 11 (8,9%) երեխայի դեպքում բարդացել է թոքաբորբով (պլևրոպնևմոնիայով), իսկ 7 (5,7%) երեխա ներկայացել են ԳՎ հարուցված լարինգոտրախիտով՝ կրկին զիջելով ԳՎ բացասական խմբին ($p < 0,01$) (նկար 6):



Նկ. 6 Կլինիկական ախտորոշումները ԳՎ դրական և բացասական խմբերում (* $p < 0,01$)

Եզրակացություն

Այսպիսով, կարող ենք եզրակացնել, որ ՀՀ-ում ՍՇՀ-ով հոսպիտալացված երեխաների շրջանում առաջին անգամ մեր կողմից կիրառելով ՌՍԿ և ԳՎ հայտնաբերող հակածնային արագ թեստերը՝ ցույց ենք տվել ՌՍԿ և ԳՎ հարուցիչներով պայմանավորված հիվանդության բարձր տեսակարար կշիռը:

ՍՇՀ-ի արագ, պատճառական ախտորոշումն արագ թեստերի միջոցով հնարավորություն կարող է տալ նվազեցնելու լաբորատոր և գործիքային հետազոտությունները, թիրախավորելու և կրճատելու դեղամիջոցների, այդ թվում նաև հակաբիոտիկների նշանակումները, ինչպես նաև կանխարգելելու և կառավարելու ներհիվանդանոցային վարակը: ՌՍԿ և ԳՎ հարուցիչների հայտնաբերման դերն այս առումով էլ ավելի է կարևորվում կարճ ժամանակահատվածում, քանի որ հիվանդանոցում առկա է մահճակալների քանակի խնդիրը:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Babak Pourakbari, Shima Mahmoudi, Zahra Movahedi, Shahnaz Halimi, Shervin Momeni, Reihaneh Hosseinpour-Sadeghi, Setareh Mamishi. Viral etiology of acute lower respiratory tract infections in hospitalized young children in a children's referral hospital in Iran. The Turkish Journal of Pediatrics 2014; 56: 354-359.
2. Bender JM, Ampofo K, Gesteland P, et al. Influenza virus infection in infants less than three months of age. Pediatr Infect Dis J 2010; 29:6.
3. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton SF, Jackman AM, Sterling L, Lohr KN. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. Arch Pediatr Adolesc Med. 2004 Feb;158(2):119-26.
4. Bourgeois FT, Valim C, Wei JC, et al. Influenza and other respiratory virus-related emergency department visits among young children. Pediatrics 2006; 118:e1.
5. Hall CB, Walsh EE, Long CE, Schnabel KC. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. J Infect Dis 1991; 163:693.
6. Janak A. Patel, Dang T. Nguyen, Krystal Revai, and Tasnee. Role of respiratory syncytial virus in acute otitis media: implications for vaccine development. Vaccine. 2007 Feb 19; 25(9): 1683-1689.
7. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. N Engl J Med 2000; 342:225.
8. Robinson JL, Lee BE, Kothapalli S, et al. Use of throat swab or saliva specimens for detection of respiratory viruses in children. Clin Infect Dis 2008; 46:e61.
9. Veronika Ucakar, Maja Socan, Katarina Prosenc et al. The impact of influenza and respiratory syncytial virus on hospitalizations for lower respiratory tract infections in young children: Slovenia, 2006–2011. www.influenzajournal.com; Published Online 20 June 2013:1093-1102.
10. World Health Organization on behalf of the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases 2010. Use of Influenza Rapid Diagnostic Tests.

РЕЗЮМЕ

ВНЕДРЕНИЕ БЫСТРЫХ АНТИГЕННЫХ ТЕСТОВ ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОГО ВИРУСА И ВИРУСА ГРИППА В МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ “АРАБКИР”

Казарян Г.А.^{1,2}, Саруханян М.Г.¹, Баблоян А.С.¹, Саркисян А.А.^{1,2}

¹ Медицинский Комплекс “Арабкир”, Ереван, Армения

² ЕГМУ, кафедра педиатрии №2

Ключевые слова: острое респираторное заболевание, респираторно-синцициальный вирус, вирус гриппа.

Острое респираторное заболевание (ОРЗ) является важнейшей причиной ранней детской заболеваемости и смертности во всем мире. В этиологии ОРЗ респираторно-синцициальный вирус (РСВ) и вирус гриппа (ВГ) повсеместно имеют главенствующее значение. Целью нашего исследования явилось определение роли ВГ и РСВ среди детей, госпитализированных по поводу ОРЗ. Назофарингеальный мазок был исследован методом прямого определения антигена ВГ и РСВ. Клинические характеристики больных, а также их ведение после получения быстрых результатов были исследованы и сравнены в РСВ/ВГ позитивной и негативной группах. В исследование вошли 915 пациентов (583 мальчика, 332

девочек). У 269 (29,4%) пациентов был обнаружен РСВ, а у 124 (13,6%) ВГ. По сравнению с РСВ/ ВГ негативной группы, течение РСВ инфекции было тяжелое, в частности: с десатурацией (SaO_2 $92,5 \pm 3,9\%$), более частой госпитализацией в отделение реанимации (13,4% против 7%, $p < 0,01$) и с более длительным пребыванием в больнице ($+3,2 \pm 0,4$ дня, $p < 0,01$).

Таким образом, антигенные тесты для обнаружения респираторных вирусов позволили определить удельный вес РСВ и ВГ среди больных, госпитализированных в нашу клинику по поводу ОРЗ. Внедрение быстрых антигенных тестов на основные респираторные вирусы имеет важное значение в ведении больных, включая более целенаправленное использование различных лабораторных исследований, а также в плане применения антибактериальных средств.

SUMMARY

IMPLEMENTATION OF RESPIRATORY SYNCYTIAL AND INFLUENZA VIRUS DETECTING RAPID ANTIGEN TESTS IN “ARABKIR” MEDICAL CENTER

Ghazaryan H.A.^{1,2}, Sarukhanyan M.G.¹, Babloyan A.S.¹, Sarkissian A.A.^{1,2}

¹ “Arabkir” Medical Center, Yerevan, Armenia

² YSMU, Department of General Pediatrics No. 2

Keywords: acute respiratory infection, respiratory syncytial virus, influenza virus.

Acute respiratory infections (ARI) are major causes of morbidity and mortality in early childhood worldwide. The burden of respiratory syncytial virus (RSV) and influenza viruses (IV) is high among children hospitalized with ARI. We investigated the role of RSV and IV in hospitalized children with ARI. Nasopharyngeal swabs were collected from enrolled patients and were tested for RSV/IV by direct antigen detection. Clinical features of tested patients, as well as the care of these patients after obtaining quick results were evaluated and compared in RSV/IV positive

and negative groups. Overall, 915 patients were included (583 boys, 332 girls). 269 (29.4%) were positive for RSV and 124 (13.6%) for IV. The course of RSV disease was more severe compares to RSV/IV negative illness with desaturation (mean SaO_2 $92.5 \pm 3.9\%$), higher rate of hospitalization to ICU (13.4% vs 7%, $p < 0.01$) and longer days in the hospital ($+3.2 \pm 0.4$ days, $p < 0.01$). We documented that overall pediatric hospitalization burden of RSV and IV is high. Implementation of rapid antigen tests for detection of respiratory viruses is important in the management of patients with ARI including more targeted use of other laboratory investigations and prescription of antibiotics.

ՄԵԿՈՒՍԱՑՎԱԾ ԳԱՆԳՈՒՂԵՂԱՅԻՆ ՎՆԱՍՎԱԾՔԻ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՄԵՆԵՋՄԵՆԹԻ ՄՈՏԵՑՈՒՄՆԵՐՈՒՄ ԶԱՄԱԿԱՐԳՉԱՅԻՆ ՇԵՐՏԱԳՐՈՒՄ ԴԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

Միրզոյան Յ.Յ.¹, Հայրապետյան Ա.Կ.², Եղունյան Մ.Ա.³, Պատրիկյան Դ.Ա.³

¹ Հայաստանի Հանրապետության Պաշտպանության Նախարարության Կենտրոնական Կլինիկական Չինվորական Հոսպիտալ, Նեյրովիրաբուժական Բաժանմունք

² ԵՊԲՀ, հանրային առողջության ամբիոն

³ ԵՊԲՀ, Նյարդավիրաբուժության ամբիոն

Բանալի բառեր՝ մեկուսացված գանգոլեղային վնասվածք, գլխուղեղ, համակարգչային շերտագրում, դինամիկա, մենեջմենթ, մոտեցումներ:

Արտերկրում իրականացված հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ տարբեր բուժփմնարկներում (ԲՀ) համակարգչային շերտագրման (ՀՇ) սարքավորման բացակայությունը պատճառ է հանդիսանում մեկուսացված գանգոլեղային վնասվածքի (ՄԳՈՒՎ) գերախտորոշման և Նյարդավիրաբուժական բաժանմունքներում հոսպիտալացման դեպքերի թվաքանակի ավելացման: Նյարդավիրաբուժական բաժանմունքներում գլխուղեղի ցնցումով հիվանդների նկատմամբ իրականացվում է 5-7 օր տևողությամբ հսկողություն՝ մեծացնելով բժշկական օգնության համար ծախսվող ֆինանսական միջոցները: Ախտորոշիչ հետազոտությունների ինվազիվ եղանակների, մասնավորապես, գոտկային պոնևցիայի և ախտորոշիչ ֆրեզային անցքերի կիրառման դեպքում մեծանում է հաշմանդամության և վերականգնողական բուժման ծախսերը [5]: Նույնիսկ ՌԴ-յան տնտեսապես զարգացած քաղաքներում, ինչպիսիք են Մոսկվան, Սանկտ-Պետերբուրգը, ինչպես նաև այլ քաղաքներում, ոչ բոլոր Նյարդավիրաբուժական բաժանմունք ունեցող բուժփմնարկներում է շուրջօրյա գործում գլխուղեղի ՀՇ իրականացնող ծառայություն [2,8,9]: Իրականացված տարբեր հետազոտություններից պարզվում է, որ Նյարդավիրաբուժական բաժանմունք ունեցող բուժփմնարկներ դիմած հիվանդների շուրջ 2/3-ի մոտ է միայն իրականացվում գլխուղեղի ՀՇ հետազոտություն [1, 6], որն ընդգծում է բարձրացված խնդրի կարևորությունը [7,8,12,15]: Բուժփմնարկ ընդունվելուց հետո առաջիկա ժամերին մահացած հիվանդների մոտ ախտորոշման սխալները հասնում են 50,0%-ի, իսկ ավելի քան 24 ժամ հետո մահացած հիվանդների մոտ՝ 20,0%-ի, ինչն Էապես նվազեցնում է բուժման արդյունավետությունը [6,11]: Այսինքն, եթե բուժփմնարկում հոսպիտալացումից հետո առաջին

24 ժամվա ընթացքում մահացած հիվանդների մոտ մահվան հիմնական պատճառն եղել է ուղեղանյութի առաջնային ախտահարումը, քանզի ախտորոշումը ժամանակի սղության պատճառով հնարավոր չի եղել ճշտել, ապա առավել ուշ ժամկետներում մահացած հիվանդների մոտ մահվան հիմնական պատճառ են հանդիսացել գլխուղեղում տեղի ունեցող երկրորդային փոփոխությունները, որոնց մեղմացման ու վերացման դեմ են ուղղված ներկայումս կիրառվող բուժական միջոցառումները: Շատ հեղինակներ նշում են, որ գլխուղեղի ՀՇ հետազոտությունը բավականին մեծ ճշգրտությամբ թույլ է տալիս հայտնաբերելու վնասվածքի ախտաձևաբանական սուբստրատը, գնահատել գլխուղեղի ախտահարված և անվնաս հատվածների, լիկվորային համակարգի վիճակը, հիպերթենզիոն, դիսլոկացիոն համախտանիշների արտահայտվածության աստիճանը, որոնք կարևոր են վիրահատական ցուցումներում և հակացուցումներում, վիրահատական ծավալի որոշման, դինամիկայում ախտաբանական գործընթացի զարգացման, բուժման արդյունավետության և ՄԳՈՒՎ-ի հնարավոր ելքերի կանխատեսման հարցում [3,12,14,15]: Քիչ չեն տեղեկությունները բժշկականակերպական մոտեցումների թերացումների մասին կապված գործիքային հետազոտությունների, այդ թվում ՀՇ հետազոտության, իրականացման ձգձգման և դինամիկ հսկողության բացակայության կամ դրանում թույլ տրվող թերացումների հետ, որոնք հանգեցնում են ախտորոշման և բուժման գործընթացի կազմակերպման մոտեցումների ցածր արդյունավետության [4,10,13,16]:

Աշխատանքի նպատակն էր գնահատել գլխուղեղի ՀՇ հետազոտության նշանակությունը ՄԳՈՒՎ-ի կլինիկական մենեջմենթի մոտեցումներում, սահմանել է գլխուղեղի ՀՇ հետազոտության իրականացման և դինամիկ հսկողության ժամկետները, որոնք կբարելավեն բուժական գործընթացը:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտության առաջնային նյութ են հանդիսացել ՀՀ տարբեր քաղաքներում ՀՀ մայրաքաղաք Երևանի 3 նեղ մասնագիտացված ԲՀ-ներում «Արմենիա» ԲԿ-ում, «Սուրբ Գրիգոր Լուսավորիչ» ԲԿ-ում և «Էրեբունի» ԲԿ-ում, ՄԳՈՒԿ-ով 2740 հիվանդների և նյարդավիրաբուժական ու ՀՀ իրականացնող ծառայություններով օժտված ԲՀ-ներ ունեցող ՀՀ մարզկենտրոններում Գյումրիում՝ 429 և Վանաձորում՝ 221 ՄԳՈՒԿ-ով հիվանդներին ցուցաբերված բժշկական օգնության կազմակերպման ու իրականացմանը վերաբերվող տվյալները, որոնք գրանցված են համապատասխան փաստաթղթերում՝ հիվանդության նկարագրերում և ամբուլատոր դեպքերի գրանցամատյաններում:

ՄԳՈՒԿ-ի ախտորոշման համար իրականացվել է նյարդաբանական զննում, գանգի ռենտգենաբանական և գլխուղեղի ՀՀ հետազոտություններ, ինչպես նաև պարակլինիկական հետազոտություններ՝ նյարդաօֆթալմոլոգիական հետազոտություն և էխոէնցեֆալոսկոպիա:

Մեր կողմից պայմանականորեն որպես ախտորոշման սխալ են համարվել այն դեպքերը, երբ հիվանդի ընդունվելուց հետո առաջին 24 ժամերին հաստատված ախտորոշումը չի համընկել վերջնական ախտորոշման հետ:

Գանգոսկրի ռենտգենաբանական հետազոտությունն իրականացվել է թվով 2403 ՄԳՈՒԿ-ով հիվանդների ԲՀ-ներ ընդունվելուց առաջին 24 ժամերին, որի արդյունքներով 232 հիվանդների մոտ հայտնաբերվել են գանգոսկրի՝ գանգաթաղը կազմող ոսկրերի կամ գանգի հիմի կոտրվածքներ, իսկ 2171 հիվանդների շրջանում կոտրվածքներ չեն հայտնաբերվել:

Գլխուղեղի ՀՀ հետազոտություն է իրականացվել 1048 ՄԳՈՒԿ-ով հիվանդների շրջանում, որի արդյունքներով 388 հիվանդների մոտ հայտնաբերվել են գանգոսկրի կոտրվածքներ, իսկ 660-ի մոտ կոտրվածքներ չեն հայտնաբերվել (Աղ. 1):

ՄԳՈՒԿ-ով հիվանդներից 2294-ը ստացել են ստացիոնար բժշկական օգնություն, որոնցից 2106-ը բուժվել են կոնսերվատիվ եղանակով, 188-ը՝ վիրահատվել են գլխուղեղի ճնշման համախտանիշով ուղեկցվող ներգանգային արյունակույտի կամ գանգաթաղի ներհիվանդ կոտրվածքի կապակցությամբ:

Գանգի ռենտգենաբանական հետազոտությամբ կոտրվածքի չհայտնաբերման դեպքում գլխուղեղի ՀՀ հետազոտություն իրականացվել է ՄԳՈՒԿ-ով հիվանդների հոսպիտալացման առաջին 24 ժամերին՝ 418 դեպքերում, իսկ այդ ժամկետից ավելի ուշ՝ 146

դեպքերում (Աղ. 2):

Գլխուղեղի ՀՀ դինամիկ հսկողություն իրականացվել է 183 հիվանդների շրջանում, որոնցից՝

- ◆ թվով 31 հիվանդների մոտ գլխուղեղի ՀՀ հետազոտությունը կրկնվել է առաջին 24 ժամվա ընթացքում, նրանցից 14-ի մոտ հայտնաբերվել է ներգանգային հեմատոմայի ձևավորում կամ մեծացում, որն հանգեցրել է գլխուղեղի սուր ճնշման,
- ◆ թվով 142 հիվանդների մոտ գլխուղեղի ՀՀ հետազոտությունը կրկնվել է 24 ժամից հետո,
- ◆ թվով 10 հիվանդների մոտ գլխուղեղի ՀՀ հետազոտությունն իրականացվել է 3 անգամ ընդունվելիս, դրանից հետո առաջին 24 ժամերին և ավելի քան 24 ժամ հետո (Աղ. 3 և 4):

ՄԳՈՒԿ-ի ելքերը գնահատվել են Գլագոյի ելքերի սանդղակով (ԳԵՍ, Glasgow Outcome Scale) և Կառնֆսկու սանդղակով (ԿՍ): ՄԳՈՒԿ-ով հիվանդներն ըստ ելքի առանձնացվել են 3 խմբերում: Առաջին խմբում ընդգրկվել են այն հիվանդները (թվով 1456 հիվանդներ), որոնց մոտ ՄԳՈՒԿ-ի ելքը ԳԵՍ-ով եղել է 5 բալ, իսկ ԿՍ-ով 90-100 բալ, 2-րդ խմբում (թվով 784 հիվանդներ)՝ ԳԵՍ-ով 2-4 բալ, իսկ ԿՍ-ով 10-80 բալ, 3-րդ խմբում՝ մահվան ելքով հիվանդները (թվով 54)՝ ԳԵՍ-ով 1 բալ, իսկ ԿՍ-ով 0 բալ: Առաջին խմբի հիվանդների շրջանում ԳՈՒԿ-ի ելքը պայմանականորեն համարվել է լավ, 2-րդ խմբի հիվանդների շրջանում՝ բավարար, 3-րդ խմբի հիվանդների շրջանում՝ մահվան: Հետվիրահատական բարդություններ են դիտվել 34 հիվանդների մոտ (Աղ. 4):

Հավաքագրված տվյալներն ու բոլոր պարամետրերի արժեքները ծածկագրվել և մուտքագրվել են մեր կողմից մշակված համակարգչային տվյալների բազա: Բազայում մուտքագրված տվյալները մշակվել են վիճակագրական SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences - SPSS Inc, an IBM company, Chicago, Illinois, USA) ծրագրային փաթեթի միջոցով, որը հնարավորություն է տվել կիրառել χ^2 թեստը: Նշված տվյալների վերլուծության հիման վրա ստեղծվել են աղյուսակներ: Հետազոտությունների արդյունքները համարվել են վիճակագրորեն հավաստի առաջին տիպի սխալի հավանականության $p < 0,05$ դեպքում:

Արդյունքները և քննարկումը

ՄԳՈՒԿ-ի կլինիկական մենեջմենթի մոտեցումներում նշանակություն է տրվում ինչպես կլինիկական դրսևորմանն ու ընթացքին, այնպես էլ տարբեր ախտորոշիչ հետազոտությունների արդյունքներին, դրանց ընտրությանը և կատարման ժամկետներին ինչպես հիվանդության սկզբնական փուլում, այլև

Աղյուսակ 1

Գլխուղեղի ՉՇ ցուցումները կախված ռենտգենաբանական հետազոտության արդյունքներից

Ռենտգենաբանական հետազոտության արդյունքները	Գլխուղեղի ՉՇ հետազոտություն				Ընդամենը	
	չի կատարվել		կատարվել է			
	n	%	n	%	n	%
“Արմենիա” ԲՀ						
չկա կոտրվածք	698 ¹	89,1	85	10,9	783	67,2
կոտրվածք	22 ¹	30,6	50	69,4	72	6,2
չի կատարվել	186	59,8	125	40,2	311	26,7
ընդամենը	906	77,7	260	22,3	1166	100,0
“Էրեբունի” ԲՀ						
չկա կոտրվածք	276 ²	90,2	30	9,8	306	40,2
կոտրվածք	11 ²	37,9	18	62,1	29	3,8
չի կատարվել	22	5,2	404	94,8	426	56,0
ընդամենը	309	40,6	452	59,4	761	100,0
“Սուրբ Գրիգոր Լուսավորիչ” ԲՀ						
չկա կոտրվածք	571 ³	82,4	122	17,6	693	85,2
կոտրվածք	4 ³	5,9	64	94,1	68	8,4
չի կատարվել	8	15,4	44	69,8	52	6,4
ընդամենը	583	71,1	230	28,3	813	100,0
Գյումրի ԲՀ						
չկա կոտրվածք	224 ⁴	90,0	25	10,0	249	58,0
կոտրվածք	18 ⁴	62,1	11	37,9	29	6,8
չի կատարվել	100	66,2	51	33,8	151	35,2
ընդամենը	342	79,7	87	20,3	429	100,0
Վանաձոր ԲՀ						
չկա կոտրվածք	138 ⁵	98,6	2	1,4	140	63,3
կոտրվածք	26 ⁵	76,5	8	23,5	34	15,4
չի կատարվել	38	80,9	9	19,1	47	21,3
ընդամենը	202	91,4	19	8,6	221	100,0

Ծանոթացում - ¹ $\chi^2 = 209,02$, $p < 0,0001$; ² $\chi^2 = 533,98$, $p < 0,0001$; ³ $\chi^2 = 265,57$, $p < 0,0001$; ⁴ $\chi^2 = 38,75$, $p < 0,0001$; ⁵ $\chi^2 = 25,46$, $p < 0,0001$:

դինամիկայում: Մասնավորապես, գլխուղեղի ՉՇ հետազոտության ընտրության, իրականացման ժամկետների հարցում առկա մոտեցումների ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ ԲՀ դիմած ՄԳՈՒՎ-ով հիվանդների մոտ հաճախ իրականացվում է գանգի ռենտգենաբանական հետազոտություն, որով կոտրվածք չհայտնաբերելու դեպքում գլխուղեղի ՉՇ հետազոտություն չի իրականացվում կամ իրականացվում է ավելի քան 24 ժամ հետո (աղ. 1):

Այսպես, ռենտգենաբանական հետազոտությամբ գանգոսկրի կոտրվածք չհայտնաբերված հիվանդների շրջանում գլխուղեղի ՉՇ հետազոտության չիրականացման դեպքերի թիվը, կազմելով «Արմենիա» ԲՀ-ում (783)՝ 89,1% (698), «Էրեբունի» ԲՀ-ում (306)՝ 90,2% (276), «Սուրբ Գրիգոր Լուսավորիչ» ԲՀ-ում (693)՝ 82,4% (571), Գյումրի ԲՀ-ում (249)՝ 90,0% (224), Վանաձոր ԲՀ-ում (140)՝ 98,6% (138), նշվել է վիճակագրորեն ավելի բարձր մակարդակներում, քան ռենտգենաբանական հետազոտությամբ գանգոսկրի կոտրվածք

հայտնաբերված հիվանդների շրջանում («Արմենիա» ԲՀ (72)՝ 30,6% (22), «Էրեբունի» ԲՀ (29)՝ 37,9% (11), «Սուրբ Գրիգոր Լուսավորիչ» ԲՀ (68)՝ 5,9% (4), Գյումրի ԲՀ (29)՝ 62,1% (18), Վանաձոր ԲՀ (34)՝ 76,5% (26)), ինչը փաստարկվել է համեմատվող ցուցանիշների հավաստիության գնահատման տվյալներով. «Արմենիա» ԲՀ՝ $\chi^2 = 209,02$, $p < 0,0001$; «Էրեբունի» ԲՀ՝ $\chi^2 = 533,98$, $p < 0,0001$; «Սուրբ Գրիգոր Լուսավորիչ» ԲՀ՝ $\chi^2 = 265,57$, $p < 0,0001$; Գյումրի ԲՀ՝ $\chi^2 = 38,75$, $p < 0,0001$; Վանաձոր ԲՀ՝ $\chi^2 = 25,46$, $p < 0,0001$:

Կլինիկական մենեջմենթի վերը նշված մոտեցումը հանգեցնում է ախտորոշման սխալների մեծ թվի, ինչը կարելի է զգալիորեն կրճատել ՄԳՈՒՎ-ով հիվանդի դիմելուց առավելագույնը 24 ժամվա ընթացքում գլխուղեղի ՉՇ հետազոտության իրականացմամբ: Այսպես, ռենտգենաբանական հետազոտությամբ գանգոսկրի կոտրվածք չհայտնաբերված հիվանդների (Աղ. 2) խմբերից մեկում, որոնց շրջանում գլխուղեղի ՉՇ հետազոտությունն իրականացվել է հի-

Աղյուսակ 2

Գանգոսկրի կոտրվածքով չուղեկցվող ՄԳՈՒՎ-ի ախտորոշման սխալները ՅՇ հետազոտության ժամկետից

Հիվանդի ընդունվելուց հետո գլխուղեղի ՅՇ հետազոտության իրականացման ժամկետը	Ախտորոշման սխալ				Ընդամենը	
	չկա		կա			
	n	%	n	%	n	%
0-24 ժամվա ընթացքում	336	80,4	82	19,6	418	100,0
ավելի քան 24 ժամ հետո	51	34,9	95	65,1	146	100,0

Ծանոթացում - $\chi^2=185,03$, $p<0,0001$:

Աղյուսակ 3

Գլխուղեղի ՅՇ դինամիկ հսկողության դերը ՄԳՈՒՎ-ի կոնսերվատիվ բուժման մարտավարության մշակման հարցում

Ուսումնասիրվող ցուցանիշներ	Գլխուղեղի ՅՇ դինամիկ հսկողություն								Ընդամենը	
	1-ին խումբ		2-րդ խումբ		3-րդ խումբ		4-րդ խումբ			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ՄԳՈՒՎ-ի ելքը										
լավ	11	64,7	79	79,0	4	40,0	1255	63,4	1349	64,0
բավարար	6	35,3	15	15,0	6	60,0	701	35,4	728	34,6
մահվան	0	0,0	6	6,0	0	0,0	23	1,2	29	1,4
Ընդամենը	17	0,8	100	4,7	10	0,5	1979	94,0	2106	100,0

Ծանոթացում - $\chi^2=34,44$, $p<0,0001$:

վանդի ընդունվելուց ավելի քան 24 ժամ հետո (146) ախտորոշման սխալները կազմել են 65,1% (95), իսկ հիվանդների մյուս խմբում (418), որոնց մոտ գլխուղեղի ՅՇ հետազոտությունը իրականացվել է 0-24 ժամերի ընթացքում՝ 19,6% (82): Համեմատվող այս ցուցանիշների տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի է ($\chi^2=185,03$, $p<0,0001$):

Հետևապես, անգամ գանգաթաղը կազմող ոսկրերի, գանգի հիմի կոտրվածքների բացակայության դեպքում ՄԳՈՒՎ-ի ախտորոշման համար հիվանդի դիմելուց կամ հոսպիտալացվելուց հետո առավելագույնը 24 ժամվա ընթացքում անհրաժեշտ է անցկացնել գլխուղեղի ՅՇ հետազոտություն:

ՄԳՈՒՎ-ն աչքի է ընկնում կլինիկաձևաբանական դրսևորման և զարգացման ընթացքի առաձևահատկություններով, մասնավորապես, ներգանգային վնասվածքային սուբստրատը դինամիկայում կարող է այնպիսի զարգացում ունենալ, ինչը ճնշում առաջացնի հարակից ուղեղային հյուսվածքին և անհրաժեշտություն ծագի փոփոխելու բուժման եղանակը: Ներգանգային տարածությունում վնասվածքային սուբստրատի ախտաձևաբանական զարգացումներին կարելի է հետևել նեյրոտեստանտի հետազոտություններով, մասնավորապես գլխուղեղի ՅՇ հետազոտությամբ:

Ուսումնասիրության արդյունքում պարզվել է, որ գլխուղեղի ՅՇ հետազոտությամբ հայտնաբերված ներգանգային վնասվածքային փոփոխությունները 0-24 ժամերում 45,2% (14/31) դեպքերում ենթարկվում

են այնպիսի ձևափոխման, որն առաջացնում է գլխուղեղի ճնշում՝ դիսլոկացիոն վտանգով և անհրաժեշտություն է առաջանում անցնելու վիրահատական բուժման եղանակին: Իսկ նշված ժամկետում գլխուղեղի ՅՇ դինամիկ հսկողության շնորհիվ հիվանդների մյուս խմբի մոտ (54,8% (17/31)) հնարավոր է եղել կոնսերվատիվ բուժման մեջ փոփոխություններ մտցնելով՝ խուսափել մահվան ելքերից: Կլինիկական մենեջմենթի այս մոտեցումը կիրառվել է որոշ դեպքերում, ինչը հնարավորություն է տվել իրականացնել վերլուծություն, որի արդյունքների հիման վրա գնահատվել է ՅՇ դինամիկ հսկողության հույժ կարևոր նշանակությունը բուժման եղանակների ընտրության, բուժական մարտավարության շարունակական մշակման հարցում: Մասնավորապես, գնահատվել են ՄԳՈՒՎ-ի ելքերի կախվածությունը՝ գլխուղեղի ՅՇ դինամիկ հսկողությունից ինչպես կոնսերվատիվ, այնպես էլ վիրահատական բուժման դեպքերում:

Ելնելով վերոնշյալից՝ կոնսերվատիվ եղանակով բուժված հիվանդներն առանձնացվել են ըստ խմբերի: Առաջին խմբում ընդգրկվել են այն հիվանդները, որոնց մոտ գլխուղեղի ՅՇ դինամիկ հսկողությունն (կրկնակի ՅՇ հետազոտություն) իրականացվել է 0-24 ժամվա ընթացքում: Երկրորդ խմբում առանձնացվել են ՄԳՈՒՎ-ով հիվանդները, որոնց մոտ գլխուղեղի ՅՇ հետազոտությունն իրականացվել է 24 ժամ հետո, իսկ երրորդ խմբում՝ 24 ժամվա ընթացքում և 24 ժամ հետո, այսինքն գլխուղեղի ՅՇ հետազոտությունն իրականացվել է 3 անգամ: Այս բոլոր հիվանդների մոտ առաջնակի

Աղյուսակ 4

Գլխուղեղի ՅՇ դինամիկ հսկողության դերը ՄԳՈՒՎ-ի վիրահատական բուժման մարտավարության մշակման հարցում

Ուսումնասիրվող ցուցանիշներ	Գլխուղեղի ՅՇ դինամիկ հսկողությունը						Ընդամենը	
	1-ին խումբ		2-րդ խումբ		3-րդ խումբ			
	n	%	n	%	n	%	n	%
ՄԳՈՒՎ-ի ելքը								
լավ	9	64,3	81	61,4	17	40,5	107	56,9
բավարար	3	21,4	35	26,5	18	42,9	56	29,8
մահվան	2	14,3	16	12,1	7	16,7	25	13,3
Հետվիրահատական բարդություններ								
չկա	12	85,7	118	89,4	24	57,1	154	81,9
կա	2	14,3	14	10,6	18	42,9	34	18,1
Ընդամենը	14	5,3	132	72,3	42	22,3	188	100,0

Շանթաքանակ - $\chi^2=22,99, p<0,0001$:

ՅՇ հետազոտության տվյալներով հայտնաբերվել են ներգանգային վնասվածքային փոփոխություններ, որոնք դինամիկայում գլխուղեղի ճնշում չեն առաջացրել: Զորրորդ խմբում ընդգրկված հիվանդների շրջանում, չնայած ունեցած հնարավորությանը, այնուհանդերձ գլխուղեղի ՅՇ դինամիկ հսկողություն չի իրականացվել: Նրանց մոտ բուժական մարտավարությունը հետազայում մշակվել է՝ ամենօրյա նյարդաբանական զննման արդյունքներից ելնելով:

Վերլուծության արդյունքում պարզվել է (Աղ. 3), որ հիվանդների 3-րդ խմբում բավարար ելքերը հանդիպել են հավաստիորեն ավելի հաճախակի (60,0% (6/10)), քան հիվանդների 2-րդ (15,0%(15/100)) կամ 4-րդ խմբում (35,4% (701/1979)): ՄԳՈՒՎ-ի լավ ելքերը հիվանդների 2-րդ խմբում եղել են (79,0% (79)) ավելի հաճախակի, քան 4-րդ (63,4% (1255)) խմբում, իսկ մահվան ելքերը դիտվել են միայն 4-րդ (1,2% (23)) և 2-րդ (6,0% (6)) խմբերում (0% (0))՝ $\chi^2=34,44, p<0,0001$:

Վերոնշյալի լույսի ներքո ակնհայտ է, որ ՄԳՈՒՎ-ի բուժական գործընթացի արդյունավետության համար էական նշանակություն ունի գլխուղեղի ՅՇ դինամիկ հսկողության իրականացումը, քանզի դրա բացակայության կամ ձգձգման դեպքում դիտվում են մահվան ելքեր, հաճախ են անբարենպաստ ելքերը: Ուստի, ՄԳՈՒՎ-ի բուժական գործընթացի բարելավման համար անհրաժեշտ է բուժական մարտավարությունը մշակել հիվանդի նյարդաբանական վիճակում ընթացող զարգացումների և գլխուղեղի ՅՇ դինամիկ հսկողության պայմաններում, որը պետք է իրականացնել 0-24 ժամերում և ավելի քան 24 ժամ ժամկետներում:

Վիրահատական եղանակով բուժված ՄԳՈՒՎ-ով հիվանդները բաժանվել են 3 խմբերի (աղ. 4): Առաջին խմբում առանձնացվել են այն հիվանդները,

որոնք վիրահատվել են 0-24 ժամերի ընթացքում կրկնակի իրականացված գլխուղեղի ՅՇ հետազոտության տվյալները ստանալուց հետո, որոնցով հայտնաբերվել է գլխուղեղի ճնշման համախտանիշ՝ ներուղեղային, էպիդուրալ, սուբդուրալ արյունակույտ: Երկրորդ խմբում ընդգրկվել են գլխուղեղի ՅՇ դինամիկ հսկողություն չանցած հիվանդները, իսկ երրորդ խմբում առանձնացվել են այն հիվանդները, որոնց մոտ գլխուղեղի ՅՇ հետազոտությունն իրականացվել է հետվիրահատական շրջանում:

Ելնելով վերոնշյալիս վերլուծության արդյունքներից երևում է, որ հիվանդների 3-րդ խմբում հետվիրահատական բարդություններն եղել են հավաստիորեն ($\chi^2=22,99, p<0,0001$) ավելի հաճախ (42,9%(18/42)), քան հիվանդների 2-րդ խմբում (10,6% (14/132)), սակայն մահվան ելքերն էապես չեն տարբերվել: Սա նշանակում է, որ հետվիրահատական շրջանում գլխուղեղի ՅՇ հետազոտությամբ հնարավոր է դառնում հայտնաբերել հետվիրահատական բարդությունները և բուժական մարտավարության մեջ փոփոխություններ մտցնելով՝ նվազագույնի հասցնել մահվան ելքերը: Այսինքն, գլխուղեղի ՅՇ հետազոտություն իրականացնումը մինչև հիվանդի ստացիոնարից դուրս գրումը, էապես նվազեցնում է մահվան ելքերը:

Եզրակացություն

Հիմնավորվել է գլխուղեղի ՅՇ հետազոտության առանցքային նշանակությունը ՄԳՈՒՎ-ի կլինիկական մենեջմենթի մոտեցումներում: Սահմանվել է գլխուղեղի ՅՇ հետազոտության իրականացման և դինամիկ հսկողության ժամկետները, ինչը զգալիորեն բարելավվելու է ՄԳՈՒՎ-ի ելքերը՝ նվազեցնում մահվան ելքերը:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Головкин С.М. Ошибки и их профилактика при хирургическом лечении больных с травматическими внутричерепными гематомами // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / М., 2010, 26 с.
2. Горанчук Д.В., Щербук Ю.А., Щербук А.Ю. Результаты реорганизации нейротравматологической помощи в СПб // Российский нейрохирургический журнал им. Поленова / СПб., 2014, т. VI, с. 16
3. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология / М., 2009, т. 3, с. 11–102
4. Крылов В.В. Лекции по черепно-мозговой травме: учебное пособие (под ред. В.В. Крылова) / М., ОАО изд. "Медицина", 2010, 320 с.
5. Лихтерман Л.Б. Неврология черепно-мозговой травмы: клиническое пособие для нейрохирургов, неврологов, травматологов / М., 2009, 385 с.
6. Овсянников Д.М., Чехонацкий А.А., Колесов В.Н., Бубашвили А.И. Социальные и эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал / Саратов, 2012, т. 8, № 3, с. 777–785
7. Тихомиров С.Е. Неотложная нейрохирургическая помощь в условиях центральной районной больницы // Медицинский альманах / Нижний Новгород, 2014, № 3 (33), с. 102–105
8. Хилько В.А., Горанчук Д.В., Щербук Ю.А. Современные организационные технологии оказания нейротравматологической помощи в мегаполисе (на примере СПб) // Российский нейрохирургический журнал им. Поленова / СПб., 2013, т. V, с. 381
9. Ярцев В.В., Кондаков Е.Н. Нейрохирургическая служба Российской Федерации // IV съезд нейрохирургов России: матер.съезда / М., 18–22 июня 2006, с. 565
10. Alexander T., Fuller G., Hargovan P., Clarke D.L., Muckart D.J., Thomson S.R. An audit of the quality of care of traumatic brain injury at a busy regional hospital in South Africa / S. Afr. J. Surg., 2009, Nov; 47(4): 120–2, 124–6
11. Failla M.D., Conley Y.P., Wagner A.K. Brain-derived neurotrophic factor (bdnf) in traumatic brain injury-related mortality: Interrelationships between genetics and acute systemic and central nervous system bdnf profiles, Neurorehabil Neural Repair January 2016, V. 30: Issue 1, pp.83–93
12. Gravel J., D'Angelo A., Carrière B., Crevier L., Beauchamp M.H., Chauny J.M., Wassef M., Chaillet N. Interventions provided in the acute phase for mild traumatic brain injury: a systematic review, Systematic Reviews 2013, 2:63
13. Jiang J.Y. How to improve the outcome of patients with traumatic brain injury in China, Chinese Journal of Traumatology, 2016, V. 19, Issue 1, pp. 1–2
14. Khan I., Nadeem M. There is high incidence of skull fracture associated with extradural hematoma in patients with head injury, Rawal Medical Journal, 2008; 33(2): 228–230
15. Norlund A., Marké L.A., af Geijerstam J.L., Oredsson S., Britton M. Immediate computed tomography or admission for observation after mild head injury: cost comparison in randomised controlled trial. BMJ 2006, 333:469
16. Piper L.C., Zogg Ch.K., Schneider E.B., Orman J.A., Rasmussen T.E., Blackburn L.H., Haider A.H. Guidelines for the Treatment of Severe Traumatic Brain Injury Are They Used? JAMA Surg., 2015, 150(10):1013–1015

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ПОДХОДАХ КЛИНИЧЕСКОГО МЕНЕДЖМЕНТА ИЗОЛИРОВАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Мирзоян А.О.¹, Айрапетян А.К.², Егунян М.А.³, Патрикян Д.А.³

¹ Центральная клиническая военная госпиталь Министерства обороны Республики Армения, нейрохирургическое отделение

² ЕГМУ, кафедра общественного здоровья

³ ЕГМУ, кафедра нейрохирургии

Ключевые слова: изолированная черепно-мозговая травма, головной мозг, компьютерная томография, динамика, менеджмент, подходы.

Подходы клинического менеджмента изолированной черепно-мозговой травмы (ИЧМТ) основаны на общеклинических, неврологических и радиологических (рентгенография, КТ, МРТ) данных.

В работе была поставлена цель оценить роль компьютерной томографии (КТ) в подходах клинического менеджмента ИЧМТ, установить сроки КТ-исследования и КТ-динамического наблюдения для улучшения лечебного процесса.

Первичным материалом исследования послужили данные, касающиеся организации и оказания медицинской помощи в медицинских центрах (МЦ) Еревана и областных центрах

(Гюмри, Ванадзор), зарегистрированные в историях болезней и амбулаторных регистрационных журналах. В городе Ереване исследования проводились в трех узкоспециализированных МЦ: «Армения», «Эребуни» и «Святой Григорий Просветитель», а в областных центрах – одноименных МЦ, которые имели компьютерный томограф и нейрохирургическую службу. В исследование были включены 3390 больных с ИЧМТ. Статистический анализ первичного материала исследования проведен с применением компьютерной программы SPSS 22,0 (статистический пакет для социальных наук).

Заключение. Обоснована ключевая роль КТ-исследования головного мозга в подходах клинического менеджмента ИЧМТ. Установлены сроки КТ-исследования и КТ-динамического наблюдения, при которых улучшаются исходы ИЧМТ, т.е. уменьшаются летальные исходы.

SUMMARY

THE ROLE OF COMPUTED TOMOGRAPHY IN APPROACHES TO THE CLINICAL MANAGEMENT OF ISOLATED TRAUMATIC BRAIN INJURY

Mirzoyan H.H.¹, Hayrapetyan A.K.², Yeghunyanyan M.A.³, Patrikanyan D.A.³

¹ Central Clinical Military Hospital of Republic of Armenia, Neurosurgical Department

² YSMU, Department of Public Health

³ YSMU, Department of Neurological Surgery

Keywords: *isolated traumatic brain injury, brain, CT scan, dynamics, management, approaches.*

Approaches to clinical management of isolated traumatic brain injury (ITBI) are based on clinical, neurological and radiological (X-ray, CT scan, MRI) data.

The aim was to evaluate the role of computed tomography in approaches to the clinical management of isolated traumatic brain injury, to set the time of the CT scan and the CT dynamic monitoring to improve the treatment process.

The main material of the study is the data on organization and aid rendering to patients with ITBI in medical institutions (MI) situated in different cities of the RA, such as Yerevan and regional centers Gyumri, Vanadzor registered in the relevant

documents, i.e. pathographies and ambulatory log books. In Yerevan the study has been made in three ad hoc hospitals: “Armenia”, “Saint Grigor the Illuminator” and “Erebuni” MIs. In MIs situated in Gyumri and Vanadzor, there were CT scans and neurosurgical services. 3390 patients with ITBI were involved in the study. The analysis of research primary material statistics has been carried out by SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences) computer programme which gave an opportunity to apply accepted statistic methods.

Conclusion. The key role of CT examination of the brain approaches in clinical management of ITBI is justified. The terms of CT scan and CT dynamic observation, when the outcomes of ITBI improve (i.e. fatal outcomes decrease), are determined.

ՀՏԴ. 614.2

ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՏԱՐՅԱՆՄԱՆ ՄԵՆԵԶՄԵՆԹԻ ՄՈՏԵՑՈՒՄՆԵՐԸ ՄԵԿՈՒՍԱՑՎԱԾ ԳԱՆԳՈՒՂԵՂԱՅԻՆ ՎՆԱՍՎԱԾՔՈՎ ՀԻՎԱՆՂՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ. ՏԵՂԱՓՈԽՄԱՆ ԺԱՄԿԵՏՆԵՐԸ ԵՎ ԵՂԱՆԱԿՆԵՐԸ

Միրզյան Յ.Յ.¹, Հայրապետյան Ա.Կ.², Եղունյան Մ.Ա.³, Պատրիկյան Դ.Ա.³

¹ Հայաստանի Հանրապետության Պաշտպանության Նախարարության Կենտրոնական Կլինիկական Չինվորական Հոսպիտալ, Նեյրովիրաբուժական Բաժանմունք

² ԵՊԲՀ, հանրային առողջության ամբիոն

³ ԵՊԲՀ, նյարդավիրաբուժության ամբիոն

Բանալի բառեր՝ մեկուսացված, գանգուղեղային վնասվածք, տեղափոխման ժամկետ, բժշկական, տարիանում, մենեջմենթ, մոտեցումներ:

Վերջին տարիներին չնայած ավելանում է մեկուսացված գանգուղեղային վնասվածքով (ՄԳՈՒՎ) հիվանդների թիվը, նվազում է շտապ օգնության կողմից հիվանդանոց տեղափոխված հիվանդների թիվը: Խնդիր է առաջանում ստեղծելու գործուն մեխանիզմներ, որոնք կբարելավեն նման դեպքերում իրականացվող բուժօգնության մակարդակը [3]: Բազմաթիվ խնդիրներ կան նախահոսպիտալային փուլում հիվանդներին ցուցաբերվող բժշկական օգնության հարցում, որոնք կապված են ոչ միայն ախտորոշման գործընթացում թույլ տրվող սխալներից, այլև ՄԳՈՒՎ-ով հիվանդին շուտափույթ կերպով բժշկական տարիանման հաջորդ փուլ տեղափոխելու հետ [2, 4, 8]: Բազմաթիվ հեղինակների կողմից նշվում է, որ հոսպիտալացված հիվանդների մոտ ուղեգրող հիմնարկի՝ շտապ օգնության, բուժկետների, ամբուլատորիաների, պոլիկլինիկաների, ոչ մասնագիտացված բուժօգնության (ԲՀ) ախտորոշումը 55,0-67,3% դեպքում է համընկնում նեղ մասնագիտացված ԲՀ-ներում հաստատված կլինիկական ախտորոշման հետ: Ընդ որում դրանց կետում համընկել է միայն «ՄԳՈՒՎ» ձևակերպումը՝ ոչ ավելին: Նկատվում են թերացումներ ՄԳՈՒՎ-ի ծանրության աստիճանի գնահատման, դրա առանձին նոզոլոգիական ձևերի տարբերակման և բժշկական օգնության կազմակերպման ու անցկացման հարցերում [5, 10]: Ապացուցված է, որ ՄԳՈՒՎ-ի նոզոլոգիական ծանր ձևերի դեպքում, որքան արագ է իրականացվում բուժօգնությունը նախահոսպիտալային փուլում, այնքան ավելի սակավ են գլխուղեղի երկրորդային վնասվածքային ախտահարման երևույթները, ավելի լավ են ելքերը [6, 7, 11]: Բժշկական տարիանման արդյունավետության բարելավման համար անհրաժեշտ է հաշվի առնել տարածաշրջանային առանձնահատկությունները, մասնավորապես ինչպես

առողջապահական համակարգի կառուցվածքը և ռեսուրսային ապահովումը, այնպես էլ աշխարհագրական և բնակլիմայական պայմանները, ինչից մեծապես կախված են հիվանդների տեղափոխման ժամկետները և եղանակները [1, 9]:

Նպատակը

Մշակել բժշկական տարիանման մենեջմենթի բարելավման ուղղված մոտեցումներ՝ կարևորելով ՄԳՈՒՎ-ով հիվանդների տեղափոխման ժամկետները և եղանակները:

Հետազոտության նյութը և մեթոդները

Հետազոտության առաջնային նյութ են հանդիսացել ՀՀ մայրաքաղաք Երևանի 3 նեղ մասնագիտացված ԲՀ-ներում՝ «Արմենիա» ԲԿ-ում, «Սուրբ Գրիգոր Լուսավորիչ» ԲԿ-ում և «Էրեբունի» ԲԿ-ում, ՄԳՈՒՎ-ով 2740 հիվանդներին ցուցաբերված բժշկական օգնության կազմակերպման ու իրականացմանը վերաբերվող տվյալները, որոնք գրանցված են համապատասխան փաստաթղթերում՝ հիվանդության նկարագրերում և ամբուլատոր դեպքերի գրանցամատյաններում:

Շրջանային ԲՀ-ներից նեղ մասնագիտացված հիվանդանոցներ տեղափոխվել են ՄԳՈՒՎ-ով 275 հիվանդներ, որոնցից 268-ը տեղափոխվել է մասնավոր տրանսպորտով, 7-ը՝ շտապ օգնության միջոցով: Նշված հիվանդների ընդհանուր թվաքանակից 225 դեպքերում շրջանային ԲՀ-ներում հաստատված ախտորոշումները տարբերվել են նեղ մասնագիտացված հիվանդանոցներում հաստատված ախտորոշումներից, ինչը պայմանականորեն համարվել է ախտորոշման սխալ, իսկ 50 դեպքերում ախտորոշումները համընկել են: Նեղ մասնագիտացված ԲՀ-ներում 87 հիվանդներ ստացել են ամբուլատոր բժշկական օգնություն, իսկ 188-ը՝ ստացիոնար բժշկական օգնություն, որոնցից 148-ը տեղափոխվել են վնասվածք ստալու օրը, 40-ը՝ ավելի ուշ ժամկետում (Աղ. 1):

ՄԳՈՒՎ-ի ելքերը գնահատվել են Գլազգոյի ելքերի սանդղակով (ԳԵՍ, Glasgow Outcome Scale) և Կառնոֆսկու սանդղակով (ԿՍ): ՄԳՈՒՎ-ով հիվանդներն ըստ ելքի առանձնացվել են 3 խմբերում: Առաջին խմբում ընդգրկվել են այն հիվանդները (թվով 1456 հիվանդներ), որոնց մոտ ՄԳՈՒՎ-ի ելքը ԳԵՍ-ով եղել է 5 բալ, իսկ ԿՍ-ով 90-100 բալ, 2-րդ խմբում (թվով 784 հիվանդներ)՝ ԳԵՍ-ով 2-4 բալ, իսկ ԿՍ-ով 10-80 բալ, 3-րդ խմբում՝ մահվան ելքով հիվանդները (թվով 54)՝ ԳԵՍ-ով 1 բալ, իսկ ԿՍ-ով 0 բալ: Առաջին խմբի հիվանդների շրջանում ԳՈՒՎ-ի ելքը պայմանականորեն համարվել է լավ, 2-րդ խմբի հիվանդների շրջանում՝ բավարար, 3-րդ խմբի հիվանդների շրջանում՝ մահվան:

Ստացիոնար բժշկական օգնություն ստացած հիվանդներից 151-ը՝ վիրահատվել են գլխուղեղի ճնշման համախտանիշով ուղեկցվող ներգանգային արյունակույտի կապակցությամբ: Վիրահատություններն իրականացվել են տարբեր ժամկետներում, ըստ որի պայմանականորեն առանձնացվել են հիվանդների 3 խմբեր, որոնք վիրահատվել են ընդունվելուց հետո մինչև 3 ժամ թվով 81 հիվանդներ, 3-5 ժամվա ընթացքում՝ 18 հիվանդներ, 5 ժամից հետո՝ 52 հիվանդներ (Աղ. 2):

Հավաքագրված տվյալներն ու բոլոր պարամետրերի արժեքները ծածկագրվել և մուտքագրվել են մեր կողմից մշակված համակարգչային տվյալների բազա: Բազայում մուտքագրված տվյալները մշակվել են վիճակագրական SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences - SPSS Inc, an IBM company, Chicago, Illinois, USA) ծրագրային փաթեթի միջոցով, որը հնարավորություն է տվել կիրառել χ^2 թեստը: Նշված տվյալների վերլուծության հիման վրա ստեղծվել են աղյուսակներ: Նշված տվյալների վերլուծության հիման վրա ստեղծվել են աղյուսակներ: Հետազոտությունների արդյունքները համարվել են վիճակագրորեն հավաստի առաջին տիպի սխալի հավանականության $p < 0,05$ դեպքում:

Արդյունքները և քննարկումը

Մեր կողմից իրականացված հետազոտության արդյունքում, պարզվեց, որ շրջանային ԲՀ-ներում հաճախ են թույլ տրվում ՄԳՈՒՎ-ի ախտորոշման սխալներ, որոնց արդյունքում անհարկի մեծանում են բժշկական տարհանման ծավալները՝ ի հաշիվ թեթև և միջին աստիճանի ծանրության ՄԳՈՒՎ-ով հիվանդների տեղափոխման: Այսպես, շրջանային ԲՀ-ներից նեղ մասնագիտացված ԲՀ-ներ տեղափոխված գլխուղեղի ցնցումով (106) հիվանդների շրջանում ախտորոշման սխալները կազմել են 66,0%

(70), գլխուղեղի թեթև և միջին աստիճանի սալջարդով (66) հիվանդների՝ 100,0% (66): Առավել մտահոգիչ է ՄԳՈՒՎ-ի մյուս նոզոլոգիական ձևերի ախտորոշման սխալների մեծ մասնաբաժինը (գլխուղեղի ծանր (49) սալջարդի ախտորոշման սխալները կազմել են՝ 89,8% (44), գլխուղեղի ճնշման համախտանիշով ընթացող ներգանգային արյունակույտով (42) հիվանդների՝ 78,6% (33), գանգաթաղը կազմող ոսկրերի ներհրված կոտրվածքով (12) հիվանդների՝ 100,0% (12)), քանի որ այդ սխալներն էական նշանակություն կարող են ունենալ հիվանդների տեղափոխման ժամկետների և եղանակների ընտրության հարցում, ազդել ՄԳՈՒՎ-ի ելքերի վրա: Այսպես, ընտրված նեղ մասնագիտացված ԲՀ-երում իրականացված հետազոտության արդյունքներից հայտնի դարձավ (աղ. 1), որ տարբեր շրջանային ԲՀ-ներից տեղափոխված հիվանդներից հոսպիտալացվել է 188-ը: Հիվանդները տեղափոխվել են վնասվածք ստանալուց հետո տարբեր ժամկետներում, որոնց մեծ մասի մոտ (59,0% (111)) նեղ մասնագիտացված ԲՀ-ներում իրականացվել է գլխուղեղի ՀՀ հետազոտություն: Վնասվածք ստանալուց հետո 0-24 ժամում տեղափոխված հիվանդների մոտ զգալիորեն ($\chi^2=4,36$, $p=0,037$) ավելի սակավադեպ է կատարվել գլխուղեղի ՀՀ հետազոտություն (56,1% (83/148)), քան >24 ժամ հետո տեղափոխված հիվանդների մոտ (70,0% (28/40)): Հիվանդների տեղափոխման ձգձգումները ավելի քան 24 ժամ մեծացնում է նաև մահվան ելքերը 9,4%-ով: Ստացվում է այնպես, որ եթե շրջանային ԲՀ-ում լինել գլխուղեղի ՀՀ հետազոտություն և նյարդավիրաբույժի հետ խորհրդակցելու հնարավորություն, ապա տեղափոխումներն անհամեմատ կնվազեին, կարելի կլինի հիվանդների տեղափոխման վերաբերյալ շուտափույթ որոշումներ կայացնել և չձգձգել, որի արդյունքում զգալիորեն կկրճատվեն մահվան ելքերը: Ավելին, անգամ նյարդավիրաբույժի հետ խորհրդատվության հնարավորությունը կնվազեցնել բուժտարհանման ծավալները, ինչը կարող է իրականացվել հեռահաղորդակցման միջոցներով: Դրա մասին է վկայում նաև այն փաստը, որ վնասվածք ստանալուց հետո 0-24 ժամում տեղափոխվածների շրջանում դուրս գրման դեպքերը հրաժարման պատճառով հավաստիորեն ($\chi^2=13,4$, $p=0,003$) ավելի հաճախակի են հանդիպել գլխուղեղի ՀՀ հետազոտություն չանցած (63,1% (41/65)), քան անցած հիվանդների (39,8% (33/83)) խմբում: Ուստի, շրջանային ԲՀ-ներում անհրաժեշտ է ներդնել հեռահաղորդակցման միջոցներ ՄԳՈՒՎ-ի բուժական գործընթացի (բուժում, ախտորոշում, տեղափոխում) կազմակերպման խնդիրների առնչությամբ

Աղյուսակ 1

Վնասվածք ստանալուց հետո հիվանդների տեղափոխման ժամկետների, դուրս գրման պատճառների և ՅՇ հետապնդողության կատարման ամփոփման տվյալները

Դուրս գրման պատճառը	Հիվանդի տեղափոխման ժամկետը վնասվածք ստանալուց հետո				Ընդամենը	
	0-24 ժամում		>24 ժամից			
	n	%	n	%	n	%
Գլխուղեղի ՅՇ հետազոտություն իրականացվել է						
հրաժարվել է	33 ²	39,8	8	28,6	41	36,9
տեղափոխվել է	1	1,2	0	0,0	1	0,9
լավացել է	39	47,0	14	50,0	53	47,7
մահացել է	10	12,0	6	21,4	16	14,4
ընդամենը	83 ¹	74,8	281	25,6	111	100,0
Գլխուղեղի ՅՇ հետազոտություն չի իրականացվել						
հրաժարվել է	41 ²	63,1	5	41,7	46	59,7
տեղափոխվել է	0	0,0	1	8,3	1	1,3
լավացել է	24	36,9	6	50,0	30	39,0
ընդամենը	65 ¹	84,4	121	15,6	77	100,0
Ընդամենը	148	78,7	40	21,3	188	100,0

Ճանդարձում - ¹ $\chi^2=4,36$, $p=0,037$; ² $\chi^2=13,4$, $p=0,003$:

Աղյուսակ 2

Ներգանգային արյունակույտի ելքի կախվածությունը վիրահատության ժամկետից

Ելք	Վիրահատության իրականացման ժամկետները						Ընդամենը	
	0-ից մինչև 3 ժամ		3-5 ժամում		5 ժամից հետո			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Գիտակցության խանգարում՝ սուպորի կամ կոմայի մակարդակով								
լավ	18	40,9	2	33,3	3	20,0	23	35,4
բավարար	17	38,6	21	33,3	3	20,0	22	33,8
մահվան	9	20,5	22	33,3	9	60,0	20	30,8
ընդամենը	44	67,7	6	9,2	15	23,1	65	100,0
Պարզ գիտակցություն, գիտակցության չափավոր կամ խորը մթազնում								
լավ	23	62,2	5	41,7	27	73,0	55	64,0
բավարար	13	35,1	6	50,0	7	18,9	26	30,2
մահվան	1	2,7	1	8,3	3	8,1	5	5,8
ընդամենը	37	43,0	12	14,0	37	43,0	86	100,0

Ճանդարձում - $\chi^2=8,23$, $p=0,008$:

Նյարդավիրաբուժական խորհրդատվություններ անցկացնելու համար:

Իրականացված հետազոտության արդյունքում պարզվեց նաև, որ հիվանդների (275) մեծ մասը շրջանային ԲՅ-ից տեղափոխվել է մասնավոր տրանսպորտով (97,5% (268)), մյուսները՝ շտապ օգնությամբ (2,5% (7)): Ըստ դիտարկված ԲՅ-ների իրականացվել է ՄԳՈՒՎ-ի ելքերի համեմատական վերլուծություն (աղ. 2): Ուսումնասիրվել է վիրահատության կատարման ժամկետի ազդեցությունը ներգանգային վնասվածքային արյունակույտի ելքի վրա: ԳԽԳԱՍ-ով հիվանդները բաժանվել են 2 խմբերի՝ մեկում ընդգրկվել են գիտակցության խանգարման սահմանային վիճակով հիվանդներ, մյուսում ոչ սահմանային: Վիրա-

հատության կատարման ժամկետները պայմանականորեն ընտրվել են՝ մինչև 3 ժամ, 3-5 ժամ, 5 ժամից հետո: Վիճակագրական վերլուծության արդյունքում պարզվել է, որ գիտակցության խանգարման սահմանային վիճակում գտնվող հիվանդների շրջանում բավարար (38,6% (17/44)) ելքը դիտվել է հավաստիորեն ($\chi^2=8,23$, $p=0,008$) ավելի հաճախակի, երբ հիվանդը վիրահատվել է ընդունվելուն հաջորդող առաջիկա երեք ժամում, սակավ (33,3% (2/6))՝ 3-5 ժամերում, առավել քիչ՝ 5 ժամից հետո կատարված վիրահատության դեպքում (20,0% (3/15)):

Մահվան ելքեր նշվել են ավելի հաճախ հիվանդի ընդունվելուն հաջորդող 5 ժամից հետո կատարված վիրահատության դեպքում (60,0% (5)), սակավ՝ 3-5

ժամում (33,3% (2)), ավելի պակաս՝ առաջին 3 ժամում վիրահատված հիվանդների շրջանում (20,5% (9)):

Ելնելով վերոնշյալից՝ կարելի է պնդել, որ ՄԳՌԻՎ-ով հիվանդների վիրահատության կատարման օպտիմալ ժամկետ է առաջին 3 ժամը, վիրահատության ձգձգումը մինչև 5 ժամ հավաստիորեն մեծացնում է մահվան ելքերը, որոնք զգալիորեն հաճախ են վիրահատության իրականացման ավելի քան 5 ժամ ձգձգման դեպքերում: Եթե սրան հավելենք, որ նյարդավիրաբուժական ծառայություն չունեցող շրջանային ԲՀ-ներում գրեթե ոչ մի վիրահատություն չի իրականացվում, ապա հասկանալի է դառնում, որ բժշկական տարիանման ժամկետները և եղանակները լրջագույն խնդիրներ են մեր տարածաշրջանում, որն աչքի է ընկնում աշխարհագրական և բնակլիմայական խրթին պատկերով, տրանսպորտային ուղիների յուրահատկություններով: Հետևապես բժշկական տարիանման մենեջմենթի մոտեցումներում էական է ՄԳՌԻՎ-ով հիվանդի տեղափոխման անհրաժեշտության

հիմնավորվածությունը, տեղափոխման իրականացումն առավելագույնը 3 ժամվա ընթացքում՝ օգտագործելով ցամաքային կամ օդային տրանսպորտ, տեղափոխման ընթացքում ինտենսիվ թերապիայի հնարավորությունը: Այնպիսի մարզկենտրոններում, որտեղից անհնար է հիվանդներին տեղափոխել առավելագույնը 3 ժամվա ընթացքում, անհրաժեշտ է ստեղծել ախտորոշման և վիրահատության կատարման համար պատշաճ պայմաններ՝ նյարդավիրաբուժական և ՀՇ հետազոտություն իրականացնող ծառայություններ, անհրաժեշտ գործիքային հագեցվածություն ունեցող վիրահատարաններ:

Եզրակացություն

Բժշկական տարիանման մենեջմենթի մեր կողմից առաջարկված մոտեցումներով զգալիորեն կկրճատվեն տարիանման ծավալները, կբարելավվի դրա արդյունավետությունը, սահմանվել են ՄԳՌԻՎ-ով հիվանդների տեղափոխման ժամկետները և եղանակները:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Каримов Р.Х. Черепно-мозговая травма в городе Казани (клиническая эпидемиология и организация медицинской помощи) // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / СПб, 2007, 24 с.
2. Лебедев В.В. Об организации лечения больных с черепно-мозговой травмой // Нейрохирургия /М., 2007, №4, с. 60-61
3. Овсянников Д.М., Чехонацкий А.А., Колесов В.Н., Бубашвили А.И. Социальные и эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал / Саратов, 2012, т. 8, №3, с. 777-785
4. Попов Ю.В. Пути совершенствования медицинской помощи при сочетанной черепно-мозговой травме в травмоцентрах второго уровня стационаров пригородной зоны крупного города // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / СПб., 2010, 21 с.
5. Ткаченко Н.В. Совершенствование медицинской помощи пострадавшим с тяжелой черепно-мозговой травмой на догоспитальном этапе//Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Воронеж, 2010, 24 с.
6. Anand L.K., Singh M., Kapoor D. Prehospital trauma care services in developing countries /Anaesth Pain & Intensive Care, 2013, 17(1):65-70
7. Franschman G., Verburg N., Brens-Heldens V., Andriessen T.M., Van der Naalt J., Peerdeman S.M., Valk J.P., Hoogerwerf N., Greuters S., Schober P., Vos P.E., Christiaans H.M., Boer C. Effects of physician- based emergency medical service dispatch in severe traumatic brain injury on prehospital run time. Injury 2012, 43:1838-42
8. Mans S., Folmer E.R., de Jongh M.A.C., Lansink K.W.W. Direct transport versus inter hospital transfer of severely injured trauma patients, J. Injury, 2016, V. 47, Issue 1, pp. 26-31
9. Murad M.K., Larsen S., Husum H. Prehospital trauma care reduces mortality. Ten-year results from a time-cohort and trauma audit study in Iraq, Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine, 2012, 20:13
10. Naval N.S., Carhuapoma J.R. Impact of pattern of admission on ICH outcomes. Neurocrit Care (2010) 12: 149-153
11. Tohme S., Delhumeau C., Zuercher M., Haller G., Walder B. Prehospital risk factors of mortality and impaired consciousness after severe traumatic brain injury: an epidemiological study, Scand J. Trauma Resusc. Emerg. Med., 2014, 22: 1

РЕЗЮМЕ

ПОДХОДЫ МЕНЕДЖМЕНТА МЕДИЦИНСКОЙ ЭВАКУАЦИИ ПРИ ИЗОЛИРОВАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ: СРОКИ И ВИДЫ ТРАНСПОРТИРОВКИ БОЛЬНЫХ

Мирзоян А.О.¹, Айрапетян А.К.², Егунян М.А.³, Патрикян Д.А.³¹ Центральный клинический военный госпиталь Министерства обороны Республики Армения, нейрохирургический отдел² ЕГМУ, кафедра общественного здоровья³ ЕГМУ, кафедра нейрохирургии

Ключевые слова: изолированная черепно-мозговая травма, сроки транспортировки, медицинская эвакуация, менеджмент, подходы.

Для повышения эффективности медицинской эвакуации больных с изолированной черепно-мозговой травмой (ИЧМТ) необходимо учитывать региональные особенности, в частности, структуру и ресурсное обеспечение здравоохранительной системы, а также географические и природно-климатические условия региона, от которых в значительной мере зависят сроки и виды транспортировки больных.

Целью работы явилась разработка подходов менеджмента, улучшающих медицинскую эвакуацию, обращая особое внимание на сроки и виды транспортировки больных с ИЧМТ.

Материалы и методы. Первичным материалом исследования послужили данные, касающиеся организации и ока-

зания медицинской помощи в медицинских центрах (МЦ) города Еревана, зарегистрированные в историях болезней и амбулаторных регистрационных журналах. В Ереване исследования проводились в трех узкоспециализированных МЦ: «Армения», «Эребуни» и «Святой Григорий Просветитель». В исследование включены 2740 больных с ИЧМТ, из них 188 были переведены из районных больниц, у 151 больного внутричерепная гематома была удалена оперативным путем. Статистический анализ первичного материала исследования проведен с применением компьютерной программы SPSS 22.0 (статистический пакет для социальных наук).

Заключение. Разработанными нами подходами менеджмента медицинской эвакуации значительно повысится эффективность эвакуации и сократятся ее объемы. Установлены сроки и виды транспортировки больных с ИЧМТ.

SUMMARY

APPROACHES OF MANAGEMENT OF MEDICAL EVACUATION IN CASE OF ISOLATED TRAUMATIC BRAIN INJURY: TIMING AND TYPES OF TRANSPORTATION OF PATIENTS

Mirzoyan H.H.¹, Hayrapetyan A.K.², Yeghunyanyan M.A.³, Patrikryan D.A.³¹ Central Clinical Military Hospital of Republic of Armenia, Neurosurgical Department² YSMU, Department of Public Health³ YSMU, Department of Neurological Surgery

Keywords: isolated traumatic brain injury, timing of transportation, medical evacuation, management, approaches.

For improving the efficiency of medical evacuation of patients with isolated traumatic brain injury (ITBI), it's necessary to take into account the regional characteristics, structure and resources of the healthcare system, as well as geographic and climate condition of the region that greatly affect timing and transportation of patients.

The objective was to develop management approaches to improve medical evacuation, emphasizing the timing and types of transportation of patients with ITBI.

The main material of the study is the data on organization and aid to patients with ITBI in medical institutions (MI) of Yerevan registered in the relevant documents, i.e. pathographies

and ambulatory log books. In Yerevan the study has been made in three ad hoc hospitals: "Armenia", "Saint Grigor the Illuminator" and "Erebuni" MIs. 2740 patients with ITBI were involved in the study, 188 of them had been transferred from district hospitals, and 151 of them had intracranial hematoma removed surgically. The analysis of research primary material statistics has been carried out by SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences) computer programme which gave an opportunity to apply accepted statistic methods.

Conclusion. We have developed approaches of management of medical evacuation, which would significantly improve the efficiency of the evacuation and decrease its volumes. The timing and types of transportation of patients with ITBI have been determined.

ՏԵՍՈՂՈՒԹՅԱՆ ՍՐՈՒԹՅԱՆ՝ ԱՌԱՋԱՅԻՆ ԽՑԻԿԻ ԱՆԿՅԱՆ ՄԻԿՐՈՇՈՒՆՏԱԿՈՐՄԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳՆԱՅԱՏՄԱՆ ՆԿԱՐԱԳԻՐԸ ՏԱՐԲԵՐ ԽՄԲԵՐՈՒՄ ԸՆԴԳՐԿՎԱԾ ՀԻՎԱՆՂՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ

Ոսկանյան Լ.Ա., Պապոյան Վ.Ս.

ԵՊԲՀ, աչքի հիվանդությունների ամբիոն

Բանալի բառեր՝ գլաուկոմա, iStent, ներակնային ճնշում, տեսողության սրություն:

Տեսողությունը հաճախ վատանում է տարիքին զուգընթաց: Ի լրումն ծերացման այս Նորմալ ընթացքի՝ մարդկանց շրջանում կարող են Նաև զարգանալ աչքի այնպիսի վիճակներ, որոնք հետագայում վնասում են նրանց տեսողությունը կամ Նույնիսկ հանգեցնում են կուրության [2]: Գլաուկոման ակնային ամենատարածված հիվանդություններից մեկն է: Այն աշխարհում անդամալի կուրության հիմնական պատճառն է: «Գլաուկոմա» տերմինն օգտագործվում է՝ նկարագրելու աչքի մի շարք տարբեր վիճակներ, որոնց բոլորի հիմքում առկա է տեսանյարդի վնասումը: Սա հանգեցնում է տեսադաշտի առավել մեծ փոփոխությունների, որը սկզբում հաճախ աննկատ է [3]: Այդ առումով գլաուկոմայի դեպքում մշակվում է որոշակի մեթոդաբանություն՝ մարդուն զերծ պահելու կուրանալու վտանգից, որի համար անհրաժեշտ է գնահատել տարբեր մոտեցումների արդյունավետությունը:

Հետազոտության նպատակն է գնահատել տեսողության սրության դինամիկան կատարակտով և առանց կատարակտի բացանկյուն գլաուկոմայի տարբեր աստիճանների բուժման դեպքում:

Նյութերը և մեթոդները

Տվյալ ուսումնասիրության համար կատարվել է Ս.Վ. Մալայանի անվան ակնաբուժական կլինիկայի գլաուկոմայի բաժանմունք դիմած բոլոր հիվանդների հետազոտություն: Առանձնացվել են 381 հիվանդներ, որոնց տվյալները համապատասխանում էին հետազոտության համար նախատեսված ցուցանիշներին: Բոլոր հիվանդները հետազոտվել են վիրահատությունից կամ դեղորայքային բուժումը սկսելուց հետո՝ 54 ամսվա ընթացքում: Հիվանդների քանակը հաշվարկվել է հետազոտության չափորոշիչներին համապատասխանող հիվանդների թվով: Հիվանդների սեռային տարբերություն չի եղել: Թվով 150 հիվանդ մինչև հետազոտության մեջ ընդգրկվելու դեղորայքային բուժում չի ստացել: Մնացած 231-ը մինչև հետազոտության մեջ ընդգրկվելու ստացել է դեղորայքային բուժում (մեկ, երկու կամ երեք հիպոտենզիվ դեղամիջոց): Որպես ստուգիչ խումբ՝ հետազոտվել է թվով 50 հիվանդ, որոնք մինչև այդ դեղորայքային բուժում չեն ստացել: Հետազոտությանը մասնակցած հիվանդների նվազագույն տարիքը 35 տարեկանն էր, իսկ առավելագույնը՝ 90:

Կատարակտով և առանց կատարակտի բացանկյուն գլաուկոմայի տարբեր աստիճանների բուժման ժամանակ տրաբեկուլյար միկրոշունտավորման արդյունավետությունն ուսումնասիրելու համար կատարվել է թվով 381 հիվանդների արդյունքների վերլուծություն: Հետազոտվող հիվանդների շրջանում կատարվել է iStent-ի տարբեր քանակների իմպլանտացիա ինչպես կատարակտ ունեցող, այնպես էլ առանց կատարակտի հիվանդների շրջանում:

iStent-ը (Glaukos Corporation, Laguna Hills, CA, USA) առաջին սերնդի միկրոստենտ արտադրանք է: Սա հեպարինով ծածկված, ոչ ֆերոմագնիտ, տիտանե ստենտ է, որն առաջաին խցիկը ուղղակիորեն միացնում է շլեմյան խողովակին: Այն մարդկանց համար ենթակա է օգտագործման, հավանության է արժանացել ԱՄՆ-ի FDA-ի կողմից, 1մմ երկարությամբ և 0,3մմ բարձրությամբ iStent-ը իմպլանտվելու ենթակա բժշկական ամենափոքր սարքն է [1]:

Առավելագույնս կորեկցված տեսողության սրությունը (ՄԿՏՍ) հիվանդների շրջանում պարտադիր ստուգվել է հետազոտության բոլոր ամիսներին: Քանի որ հետազոտվող հիվանդները ակնային այլ ախտաբանություն չեն ունեցել, բացի կատարակտից և առաջնային բացանկյուն գլաուկոմայից (ԱԲԱԳ), ուստի ՄԿՏՍ-ի նվազումը կարող էր պայմանավորված լինել միայն գլաուկոմայի առաջխաղացմամբ կամ կատարակտի զարգացմամբ:

Հարկ է նշել, որ ՄԿՏՍ-ի ցուցանիշն ուղղակիորեն պայմանավորված չէ գլաուկոմայի զարգացման աստիճանով, ուստի սույն չափորոշիչը հաշվի չի առնվել գլաուկոմայի զարգացման աստիճանը որոշելիս, քանի

Աղյուսակ 1

Տրաքեկուլյար միկրոշունտավորման արդյունավետությունը գնահատող հետազոտությանը մասնակցած հիվանդների ԱԿՏՍ-ի միջինացված, նվազագույն և առավելագույն ցուցանիշները

Ստենտերի քանակը	Միջին ԱԿՏՍ	Նվազագույն ԱԿՏՍ	Առավելագույն ԱԿՏՍ
1 ստենտ	0,68	0,1	1,0
2 ստենտ	0,63	0,1	1,0
3 ստենտ	0,70	0,1	1,0
1 ստենտ՝ ուղեկցված կատարակտով	0,20	0,01	0,90
2 ստենտ՝ ուղեկցված կատարակտով	0,17	0,01	0,90
Դեղեր	0,78	0,20	1,00

որ հայտնի է, որ գլաուկոմայի՝ արդեն իսկ բավականին զարգացած աստիճանի դեպքում ԱԿՏՍ-ն կարող է համապատասխանել 1 միավորի: ԱԿՏՍ-ի ստուգումն իրականացվել է Մնեյլենի կամ Լանդոլտի (եթե հիվանդը տառաճանաչ չէ) օպտոտիպերի միջոցով: Ստուգելու ժամանակ հիվանդի հեռավորությունը ստուգող աղյուսակից մշտապես եղել է 5 մետր: Յուրաքանչյուր աչքի դեպքում իրականացվել է առանձին ստուգում: Բոլոր հիվանդների դեպքում նշվել է առավելագույն կորեկցված տեսողության սրությունը: Անհրաժեշտության դեպքում, հատկապես եթե հիվանդի ստուգվող աչքում ենթադրվել է աստիգմատիզմ, իրականացվել է ռեֆրակտոմետրիա և միայն այդ դեպքում հնարավոր է եղել հասնել առավելագույն տեսողության սրության: Ակնային այլ հիվանդությունների պատճառով ԱԿՏՍ-ի անկում դիտվել է 11 հիվանդների դեպքում: Մեկ հիվանդ տարել էր կոնտուզիոն վնասվածք: Երկու հիվանդների դեպքում ախտորոշվել էր ցանցենու կենտրոնական երակի թրոմբոզ՝ հիպերտոնիկ հիվանդության զուգակցմամբ: Երկու հիվանդներ տարել էին վիրուսային կերատիտ, մեկ հիվանդ՝ աչքի քիմիական այրվածք: Հինգ հիվանդների դեպքում հետազոտության հետագա ամիսներին ախտորոշվել է տարիքային մակուլոդեգեներացիա: ԱԿՏՍ-ն առաջին տեղում է: Բոլոր հիվանդներին բացատրվել է, որ առաջային խցիկի շունտավորումն իրականացվում է ԱԿՏՍ-ն պահպանելու և ոչ թե բարելավելու նպատակով: Ասածը չի վերաբերում կատարակտով հիվանդներին, որոնց վիրահատությունն իրականացվում էր նաև՝ ԱԿՏՍ-ն զուգահեռ բարելավելու նպատակով: Այս խմբի հիվանդների ոգևորությունը, իհարկե, գերակշռում էր, քանի որ բացի ներակնային ճնշումը (ՆԱՃ) իջեցնելուց, ԱԿՏՍ-ն զգալիորեն լավանում էր: Այս դեպքում ստենտի իմպլանտացիան կատարակտի վիրահատության ժամանակ չի ավելացնում ներվիրահատական ռիսկը և ժամանակային առումով չի հանգեցնում վիրահատության տևողության երկարելուն: Եթե այս ամենին ավելացնենք նաև այն, որ արձանագրվում է ՆԱՃ-ի կայուն և բավարար իջեցում, ապա կարելի է ասել, որ կատարակտին զուգահեռ

ստենտի իմպլանտացիան առավելագույն արդյունավետ և նպաստավոր է կլինիկական պրակտիկայում:

Արդյունքները և քննարկումը

Աղյուսակ 1-ում տրված են հետազոտվող հիվանդների ԱԿՏՍ-ի միջինացված, նվազագույն և առավելագույն ցուցանիշները ողջ ուսումնասիրության ընթացքում: Ինչպես երևում է աղյուսակից, նվազագույն ԱԿՏՍ-ն նկատվում է կատարակտով զուգակցված հիվանդների խմբում՝ ի տարբերություն հիվանդների այն խմբերի, որոնց իմպլանտացվել է iStent առանց կատարակտի էքստրակցիայի: Կատարակտով զուգակցված հիվանդների խմբի ԱԿՏՍ-ն, սակայն, հետվիրահատական շրջանում ավելանում է՝ հասնելով 0,9 միավորի՝ պայմավորված կատարակտի էքստրակցիայով: Դետք է նշել նաև, որ հետվիրահատական ԱԿՏՍ-ն հնարավոր է եղել մեծ մասամբ պահպանել, բացառությամբ այն դեպքերի, երբ որոշ հիվանդների դեպքում նկատվել է հետին պատիճի ֆիբրոզ և դրանով պայմանավորված՝ տեսողության սրության նվազում: Սակայն տեսողության նվազումը վերականգնվել է՝ կատարելով հետին պատիճի լազերային կապսուլոտոմիա: Նման հիվանդները ինն էին, և բոլորի դեպքում լազերային կապսուլոտոմիայից հետո տեսողության սրությունը վերականգնվել է՝ հասնելով հետվիրահատական ԱԿՏՍ-ի: Նշենք նաև, որ 64 հիվանդի դեպքում բարդացած կատարակտի պատճառով նկատվել է հետվիրահատական ԱԿՏՍ-ի նվազում: Այս հիվանդներից 46-ը վիրահատվել է: Կատարվել է այդ հիվանդների կատարակտի էքստրակցիա՝ ֆակոեմուլսիֆիկացիայի եղանակով: Այս հիվանդների ԱԿՏՍ-ն վերականգնվել է վիրահատությունից հետո՝ հասնելով նախավիրահատական ԱԿՏՍ-ին:

Կազմվել է նաև միջին ԱԿՏՍ-ի ցուցանիշի համեմատական բնութագիր տարբեր ժամանակահատվածներում ստենտների տարբեր քանակների դեպքում (աղ. 2):

Աղյուսակ 2-ից երևում է, որ մեկ ստենտի իմպլանտացիայի դեպքում ԱԿՏՍ-ի միջին թվաբա-

Աղյուսակ 2

Տրաբեկուլյար միկրոշունտավորման ենթարկված հիվանդների ԱԿՏՍ-ի միջինացված ցուցանիշը հետապոստոյան տարբեր ժամանակահատվածներում

Ժամանակահատվածը	Ստենտների քանակը					Դեղեր
	1 ստենտ	2 ստենտ	3 ստենտ	1 ստենտ՝ ուղեկցված կատարկոտի էքսպլանտացիայով	2 ստենտ՝ ուղեկցված կատարկոտի էքսպլանտացիայով	
1 ամիս հետո	0,69	0,70	0,75	0,62	0,64	0,76
6 ամիս հետո	0,70	0,70	0,74	0,70	0,74	0,80
18 ամիս հետո	0,72	0,70	0,74	0,71	0,74	0,79
30 ամիս հետո	0,72	0,69	0,84	0,70	0,74	0,76
42 ամիս հետո	0,73	0,69	0,68	0,69	0,72	0,69
54 ամիս հետո	0,90	0,69	0,69	0,70	0,72	0,75

Նականի նվազում չի դիտվել, ավելին՝ 54-րդ ամսում առկա է ԱԿՏՍ-ի միջինի թվաքանականի աճ: Սա պայմանավորված է այն հանգամանքով, որ որոշ հիվանդների դեպքում Նախավիրահատական շրջանում առկա է եղել սկսվող բարդացած կատարակոտ, որն այդ պահին վիրահատության ենթակա չէր: Հետագայում կատարակոտը վիրահատվել է, որի շնորհիվ արձանագրվել է ավելի բարձր ԱԿՏՍ, քան մինչև ստենտի իմպլանտացիան: Ստենտի իմպլանտացիայի և կատարակոտի զարգացման ընթացքում ուղղակի կապ չի նկատվել: Այս հանգամանքը հաստատվել է այն պարզ փաստի միջոցով, որ ստուգիչ խմբում, որտեղ հիվանդներին նշանակվել են դեղորայքային բուժում և առաջային խցիկի շունտավորում, հիվանդների խմբի Նույն հիվանդների քանակի համեմատությամբ դիտվել են Նույն քանակի բարդացած կատարակոտով աչքեր: Ուստի առաջային խցիկի շունտավորումը չի հանգեցնում տվյալ աչքում կատարակոտի զարգացման բարձր հավանականության, եթե, իհարկե, շունտավորման ընթացքում չի վնասվում ոսպնյակի առաջային պատիճը: Նման բարդություն հետազոտվող հիվանդների շրջանում չի նկատվել, քանի որ բոլոր այս հիվանդների վիրահատություններն իրականացվել են հմուտ վիրաբույժների կողմից:

Ինչպես տեսնում ենք, միջին ցուցանիշում եական տարբերություններ հետագա ամիսներին չեն գրանցվել, որը վկայում է բոլոր խմբերի հիվանդների ԱԿՏՍ-ի կայունության մասին, որին հնարավոր է եղել հասնել հետազոտվող հիվանդների նկատմամբ խիստ վերահսկողություն սահմանելու, այցելության հստակ գրաֆիկ ունենալու, տեսողության վատացման պատճառները ժամանակին վերացնելու և, իհարկե, ՆԱԾ-ը խիստ հսկելու շնորհիվ:

Ինչպես տեսնում ենք, ԱԿՏՍ-ի միջին թվաքանականի աննշան տարբերություն առկա է միայն առաջին

ամսին: Վերջինս բացատրվում է հետվիրահատական լավացման պրոցեսով հատկապես այն խմբերում, որում իրականացվել է առաջային խցիկի շունտավորում՝ կատարակոտի էքստրակցիային զուգահեռ: Այս խմբերում հետվիրահատական ԱԿՏՍ-ի առավել ցածր միջին թվաքանական ցուցանիշ գրանցվել է վիրահատությանը Նախորդող առաջին օրը և մեկ շաբաթ անց: Սրա պատճառներն են հետվիրահատական բորբոքումը, ուլտրաձայնի հետևանքով առաջացած եղջերենու այտուցը, որոշ դեպքերում հիֆեմա: Հիֆեմա նկատվել է Նաև այն խմբերում, որոնց դեպքում առաջային խցիկ է իմպլանտացվել ստենտը՝ պայմանավորված ստենտի՝ դեպի շլեմյան խողովակի մուտքով: Ասենք ավելին՝ ստենտի իմպլանտացիան հաջող լինելու դեպքում քիչ քանակությամբ արյունը դրական նշան է, որը վկայում է այն մասին, որ ստենտն իմպլանտացվել է շլեմյան խողովակի մեջ: Այս քիչ քանակությամբ արյունը մեկ շաբաթվա ընթացքում անհետ վերանում է՝ առավելազույնս պահպանվելով մինչև մեկ ամիս: Նշված քանակությամբ արյունը առաջային խցիկի զգալի խցանման պատճառ չի եղել և հետվիրահատական հիպերտենզիայի չի հանգեցրել:

Դեղորայքային բուժում ստացած հիվանդների շրջանում Նույնպես դիտվում է ԱԿՏՍ-ի կայունություն: Այս խմբի հիվանդների շրջանում դեղորայքի կողմնակի ազդեցություն՝ գերզգայունության ռեակցիայով, հայտաբերվել է միայն մեկ հիվանդի դեպքում: Սույն հիվանդին նշանակվել է այլ խմբի դեղորայք: Աղյուսակից երևում է, որ դեղորայքային խմբի հիվանդների շրջանում հետվիրահատական ԱԿՏՍ-ի միջին թվաքանականի տվյալների տարբերությունը առաջին ամսին և հետագա ամիսներին առավել կայուն է: Սրա պատճառն այն է, որ նշված հիվանդները գերծ են եղել վիրահատական միջամտությունից և հետվիրահատական վաղ շրջանի թեթև բարդություններից, որոնք այս

Աղյուսակ 3

Մեկ ստենտի իմպլանտացիայով հիվանդների շրջանում ԱԿՏՍ-ի միջին թվաքանականի և ստանդարտ շեղման ցուցանիշների համեմատական բնութագիրը տարբեր ժամանակահատվածներում

Ժամանակահատված	Միջին թվաքանական (mean)	Ստանդարտ շեղում (Standard deviation±)
Նախավիրահատական	0,6782	0,30
6 ամիս հետո	0,7113	0,31
18 ամիս հետո	0,7169	0,31
30 ամիս հետո	0,7170	0,30
42 ամիս հետո	0,7244	0,29
54 ամիս հետո	0,9027	0,35

Աղյուսակ 4

Երկու ստենտների իմպլանտացիայով հիվանդների շրջանում ԱԿՏՍ-ի միջին թվաքանականի և ստանդարտ շեղման համեմատական բնութագիրը տարբեր ժամանակահատվածներում

Ժամանակահատված	Միջին թվաքանական (mean)	Ստանդարտ շեղում (Standard deviation±)
Նախավիրահատական	0,6235	0,33
6 ամիս հետո	0,6651	0,34
18 ամիս հետո	0,6798	0,34
30 ամիս հետո	0,6655	0,35
42 ամիս հետո	0,6767	0,35
54 ամիս հետո	0,6899	0,34

Աղյուսակ 5

Երեք ստենտների իմպլանտացիայով հիվանդների շրջանում ԱԿՏՍ-ի միջին թվաքանականի և ստանդարտ շեղման համեմատական բնութագիրը տարբեր ժամանակահատվածներում

Ժամանակահատված	Միջին թվաքանական (mean)	Ստանդարտ շեղում (Standard deviation±)
Նախավիրահատական	0,6975	0,35
6 ամիս հետո	0,7225	0,33
18 ամիս հետո	0,7175	0,35
30 ամիս հետո	0,8100	0,75
42 ամիս հետո	0,6758	0,35
54 ամիս հետո	0,6906	0,36

կամ այն կերպ ազդում են հետվիրահատական ԱԿՏՍ-ի վրա: Սակայն արդեն ավելի ուշ ժամկետներում ստուգիչ խմբի և մնացած խմբերի դեպքում ԱԿՏՍ-ի միջին թվաքանականի լուրջ շեղումներ չեն հայտնաբերվել:

Կապակցված խմբերի համար համեմատական բնութագիր է կազմվել՝ միջին թվաքանականի և ստանդարտ շեղումները համեմատելու համար: Բոլոր տվյալները վիճակագրորեն հավաստի են եղել: Արդյունքում, ըստ ստենտների քանակի, ստացվել է հետևյալ պատկերը.

Աղյուսակ 3-ից երևում է, որ մեկ ստենտի իմպլանտացիայի դեպքում ԱԿՏՍ-ի միջին թվաքանականի նվազում չի դիտվել, ավելին՝ 54 -րդ ամսում առկա է ԱԿՏՍ-ի միջին թվաքանականի աճ:

Աղյուսակ 4-ից երևում է, որ երկու ստենտների իմպլանտացման դեպքում ևս առկա է ԱԿՏՍ-ի

կայունություն: Հարկ է նշել, որ երկու ստենտների իմպլանտացիան էականորեն չի ազդում վիրահատության ժամանակահատվածի վրա: Հմուտ վիրաբույժի կողմից իմպլանտացիա իրականացնելու դեպքում այդ երկու վիրահատությունների ժամանակահատվածների տարբերությունը չի գերազանցում երկու կամ երեք րոպեն: Ուստի այս դեպքում էլ առկա է հետվիրահատական բարդությունների նվազագույն ռիսկ:

Վիրահատության ժամանակահատվածի վրա էականորեն չի ազդում նաև երեք ստենտների իմպլանտացիան (աղ. 5): Այս դեպքում նույնպես հետվիրահատական բարդությունների ռիսկը նվազագույն է, և ԱԿՏՍ-ի բացասական դինամիկա չի նկատվում:

Եզրակացություն

Հետազոտության տվյալները հնարավորություն են տալիս փաստելու, որ ստենտների քանակը բոլորովին չի ազդում հետվիրահատական ԱԿՏՍ-ի միջին թվաքանական ցուցանիշի վրա, անկախ ստենտների քանակից՝ վիրահատությունը հետվիրահատական բարդությունների առումով նվազագույն ռիսկային է: Որպես միակ տարբերություն՝ կարելի է առանձնացնել

այն, որ երեք ստենտների դեպքում առաջային խցիկի անկյան շրջանում եղել է աննշան քանակությամբ արյուն, սակայն այս տարբերությունը էականորեն չի ազդել հետվիրահատական ՆԱԾ-ի և ԱԿՏՍ-ի վրա: Ժամանակային առումով բոլոր դեպքերում էլ արյան ներծծումը կատարվել է հավասար ժամկետներում առանց հավելյալ դեղորայքի:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Allingham R.R., Damji K.F., Freedman S., Moroi S.E., Shafranov G., Shields M.B., editors. Clinical epidemiology of glaucoma. Shields' textbook of glaucoma. 5th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, pp. 170–190
2. American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Patterns Committee GP. Ophthalmology. Chicago, Illinois: American Academy of Ophthalmology; 2010, Preferred practice pattern: primary open-angle glaucoma.
3. Graul T.A., Kwon Y.H., Zimmerman M.B. et al. A case-control comparison of the clinical characteristics of glaucoma and ocular hypertensive patients with and without the myocilin Gln368Stop mutation. Am. J. Ophthalmol., 2002; 134:884–890

РЕЗЮМЕ

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОТЫ ЗРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В РАЗЛИЧНЫЕ ГРУППЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ МИКРОШУНТИРОВАНИЯ УГЛА ПЕРВИЧНОЙ КАМЕРЫ

Восканян Л.А., Папоян В.С.

ЕГМУ, кафедра глазных болезней

Ключевые слова: глаукома, iStent, внутриглазное давление, острота зрения.

В результате оценки эффективности микрошунтирования угла первичной камеры при глаукоме показано, что микрошунтирование передней камеры позволяет сохранить остроту зрения пациента на долгое время и обеспечивает его нормальную жизнедеятельность. Микрошунтирование, проведенное совместно с операцией катаракты, обеспечивает снижение внутриглазного давления с одновременным

увеличением остроты зрения, предотвращая развитие глаукомы. Исходя из этого, можно отметить, что в случае operable катаракты и первичной открытоугольной глаукомы, максимально эффективно проведение экстракции катаракты совместно с шунтированием угла передней камеры. В этом случае обеспечивается увеличение максимально корригированной остроты зрения и сокращение внутриглазного давления.

RESUME

THE CHARACTERISTICS OF VISUAL ACUITY AMONG THE PATIENTS INCLUDED IN VARIOUS GROUPS FOR THE ASSESSMENT OF THE EFFICIENCY OF THE ISTENT IMPLANTATION IN ANTERIOR CHAMBER ANGLE

Voskanyan L.A., Papoyan V.S.

YSMU, Department of Eye Diseases

Keywords: glaucoma, iStent, intraocular pressure, visual acuity.

After iStent implantation in anterior chamber angle it becomes clear that the iStent allows to retain the visual acuity of the patient for a long period of time and allows the patient to continue his normal daily activities. Anterior chamber bypass, implemented jointly with the cataract surgery, allows reducing

intraocular pressure (IOP), at the same time increasing the acuity of vision and prevents the progress of glaucoma. Based on this, we can note that in case of the existence of operable cataract and primary open angle of glaucoma, it is most efficient to implement extraction of cataract jointly with iStent. This increases best corrected visual acuity and decreases IOP.

ՀՏԴ՝ 617.7-007.681_089.844

ՏԵՍՈՂԱԿԱՆ ՆՅԱՐԴԻ ՍԿԱՎԱՌԱԿԻ՝ ԱՌԱՋԱՅԻՆ ԽՑԻԿԻ ԱՆԿՅԱՆ ՄԻԿՐՈՇՈՒՆՏԱՎՈՐՄԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳՆԱՀԱՏՄԱՆ ՆԿԱՐԱԳԻՐԸ ՏԱՐԲԵՐ ԽՄԲԵՐՈՒՄ ԸՆԴԳՐԿՎԱԾ ՀԻՎԱՆՂՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ

Պապոյան Վ.Ս.

ԵՊԲՀ, աչքի հիվանդությունների ամբիոն

Բանալի բառեր՝ գլաուկոմա, iStent, ներակնային ճնշում, տեսողական նյարդի սկավառակ:

Տեսողական օրգանի ախտահարումները երրորդն են քաղցկեղից և սրտի հիվանդություններից հետո: Ներկայումս հաշվվում է, որ ողջ աշխարհում 285 միլիոն մարդու տեսողությունը խեղված է, իսկ 39 միլիոն մարդ լիովին կույր է: Տեսողության խանգարումը տարիքային ֆունկցիոնալ անկարողության հիմնական պատճառն է: 3,6 միլիոն մարդ ԱՄՆ-ում և 1 միլիոն մարդ Կանադայում տառապում են տեսողական սուր խանգարումներով, ընդհուպ ամբողջական կուրացում [2]: Մինչև 65 տարեկանը կանադացիներից 9-ից 1-ը ունի տեսողության անդառնալի կորուստ, իսկ մինչև 75 տարեկանը 4-ից 1-ը ունի տեսողական օրգանի ախտահարում:

Բացանկյուն գլաուկոման (ԲԱԳ) տեսողության անդառնալի կորստի հիմնական պատճառն է: Այն ախտորոշվում է աշխարհում 60,5 միլիոն մարդու դեպքում: Կանխատեսվում է, որ մինչև 2020-ը ԲԱԳ-ը կտարածվի՝ ընդգրկելով մինչև 80 միլիոն մարդ: Հանրային առողջությունը ապահովելու համար ԲԱԳ-ի բուժումը պայմանավորված է լուրջ ֆինանսական միջոցներով. բուժման տարեկան անմիջական ծախսը գնահատվում է 2,86 միլիարդ՝ (USD) ԱՄՆ-ում և 300 միլիոն՝ (CAD) Կանադայում՝ ներառյալ արտադրողականության կորուստները: Այս ծախսերը կուտակային են և կարող են ֆինանսական վիթխարի ազդեցություն ունենալ հիվանդների, խնամողների և առհասարակ հասարակության համար [1]: Բացի սրանից, սուր ԲԱԳ-ի սոցիալական հետևանքները ներառում են դժվարություններ՝ պայմանավորված առօրյա գործողություններով, ընկնելու, վնասվածքների, դեպրեսիայի, կոնքի կոտրվածքների, ինչպես նաև մահվան մեծ ռիսկերով: Նորմալ տեսողություն ունեցող մարդկանց համեմատ՝ վատ տեսողություն ունեցողները հակված են ավելի շուտ հայտնվելու ծերանոցներում:

Ժամանակակից բժշկությունն աջակցում է երկարակեցությանը: Քանի որ ներկայումս տարեցների թիվը փոխվում է ամբողջ աշխարհում, ուստի հետևանքները նկատելի են կյանքի բոլոր բնագավառներում: 2012թ.

60 տարեկանից մեծ մարդիկ 810 միլիոն էին, որն այս խմբի բառապատիկն է 1950թ. տվյալների համեմատությամբ, սակայն չի ակնկալվում, որ 2 միլիարդ բնակչության նույնիսկ կեսը 60-ից մեծ կլինի մինչև 2050 թվականը: Քանի որ տարիքը տեսողության կորստի ամենատարածված պատճառների հիմնական ռիսկային գործոնն է, ուստի տեսողության հաշմանդամություն ունեցող մեծահասակների թիվը, ինչպես կանխատեսվում է, զգալիորեն կաճի [3, 4]:

Հետազոտության նպատակն է ուսումնասիրել տեսողական նյարդի սկավառակը միկրոշունտավորման արդյունավետությունը գնահատող հետազոտության տարբեր խմբերում ընդգրկված հիվանդների շրջանում:

Նյութը և մեթոդները

Տվյալ ուսումնասիրության համար կատարվել է Ս.Վ. Մալայանի անվան ակնաբուժական կլինիկայի գլաուկոմայի բաժանմունք դիմած բոլոր հիվանդների հետազոտություն: Առանձնացվել են 381 հիվանդներ, որոնց տվյալները համապատասխանում էին հետազոտության համար նախատեսված ցուցանիշներին: Բոլոր հիվանդները հետազոտվել են վիրահատությունից կամ դեղորայքային բուժումը սկսելուց հետո՝ 54 ամսվա ընթացքում: Հիվանդների քանակը հաշվարկվել է հետազոտության չափորոշիչներին համապատասխանող հիվանդների թվով: Հիվանդների սեռային տարբերություն չի եղել: Թվով 150 հիվանդ մինչ հետազոտության մեջ ընդգրկվելը դեղորայքային բուժում չի ստացել: Մնացած 231-ը մինչ հետազոտության մեջ ընդգրկվելը ստացել է դեղորայքային բուժում (մեկ, երկու կամ երեք հիպոտենզիվ դեղամիջոց): Որպես ստուգիչ խումբ՝ հետազոտվել է թվով 50 հիվանդ, որոնք մինչ այդ դեղորայքային բուժում չեն ստացել: Հետազոտությանը մասնակցած հիվանդների նվազագույն տարիքը 35 տարեկանն էր, իսկ առավելագույնը՝ 90:

Իրականացվել է 381 հիվանդների արդյունքների վերլուծություն:

Հետազոտության բուն խնդիրը բուժման

Աղյուսակ 1

Մեկ ստենտի իմպլանտացիայով հիվանդների շրջանում ՏՆՍԵ-ի միջին թվաքանական ցուցանիշի և ստանդարտ շեղման բնութագիրը վիրահատությունից հետո տարբեր ժամանակահատվածներում

Ժամանակահատված	Միջին թվաքանական (mean)	Ստանդարտ շեղումը (Standard deviation±)
Նախավիրահատական	0,7061	0,13
6 ամիս հետո	0,7061	0,13
18 ամիս հետո	0,6955	0,17
30 ամիս հետո	0,7037	0,12
42 ամիս հետո	0,7100	0,13
54 ամիս հետո	0,7167	0,13

Աղյուսակ 2

Երկու ստենտների իմպլանտացիայով հիվանդների շրջանում ՏՆՍԵ-ի միջին թվաքանական ցուցանիշի և ստանդարտ շեղման բնութագիրը վիրահատությունից հետո տարբեր ժամանակահատվածներում

Ժամանակահատված	Միջին թվաքանական (mean)	Ստանդարտ շեղումը (Standard deviation±)
Նախավիրահատական	0,7048	0,16
6 ամիս հետո	0,7125	0,14
18 ամիս հետո	0,7155	0,14
30 ամիս հետո	0,7053	0,14
42 ամիս հետո	0,6945	0,14
54 ամիս հետո	0,7029	0,14

տարբեր խմբերում ընդգրկված հիվանդների շրջանում տեսողական նյարդի սկավառակի էքսկավացիայի (ՏՆՍԵ) գնահատումն է: Գլաուկոմայի զարգացման պատկերը հասկանալու համար այս չափորոշիչը եթե ոչ հիմնական, ապա կարևորագույն չափորոշիչներից մեկն է: ՏՆՍԵ-ի և տեսադաշտի համեմատական վերլուծությամբ որոշվել է գլաուկոմայի աստիճանը: ՏՆՍԵ-ն գնահատվել է հետազոտվող բոլոր հիվանդների շրջանում: ՏՆՍԵ-ն ստուգվել է օֆթալմոսկոպիայի միջոցով: Հետվիրահատական հետազոտության բոլոր ամիսներին ստուգվել է ՏՆՍԵ-ն: Անգամ չկշին փոփոխության դեպքում ներակնային ճնշումը (ՆԱՃ) իջեցվել է դեղորայքի վերսկսումով: ՏՆՍԵ-ի զգալի փոփոխության դեպքում կատարվել է սինուստրաբեկուլեկտոմիա՝ ՆԱՃ-ը իջեցնելով «թիրախային» մակարդակի: Նման վիրահատություն իրականացվել է 9 հիվանդի դեպքում, որոնցից 6-ի դեպքում առկա է եղել III աստիճանի, իսկ 3-ի դեպքում՝ II աստիճանի առաջնային բացանկյուն գլաուկոմա (ԱԲԱԳ): I աստիճան ունեցող ոչ մի հիվանդի դեպքում սինուստրաբեկուլեկտոմիայի կարիք չի զգացվել, որով ապացուցվում է, որ առաջային խցիկի անկյան շունտավորումն առավելապես արդյունավետ է I-ից II աստիճանի ԱԲԱԳ-ի դեպքում: Տեսողական նյարդի սկավառակի էքսկավացիայի (ՏՆՍԵ) գնահատման մեջ առավելապես հաշվի է առնվել էքսկավացիայի ուղղահայաց բաղադրիչը: Կասկածելի դեպքերում իրակա-

նացվել է օպտիկական կոհերենտ շերտագրություն՝ ՏՆՍԵ-ի օբյեկտիվ պատկերը գնահատելու համար: Բոլոր հիվանդների դեպքում ԱԲԱԳ-ի ախտորոշումը և զարգացման աստիճանը որոշվել են ՏՆՍԵ-ի և համակարգչային պերիմետրիայի արդյունքների հիման վրա: ՏՆՍԵ-ի փոփոխությունը հետազոտման ամիսներին ևս շատ կարևոր է շունտավորման արդյունավետությունը գնահատելու համար:

Արդյունքները և քննարկումը

Աղյուսակ 1-ում ներկայացված են մեկ ստենտ ունեցող հիվանդների շրջանում ՏՆՍԵ-ի միջին թվաքանական ցուցանիշը և ստանդարտ շեղումը:

Ինչպես երևում է աղյուսակ 1-ից, նույնիսկ մեկ ստենտի իմպլանտացման դեպքում հնարավոր է եղել հասնել ՏՆՍԵ-ի կայուն վիճակի: Այս փաստը ևս վկայում է այն բանի մասին, որ եթե առկա է ճիշտ իմպլանտացված գոնե մեկ ստենտ, ապա այն մեծ մասամբ բավարար է ԱԲԱԳ-ի կայունության հասնելու համար: Ինչպես նշել ենք արդեն, ստենտը ճիշտ տեղադրելու կասկածի դեպքում իրականացվել է առաջային կոհերենտ շերտագրություն (Visante OCT) կամ ուլտրաձայնային բիոմիկրոսկոպիա (UBM)՝ ստենտի տեղադրությունը ճշտելու համար:

1-3-րդ աղյուսակներից հստակ երևում է, որ բոլոր երեք դեպքերում էլ հաջողվել է հասնել վիճակի կայունացման և ՏՆՍԵ-ի միջին թվաքանականի կայուն մա-

Աղյուսակ 3

Երեք ստենտների իմպլանտացիայով հիվանդների շրջանում ՏՆՍԷ-ի միջին թվաքանական ցուցանիշի և ստանդարտ շեղման բնութագիրը վիրահատությունից հետո տարբեր ժամանակահատվածներում

Ժամանակահատված	Միջին թվաքանական (mean)	Ստանդարտ շեղում (Standard deviation±)
Նախավիրահատական	0,7150	0,14
6 ամիս հետո	0,7025	0,12
18 ամիս հետո	0,7025	0,12
30 ամիս հետո	0,7025	0,14
42 ամիս հետո	0,6997	0,13
54 ամիս հետո	0,7031	0,12

Աղյուսակ 4

Մեկ ստենտի իմպլանտացիայով և զուգահեռ կատարակտի էքստրակցիայով հիվանդների շրջանում ՏՆՍԷ-ի միջին թվաքանական ցուցանիշի և ստանդարտ շեղման բնութագիրը վիրահատությունից հետո տարբեր ժամանակահատվածներում

Ժամանակահատված	Միջին թվաքանական (mean)	Ստանդարտ շեղում (Standard deviation±)
Նախավիրահատական	0,7211	0,08
6 ամիս հետո	0,7145	0,08
18 ամիս հետո	0,7203	0,08
30 ամիս հետո	0,7203	0,08
42 ամիս հետո	0,7203	0,08
54 ամիս հետո	0,7167	0,08

կարդակի: ՏՆՍԷ-ի փոփոխության կասկածի դեպքում համեմատվել են տեսադաշտի տվյալները: Կարիքի դեպքում նշանակվել է հավելյալ դեղորայք: Այստեղ տեղին է նշել, որ մեկ ստենտի դեպքում հետագա բուժման մեջ հավելյալ դեղորայքի կարիք է զգացել հիվանդների 21 տոկոսը, երկու ստենտի իմպլանտացման դեպքում՝ 7,2 տոկոսը, երեքի դեպքում՝ 8,8%-ը: Դեղորայքի ընտրությունն իրականացվել է՝ անհատապես հաշվի առնելով այս կամ այն պրեպարատի նշանակման ցուցումները և հակացուցումները: Դեղորայքի օգտագործումը շարունակվել է մինչև հետազոտության ավարտը և դրանից հետո:

4-րդ և 5-րդ աղյուսակներից երևում է, որ կատարակտի վիրահատաման և զուգահեռ ստենտի իմպլանտացման դեպքում ևս առկա է ՏՆՍԷ-ի կայուն վիճակ: Վերջինս կայուն պահպանվում է հետազոտության բոլոր ամիսների ընթացքում: Այս դեպքում ևս ՏՆՍԷ-ի և տեսադաշտի փոփոխության դեպքում նշանակվել է հավելյալ դեղորայք: Տեղին է նշել, որ մեկ ստենտի իմպլանտացման դեպքում 54 – րդ ամսում դեղորայք է նշանակվել հիվանդների 21 տոկոսին, իսկ մեկ ստենտի և զուգահեռ կատարակտի վիրահատության դեպքում՝ հիվանդների 19,4%-ին: Երկու ստենտների իմպլանտացման դեպքում դեղորայքի կարիք է ունեցել հիվանդների 7,2 տոկոսը, իսկ նույն քանակի ստենտների և կատարակտի վի-

րահատության դեպքում 54-րդ ամսում դեղորայք ստացող հիվանդներ չեն արձանագրվել: Փաստորեն նույն քանակի ստենտների դեպքում, եթե զուգահեռ իրականացվել է կատարակտի էքսպլանտացիա, ապա դեղորայքի կարիք ունեցող հիվանդների քանակը նվազել է: Այս համեմատությունը ևս վկայում է կատարակտի էքսպլանտացիային զուգահեռ ստենտի կամ ստենտների իմպլանտացման արդյունավետության մասին:

Դեղեր ստացողների խմբում ևս հաջողվել է հասնել ՏՆՍԷ-ի միջին թվաքանականի կայունության (աղ. 6): Այս խմբում հիվանդների տոկոսը, ում բուժմանը ավելացվել է դեղորայք, մեկ տարվա ընթացքում կազմում է 10,2 տոկոս: Փաստորեն եթե համեմատենք այս խմբում հավելյալ դեղորայք ստացած հիվանդների քանակը մեկ ստենտի իմպլանտացիայով հավելյալ դեղորայք նշանակված հիվանդների հետ (8,8%), ապա կարելի է ենթադրել, որ ստուգիչ խմբի դեպքում հավելյալ դեղորայք ստացած հիվանդների քանակը գերակշռում է ստենտով հիվանդների խմբին:

Հետաքրքիր է նաև նույն տարբերությունը համեմատել զուգահեռ կատարակտի էքստրակցիայով հիվանդների տվյալների հետ: Վերջինս կազմում է 8,1% մեկ ստենտի դեպքում և 5%՝ երկու ստենտների դեպքում: Ուստի կարելի է ենթադրել, որ զուգահեռ կատարակտի էքստրակցիան հնարավորություն է

Աղյուսակ 5

Երկու ստենտի իմպլանտացիայով և զուգահեռ կատարակտի էքստրակցիայով հիվանդների շրջանում ՏՆՍԷ-ի միջին թվաբանական ցուցանիշի և ստանդարտ շեղման բնութագիրը վիրահատությունից հետո տարբեր ժամանակահատվածներում

Ժամանակահատված	Միջին թվաբանական (mean)	Ստանդարտ շեղումը (Standard deviation±)
Նախավիրահատական	0,7317	0,08
6 ամիս հետո	0,7280	0,08
18 ամիս հետո	0,7275	0,08
30 ամիս հետո	0,7263	0,08
42 ամիս հետո	0,7269	0,08
54 ամիս հետո	0,7270	0,09

Աղյուսակ 6

Դեղորայքային բուժում ստացող հիվանդների շրջանում ՏՆՍԷ-ի միջին թվաբանական ցուցանիշի և ստանդարտ շեղման բնութագիրը վիրահատությունից հետո տարբեր ժամանակահատվածներում

Ժամանակահատված	Միջին թվաբանական (mean)	Ստանդարտ շեղում (Standart deviation±)
Նախավիրահատական	0,6156	0,15
6 ամիս	0,6156	0,15
18 ամիս	0,6156	0,15
30 ամիս	0,6138	0,15
42 ամիս	0,6205	0,15
54 ամիս	0,6131	0,15

տալիս առավելապես խուսափելու հավելյալ դեղորայք օգտագործելուց:

Կարելի է նկատել, որ ստանդարտ շեղումը բոլոր խմբերում նվազագույն է առավելապես կատարակտի էքստրակցիայի և ԱԽ շունտավորման զուգակցված լինելու դեպքում: Վերջինս նորից վկայում է կատարակտի էքսպլանտացիային համատեղ շունտավորման արդյունավետության մասին: Աղյուսակներից երևում է նաև, որ մեկ, երկու և երեք ստենտների իմպլանտացման դեպքում շեղումը համարյա նույնն է:

Եզրակացություն

Չետազոտության արդյունքների հիման վրա կարելի է եզրակացնել, որ իմպլանտացված ստենտների քանակը կապ չունի ՏՆՍԷ-ի հետագա պատկերի հետ, և արդյունավետ է նաև մեկ ստենտի իմպլանտացիան: Նաև նշենք, որ ՏՆՍԷ-ն առավելապես կայուն է պահպանվում կատարակտի վիրահատության և միկրոշունտավորման զուգակցման դեպքում: Միկրոստենտավորված հիվանդների բոլոր խմբերում ՏՆՍԷ-ի տվյալները լուրջ փոփոխության չեն ենթարկվել: Վերջինս կլինիկական մեծ նշանակություն ունի՝ հնարավորություն տալով վկայելու ստենտի երակարատև արդյունավետության մասին:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Distelhorst JS, Hughes GM. Open-angle glaucoma. Am Fam Physician. 2003; 67(9):1937-44.
2. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol. 2006; 90(3):262-7. E.
3. Randy Craven, L. Jay Katz, Jeffrey M. Wells, Jane Ellen Giamporcaro, iStent Study Group, Cataract surgery with trabecular micro-bypass stent implantation in patients with mild-to-moderate open-angle glaucoma and cataract: Two-year follow-up. J Cataract Refract Surg. 2012; 38(8): 1339-1345.
4. Samples JR, Singh K, Lin SC, et al. Laser trabeculoplasty for open-angle glaucoma: a report by the American academy of ophthalmology. Ophthalmology. 2011; 118(7):2296-2302.

РЕЗЮМЕ

ХАРАКТЕРИСТИКА ДИСКА ОПТИЧЕСКОГО НЕРВА У ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В РАЗЛИЧНЫЕ ГРУППЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ МИКРОШУНТИРОВАНИЯ УГЛА ПЕРВИЧНОЙ КАМЕРЫ

Папоян В.С.

ЕГМУ, кафедра глазных болезней

Ключевые слова: глаукома, iStent, внутриглазное давление, диск зрительного нерва.

После микрошунтирования угла первичной камеры при глаукоме показано, что количество имплантированных стентов не связано с последующей картиной экскавации диска зрительного нерва (ЭДЗН), и имплантация одного стента также эффективно. Отметим также, что ЭДЗН мак-

симально стабильно сохраняется в случае комбинирования операции катаракты и микрошунтирования. Данные ЭДЗН не перетерпели серьезного изменения во всех группах пациентов, прошедших микрошунтирование, что имеет большое клиническое значение, так как позволяет говорить о долгосрочной эффективности стентов.

RESUME

THE CHARACTERISTICS OF OPTIC NERVE DISC AMONG THE PATIENTS INCLUDED IN VARIOUS GROUPS FOR THE ASSESSMENT OF THE EFFICIENCY OF THE PRIMARY CHAMBER ANGLE MICRO-BYPASS

Papoyan V.S.

YSMU, department of eye diseases

Keywords: glaucoma, iStent, intraocular pressure, optic nerve head.

After the primary chamber angle micro-bypass it was shown that the quantity of implanted stents is not related to the further picture of cup to disc ratio (CTDR) and the implantation of one stent is as efficient. Also worth noting that CTDR is maximally

stable when cataract surgery is combined with micro-bypass. The CTDR data did not have significant variations across all the patient groups who had iStent. This has great clinical significance, as it allows talking about the long-term efficiency of the iStent.

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПШТЕЙНА-БАРР-ИНФЕКЦИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ И ИХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Казарян С.М.

Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва

Ключевые слова: Эпштейн-Барр инфекция, ВИЧ-инфекция, беременные женщины, новорожденные, антитела.

Значительную роль в перинатальной патологии человека играют вирусные инфекции (герпесвирусные инфекции, ВИЧ-инфекция), которые могут являться причинами развития акушерско-гинекологической патологии, перинатальной смертности, бесплодия.

Герпесвирусные инфекции относятся к представителям оппортунистических инфекций и распространены практически повсеместно среди разных возрастных групп населения, характеризуются многообразием как клинических проявлений, так и механизмов, путей и факторов передачи возбудителей. Их отличает выраженная способность к длительной персистенции возбудителей в организме, скрытому или латентному течению инфекции, внезапным обострениям на фоне иммунодефицитных состояний. Благодаря этим особенностям в ряде случаев о наличии герпесвирусных инфекций у женщин можно заподозрить лишь после обнаружения перинатальной патологии у новорожденных [6, 12, 13]. Высокую актуальность герпесвирусные инфекции, ВИЧ-инфекция сохраняют в связи с их широким распространением, разнообразными клиническими проявлениями, наличием осложнений, трудностями диагностики [2, 4, 5, 7, 8, 11].

У женщин с акушерско-гинекологической патологией, здоровых беременных и с патологией беременности (невынашивание беременности, привычные выкидыши, бесплодие) часто имеются признаки снижения показателей иммунитета с формированием временных иммунодефицитов [6]. Физиологический иммунодефицит беременных женщин усугубляется при ВИЧ-инфекции, что способствует развитию сопутствующих инфекционных заболеваний. Риск инфицирования новорожденного зависит от стадии болезни матери в период беременности, уровня вирусной нагрузки в период беременности и родов, химиопрофилактики матери [9, 10, 12].

Поскольку герпесвирусная инфекция в большинстве случаев (около 80%) протекает атипично или бессимптомно, то только выявление ее маркеров с помощью лабораторных методов диагностики у беременных и женщин с акушерско-гинекологической патологией позволяет в ранние сроки определять у них признаки первичной инфекции или ее реактивации и рекомендовать адекватную тактику лечебных и профилактических мероприятий [1, 3, 7, 13]. Среди всех герпесвирусов в отношении беременных и их новорожденных детей наименее изучен вирус Эпштейна-Барр. Сохраняется высокая актуальность связи герпесвирусной инфекции с ВИЧ-инфекцией как этиологический агент СПИД-ассоциированных заболеваний.

В связи с вышеизложенным **целью** настоящей работы явилось изучение клинико-эпидемиологических особенностей инфекции, вызываемой вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБИ) у ВИЧ-инфицированных беременных и их новорожденных детей.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие ВИЧ-инфицированные беременные (n=61) и дети (n=49), рожденные от ВИЧ-инфицированных женщин (Челябинск). Контрольную группу составили здоровые женщины фертильного возраста (n=63), здоровые беременные женщины (n=45), а также дети, рожденные от здоровых беременных (n=31). Как здоровые, так и беременные женщины были разбиты по возрастным группам: 15-19 лет, 20-24 года и старше 25 лет.

Следует отметить, что на момент наблюдения ни у одной из обследованных не отмечалось клинических проявлений Эпштейна-Барр-инфекции.

Женщин, поступающих для родоразрешения в Челябинскую городскую клиническую больницу № 8 обследовали комплексно. Анализировали эпидемиологический, социальный, акушерско-гинекологический анамнез, сведения о предъявляемых жалобах, течение беременности, данные физикального, акушерско-гинекологического обследования, а также результаты

Таблица 1

Частота обнаружения маркеров ВЭБ среди различных групп населения

Группы населения	Наличие IgM (%)	Наличие IgGEA (%)	Наличие IgGNA (в высоких титрах) (%)	Наличие IgGEA и IgGNA (в высоких титрах) (%)
Здоровые женщины фертильного возраста (n=63)	3,2 t=0,8; p>0,32	1,8 t=2,4; p<0,05	15,6 t=0,7; p>0,32	17,4 t=1,0; 0,32>p>0,05
Здоровые беременные (n=45)	4,4 t=0,5; p>0,32	2,2 t=2,3; p<0,05	4,8 t=1,3; 0,32>p>0,05	7,0 t=2,6; p<0,01
ВИЧ-инфицированные беременные (n=61)	6,5	13,1	11,5	24,6
Здоровые новорожденные (n=31)	0	3,2	9,7	12,9
Дети, рожденные от ВИЧ+ матерей (n=49)	2 t=1,0; 0,32>p>0,05	6,1 t=0,8; p>0,68	16,3 t=1,0; 0,68>p>0,05	22,4 t=1,3; 0,32>p>0,05

инструментальных и лабораторных исследований.

Лабораторная диагностика ВЭБИ проводилась на основе выявления в сыворотке крови антител классов IgG к раннему антигену EA, IgG к ядерному антигену NA и IgM к вирусу Эпштейна-Барр методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Новосибирск, Лаборатория эпидемиологии оппортунистических инфекций, заведующая - д. б. н., проф. Каражас Н. В.).

Клинический раздел работы выполнялся методом ретроспективного изучения 239 историй родов и амбулаторных карт беременных женщин, с установленным диагнозом ВИЧ-инфекция.

Статистическую обработку результатов исследований проводили стандартными методами параметрической статистики с использованием пакетов программ «Excel 2000». Достоверность различий между сравниваемыми группами определяли с помощью t-критерия Стьюдента, коэффициент корреляции рассчитывали по общепринятой методике (М. И. Петрухина, Н. В. Старостина, 2003).

Работа выполнена совместно с к.м.н. О.А. Орловой (Городская клиническая больница № 8, Челябинск) и д. б. н. Каражас Н. В. (ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва).

Результаты и обсуждение

Установлено, что маркеры острой инфекции, вызываемой ВЭБ, (IgM) в 1,5 раза чаще встречались в группе ВИЧ-инфицированных беременных женщин по сравнению со здоровыми беременными (6,5% против 4,4%) и в 2 раза чаще, чем в группе здоровых женщин

фертильного возраста (6,5% против 3,2%).

Маркеры реинфекции (IgGEA или IgGNA) также чаще (в 1,4 раза) выявлялись в группе ВИЧ-инфицированных беременных женщин, чем у здоровых женщин фертильного возраста (24,6% против 17,4%) и в 3,5 раза чаще, чем у здоровых беременных женщин (24,6% против 7,0%) (табл. 1).

Следовательно, у ВИЧ-инфицированных беременных женщин чаще, чем у здоровых женщин фертильного возраста и здоровых беременных определяются маркеры активной ВЭБ-инфекции, что может привести к увеличению количества детей с внутриутробным инфицированием ВЭБ.

При проведении анализа частоты внутриутробного инфицирования ВЭБ установлено, что маркеры ВЭБ – антитела класса IgM, встречались у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей в 2,0% случаев, в то время как среди детей, рожденных от здоровых матерей, данный показатель составил 0%.

Приведенные данные свидетельствуют о возможности трансплацентарной передачи материнских антител и необходимости проведения профилактических мероприятий, направленных на предупреждение вертикальной передачи ВЭБ в группе ВИЧ-инфицированных беременных женщин.

Проведено более детальное изучение группы здоровых и ВИЧ-инфицированных женщин. Исследование образцов сывороток крови здоровых беременных женщин на наличие маркеров ВЭБ показало, что у 10 из 45 лиц (22,2%) маркеры ВЭБ не были обнаружены.

В 4,4% случаях (у 2 лиц) выявлялись специфические антитела класса IgM, из них у одной женщины

отмечалось сочетание специфических антител – IgM и IgGNA, что свидетельствует о наличии у женщины реактивации инфекции, вызываемой ВЭБ.

У одной (2,2%) беременной женщины имелось сочетание антител IgG к раннему антигену (EA) и к ядерному антигену (NA), что свидетельствует о наличии у нее периода ранней реконвалесценции.

Всего наличие антител класса IgGNA, свидетельствующих о предыдущем инфицировании ВЭБ было выявлено у 73,3% женщин: из них в разведении 1:2000 – у 57,7% женщин и в высоких титрах (в разведении >1:2000) – у 15,6%.

Установлено, что специфические антитела класса IgM к ВЭБ выявлялись только у двух женщин старше 25 лет.

Антитела класса IgG к раннему антигену выявлялись только у одной женщины в возрасте 24 года. Антитела к ядерному антигену выявлялись у 100% женщин в возрасте 15-19 лет (у 83,3% в высоком титре), у 66,7% женщин в возрасте 20-24 года (все в низком титре), у 64,7% женщин в возрасте старше 25 лет (у 11,1% в высоком титре).

Таким образом, среди группы здоровых беременных женщин активная ВЭБ-инфекция чаще встречается у женщин старше 24 лет.

Анализ обнаружения маркеров ВЭБ у здоровых беременных в зависимости от количества беременностей показал, что антитела класса IgM выявлялись у 6,3% женщин с первой беременностью и у 11,1% женщин с третьей беременностью.

Антитела класса IgGЕА выявлялись только у женщин с третьей беременностью в 11,1%.

Антитела класса IgGNA обнаружены у 75% женщин с первой беременностью (у 31,3% в высоком титре), у 88,9% женщин – со второй беременностью (у 22,2% в высоком титре), у 88,9% женщин – с третьей беременностью (11,1% – все в низком титре) и у 45,5% женщин с четвертой и более беременностью (все в низком титре).

Таким образом, в группе здоровых беременных выявлено, что с каждой последующей беременностью увеличивается частота обнаружения маркеров активной ВЭБ-инфекции, что согласуется с тем, что в более старшей возрастной группе здоровых беременных чаще встречается активная ВЭБ-инфекция.

Следующим этапом исследования было обследование на наличие маркеров ВЭБ у ВИЧ-инфицированных беременных. Исследование образцов сывороток крови ВИЧ-инфицированных беременных женщин на

наличие маркеров ВЭБ показало, что только у 6 беременных (9,8%) из 61 маркеры ВЭБ не были обнаружены.

Маркеры острой стадии заболевания (антитела к IgM и IgGEA- к раннему антигену) были выявлены соответственно у 6,5% и 13,1% беременных с ВИЧ-инфекцией.

У 86,9% женщин имелись специфические антитела класса IgGNA, свидетельствующие о предыдущей инфицированности ВЭБ; среди них у 75,4% лиц обнаружены антитела в образцах сывороток крови в разведении до 1: 2000 и в разведении больше 1:2000– у 11,5% женщин. Высокие титры антител к IgGNA (более, чем 1:2000), возможно, свидетельствуют о реактивации ВЭБИ.

Среди ВИЧ-инфицированных беременных женщин были выявлены лица с сочетаниями маркеров ВЭБ-инфекции: в двух случаях (3,3%) наблюдали реактивацию инфекции, вызываемой ВЭБ (наличие специфических антител IgM и IgGEA, IgGNA); у 11,5% наблюдался период ранней реконвалесценции ВЭБ (наличие сочетания маркеров IgGEA и IgGNA). В двух случаях (3,3%) имела место первичная ВЭБ-инфекция (выявлен только анти- ВЭБ в виде IgM). Следует отметить, что клинических проявлений ВЭБ-инфекции у ВИЧ-инфицированных беременных женщин не было обнаружено.

Установлена зависимость инфицирования ВЭБ ВИЧ-инфицированных беременных от возможных путей передачи возбудителя инфекции.

Маркеры острой ВЭБ-инфекции обнаружили только у 11,8% беременных, употребляющих наркотические вещества внутривенно. Маркеры реинфекции ВЭБ почти в одинаковом проценте случаев выявлялись у женщин как при внутривенном употреблении наркотиков, так и при половом пути передачи возбудителя инфекции (26,4% и 22,2% соответственно). Эти данные свидетельствуют о значимости парентерального и полового путей передачи ВЭБ среди ВИЧ-инфицированных беременных.

Распределение маркеров ВЭБ в зависимости от возраста ВИЧ-инфицированных беременных женщин позволило установить, что наиболее часто специфические антитела класса IgM выявляли у молодых женщин в возрасте 15-19 лет (10%), затем в возрастной группе беременных 25 лет и старше (7,1%) и далее в группе беременных 20-24 года (5,4%).

Антитела IgG к раннему антигену (EA) в два раза чаще выявлялись в группе женщин 25 лет и старше

(21,4%) по сравнению с женщинами возрастных групп 15-19 лет и 20-24 года (10,0 и 10,8% соответственно).

Наибольшее количество лиц с антителами в высоких титрах к ядерному антигену выявлены в возрастной группе 20-24 года (10,8%), затем в возрастной группе 25 лет и старше (7,1%) и меньше всего в группе 15-19 лет (2,0%).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что у беременных ВИЧ-инфицированных женщин, в отличие от здоровых беременных, острая ВЭБ-инфекция наблюдается чаще в молодом возрасте (до 24 лет), а в более старшем возрасте наблюдается преимущественно реинфекция ВЭБ-инфекции.

Анализ зависимости обнаружения маркеров ВЭБ от стадии ВИЧ-инфекции показал, что антитела класса IgM к ВЭБ выявлены у 4 женщин, находившихся в латентной стадии ВИЧ-инфекции с генерализованной лимфаденопатией (III стадия). Следует отметить, что, возможно, увеличение лимфоузлов не было связано с прогрессированием ВИЧ-инфекции, а было результатом острой ВЭБ-инфекции, которая не была диагностирована.

Маркеры реинфекции – IgG EA и IgGNA, в высоких титрах в 3,5 раза чаще обнаруживались у ВИЧ-инфицированных беременных женщин в острой фазе ВИЧ-инфекции (IIA стадия), чем в латентной стадии течения заболевания, что свидетельствует о том, что различные неспецифические клинические проявления на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, возможно, могли быть вызваны ВЭБ, но также не были своевременно диагностированы.

Таким образом, нами установлено, что большинство ВИЧ-инфицированных беременных женщин (90,2%) имели маркеры ВЭБ без клинических проявлений ВЭБ-инфекции. Все женщины, имеющие острую ВЭБ-инфекцию были в молодом возрасте (до 24 лет), находились в латентной стадии течения ВИЧ-инфекции (III стадии) и имели преимущественно внутривенный путь передачи возбудителя инфекции.

На маркеры ВЭБ были обследованы также дети, рожденные как от здоровых, так и от ВИЧ-инфицированных матерей.

Обследование 31 ребенка, рожденных от здоровых матерей, показало, что у 22,6% детей никаких маркеров ВЭБ не выявлено. Среди них также не были обнаружены антитела класса IgM к ВЭБ, что свидетельствует об отсутствии внутриутробного инфицирования ВЭБ детей, рожденных от здоровых матерей. В сыворотке крови детей, рожденных от здоровых матерей,

антитела класса IgG EA выявлялись у 3,2% детей. Антитела класса IgGNA были обнаружены у 77,4% новорожденных детей, среди которых у 9,7% новорожденных – в высоких титрах.

Обследование детей (n=49), рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, на маркеры ВЭБ показало, что у одного ребенка (2%) выявлены антитела класса IgM, у 6,1% детей выявлены антитела класса IgG EA, у 61,8% новорожденных – антитела класса IgGNA, из них у 16,3% - в высоких титрах; у трех детей (6,1%) одновременно выявлялись специфические антитела классов IgG EA и IgGNA. В целом, число инфицированных ВЭБ детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, составило 69,9%.

Полученные результаты свидетельствуют о возможном внутриутробном инфицировании плода ВЭБ от ВИЧ-инфицированной матери (2%) – наличие антител к ВЭБ класса IgM.

Проведенный анализ частоты обнаружения антител к ВЭБ у новорожденных в зависимости от стадии течения ВИЧ-инфекции у матери показал, что антитела класса IgM к ВЭБ выявлены у ребенка, рожденного от матери, находящейся в латентной стадии ВИЧ-инфекции (III стадия) с генерализованной лимфаденопатией, что, возможно, свидетельствует об острой ВЭБ-инфекции у неё.

Анализ зависимости обнаружения антител к ВЭБ у новорожденных от количества беременностей у матери показал: антитела к раннему антигену ВЭБ (IgG EA) выявлялись у 4,8% новорожденных, родившихся от первой беременности; у 9,1% детей, родившихся от второй беременности и у 8,3% детей, родившихся от третьей беременности. Специфические антитела класса IgM выявились у одного ребенка (4,8%), рожденного от матери с первой беременностью. Таким образом, дети, рожденные от матерей с первой беременностью, чаще инфицируются ВЭБ внутриутробно, чем рожденные от женщин с последующей беременностью. Как было показано выше, острой ВЭБ чаще болеют ВИЧ-инфицированные беременные женщины в молодом возрасте и, соответственно, вероятность нахождения среди них матерей с первой беременностью более высока.

Таким образом, у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, частота выявления антител к ВЭБ составила 69,9%. Дети с внутриутробным инфицированием ВЭБ рождались от более ранней беременности и от матерей, которые находились в латентной стадии течения ВИЧ-инфекции.

Для изучения возможности вертикальной передачи ВЭБ от здоровой и ВИЧ-инфицированной матери к ребенку было исследовано 29 и 40, соответственно, пар сывороток, полученных от женщин во время родов и пуповинной крови их новорожденных детей.

Среди здоровых беременных наблюдалось, что у одной матери выявлялись антитела IgM, тогда как у ее ребенка обнаружены были только антитела класса IgGNA в низком титре.

У другой матери были обнаружены антитела к раннему антигену класса IgGEA, а у ее ребенка антитела к ВЭБ не определялись.

У пяти матерей (17,2%), имеющих антитела класса IgGNA в высоких титрах, дети имели антитела класса IgGNA также в высоких титрах в 20% случаев, в низких титрах – в 60%; а у 20% антитела IgGNA обнаружены не были.

У 18 матерей (62,1%) имелись антитела класса IgGNA в низких титрах. У их детей в 72,2% случаев антитела класса IgGNA были обнаружены в низких титрах, у 11,1% детей – в высоких титрах, в 16,7% случаев антитела класса IgGNA не определялись.

Эти данные свидетельствуют, возможно, о наличии трансплацентарной передачи антител класса IgGNA к ВЭБ от матери к ребенку – наличие вертикального пути передачи антител класса IgGNA к ВЭБ от матери к ребенку.

При изучении вертикального пути передачи ВЭБ от ВИЧ-инфицированной матери к ребенку выявлено, что у трех женщин определялись специфические антитела класса IgM к ВЭБ; у их новорожденных детей в 1 случае (33,3%) выявлены антитела IgM, в двух случаях (66,7%) – антитела класса IgGEA в низких титрах.

У трех матерей во время родов в крови обнаружены антитела к раннему антигену класса IgGEA; у новорожденных в пуповинной крови также обнаруживались антитела класса IgGEA.

У 34 матерей во время родов выявлены антитела класса IgGNA: у 29 матерей отмечался низкий титр IgGNA (менее 1:2000), а у 5 – высокий титр (1:2000 –

1:5000).

Среди детей, рожденных от матерей с низкими титрами антител IgGNA, у 65,5% также выявлены антитела в низком титре, у 6,9% - в высоком титре, а у 27,6% детей антитела класса IgGNA не были обнаружены.

У пяти матерей с высокими титрами антител IgGNA у 80% детей также отмечалось наличие антител класса IgGNA в высоком титре, у 20% антитела класса IgGNA не обнаруживались.

Таким образом, установлено, что внутриутробная передача ВЭБ чаще реализуется у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, чем от здоровых.

Выводы

Выявлено, что у ВИЧ-инфицированных беременных женщин чаще, чем у здоровых женщин фертильного возраста и здоровых беременных, определяются маркеры активной ВЭБ-инфекции, что может привести к увеличению количества детей с внутриутробным инфицированием ВЭБ.

В группе здоровых беременных женщин активная ВЭБ-инфекция встречается чаще у женщин старше 24 лет, с каждой последующей беременностью увеличивается частота обнаружения маркеров активной ВЭБ-инфекции.

Среди беременных ВИЧ-инфицированных женщин острая ВЭБ-инфекция наблюдается чаще в молодом возрасте (до 24 лет); в латентной стадии течения ВИЧ-инфекции (III стадии); с преимущественно парентеральным и половым пути передачи возбудителя инфекции; большинство ВИЧ-инфицированных беременных (90,2%) имели маркеры ВЭБ без клинических проявлений заболевания.

Полученные результаты свидетельствуют о возможном внутриутробном инфицировании плода ВЭБ от ВИЧ-инфицированной матери; установлено, что дети с внутриутробным инфицированием ВЭБ рождались от более ранней беременности и от матерей, которые находились в латентной стадии течения ВИЧ-инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асратян А.А., Казарян С.М., Марданлы С.Г. Простой герпес и цитомегаловирусная инфекция. Методическое пособие. Электрогорск, 2005, 48 с.
2. Асратян А.А., Каражас Н.В., Орлова О.А., Кожевникова Л.К., Казарян С.М., Даниленко Е.Д., Русакова Е.В. Проблема диагностики и профилактики оппортунистических и других вирусных инфекций у ВИЧ-инфицированных беременных и их новорожденных детей. Сб. статей научно-практической конференции: «Современные вопросы диагностики, лечения и профилактики кожных, венерических, ВИЧ/СПИДа и др. инфекций, передающихся половым путем». Харьков, 2006, с. 163-171
3. Бошьян Р.Е. Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр, эпидемиологические проявления и лабораторная диагностика: Автореф. дисс... канд. мед. наук. М., 2009, 25 с.
4. Гришина Ю.Ю., Мартынов Ю.В., Кухтевич Е.В. Значение полового пути в развитии эпидемии ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2013, т. 5, № 2, с. 122-126
5. Кадиева Ф.Г. Клинико-иммунологические особенности новорожденных с

- задержкой внутриутробного развития от матерей инфицированных вирусами группы герпес. Автореф. дисс... канд. мед. наук. Махачкала, 2007, 23с.
6. Казарян С.М. Клинико-морфологические параллели при невынашивании беременности в анамнезе у женщин с микст вирусной контаминацией эндомиетрия. Дисс... канд. мед. наук. М., 2003, 116 с.
 7. Каражас Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.Н. и др. Герпесвирусная инфекция. Методические рекомендации. М., 2007, 120 с.
 8. Онищенко Г.Г. ВИЧ-инфекция – проблема человечества. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2009, т. 1, № 1, с. 5-9
 9. Орлова О.А., Каражас Н.В., Русакова Е.В. Эпидемиологическая характеристика вирусных инфекций у ВИЧ-инфицированных беременных и их новорожденных детей. В кн.: "Актуальные вопросы эпидемиологии инфекционных болезней". М., 2006, Вып. 8, с. 372-378

10. Покровский В.В. Организационные основы проведения мероприятий по профилактике ВИЧ-инфекции среди общего населения и уязвимых контингентов. В кн.: ВИЧ-инфекция и СПИД. М., 2013, с. 429-456
11. Садовникова В.Н. Эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции у беременных женщин и рождённых ими детей. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2010, № 1, с. 8-13
12. Шелев М.В. Эпидемиологическая и иммунологическая характеристика инфекционной перинатальной патологии в Омской области. Автореф. дисс... канд. мед. наук, Омск, 2011, 22 с.
13. Шинкаренко Н.Н. Эпидемиологические особенности герпетической и цитомегаловирусной инфекций и совершенствование эпидемиологического надзора за ними. Автореф. дисс... канд. биол. наук. М., 2006, 24 с.

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՄԻԱՎ-ՈՎ ՎԱՐԱԿՎԱԾ ՀԴԻՆԵՐԻ ԵՎ ԻՐԵՆՑ ՆՈՐԱԾԻՆՆԵՐԻ ԷՊԻԴԵՄԻՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԵՎ ՀԱՄԱԾԱՐԱԿԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱՌԱՋՆԱՀԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ղալաբյան Ս.Ս.

ՌԴ ԱՆ Ն.Ֆ. Գամալեյի անվան Էպիդեմիոլոգիայի և մանրէաբանության գիտահետազոտական կենտրոն, Մոսկվա

Բանալի բառեր՝ Էպշտեյն-Բարր-վարակ, ՄԻԱՎ-վարակ, հղիներ, նորածիններ, հակամարմիններ:

Հետազոտության նպատակն էր ուսումնասիրել Էպշտեյն-Բարր վիրուսից (ԵԲՎ) առաջացած վարակի կլինիկական և համաճարակաբանական առանձնահատկությունները ՄԻԱՎ-ով վարակված հղիների և իրենց նորածինների շրջանում:

Որոշվել են ԵԲՎ դրոշմները ֆերտիլ տարիքի առողջ կանանց ու հղիների, ՄԻԱՎ-ով վարակված հղիների, առողջ հղիներից և ՄԻԱՎ-ով վարակվածներից ծնված երեխաների շրջանում: Դիտարկման պահին հետազոտվածներից ոչ մեկի դեպքում ԵԲՎ-ի վարակի կլինիկական դրսևորումներ չեն նշվել:

ԵԲՎ-ի վարակի լաբորատոր ախտորոշման համար արյան շիճուկում ԻՖԱ մեթոդով որոշվել են IgG դասի հակամարմինները EA վաղ հակածնի, IgG հակամարմինները՝ NA կորիզային հակածնի և IgM հակամարմինները՝ ԵԲՎ-ի հանդեպ:

Հայտնաբերվել է, որ ԵԲՎ հարուցված սուր վարակի դրոշմները (IgM) ՄԻԱՎ-ով վարակված հղի կանանց խմբում 1,5 անգամ ավելի հաճախորդ են եղել, քան առողջ հղիների (6,5 և 4,4% համապատասխանաբար), և 2 անգամ ավելի հաճախ (6,5 և 3,2% համապատասխանաբար), քան ֆերտիլ տարիքի առողջ կանանց դեպքում: Ներարգանդային ԵԲՎ

վարակման հաճախականության վերլուծությունից պարզվեց, որ ԵԲՎ-ի հանդեպ IgM հակամարմինները ՄԻԱՎ-ով վարակվածներից ծնված երեխաների շրջանում դրսևորվել են 4,0% դեպքերում, իսկ առողջ մայրերից ծնված երեխաների շրջանում չեն հայտնաբերվել: Առողջ հղի կանանց խմբում ակտիվ ԵԲՎ-ի վարակն առավել հաճախորդ է 24 տարեկանից մեծ կանանց շրջանում, ընդ որում, ամեն հաջորդ հղիության հետ աճում է ակտիվ ԵԲՎ-ի վարակի դրոշմներ հայտնաբերելու հաճախականությունը: ՄԻԱՎ-ով վարակված հղիների շրջանում սուր ԵԲՎ-ի վարակն առավել հաճախորդ է երիտասարդ հասակում (մինչև 24 տարեկան) և ՄԻԱՎ-վարակի գաղտնի փուլի ժամանակ (III փուլ): Պարզվել է, որ գերակշռում են ԵԲՎ – վարակի փոխանցման արտաընդերային և սեռական ուղիները: Կանանց 90,2%-ն ունեին ԵԲՎ դրոշմներ՝ առանց վարակի կլինիկական նշանների արտահայտման:

Եզրակացություն: Ստացված արդյունքները վկայում են ՄԻԱՎ-ով վարակված մորից պտղի ԵԲՎ ներարգանդային հնարավոր վարակման վերաբերյալ: Ներարգանդային ԵԲՎ վարակված երեխաները ծնվում էին ավելի վաղ հղիությունից, ինչպես նաև այն մայրերից, որոնք ՄԻԱՎ-վարակի գաղտնի փուլում էին: Ներկայացված տվյալները վկայում են ՄԻԱՎ-ով վարակված հղիների շրջանում ԵԲՎ ուղղահայաց փոխանցման կանխմանն ուղղված կանխարգելիչ միջոցառումների իրականացման անհրաժեշտության մասին:

SUMMARY

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL PECULIARITIES OF EPSTEIN-BARR INFECTION AMONG HIV INFECTED PREGNANT WOMEN AND THEIR NEWBORN CHILDREN

Kazaryan S.M.

Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology after N.F. Gamaleya of Ministry of Health, Russia, Moscow

Keywords: *Epstein-Barr infection, HIV infection, pregnant women, newborn children, antibodies.*

The aim of the research was to study the clinical and epidemiological peculiarities of the infections caused by Epstein-Barr virus among HIV positive pregnant women and their newborn children.

Epstein-Barr virus markers were tested among the population of women consisting of healthy women of fertile age, pregnant women, and HIV positive pregnant women, as well as among the newborn population – children born by healthy women and children born by HIV positive women. At follow-up none of the investigated individuals had clinical signs of Epstein-Barr virus infection.

Laboratory diagnostics of Epstein-Barr virus infection included detection of the following antibodies in blood serum: IgG class to early EA antigen, IgG to NA antigen and IgM to Epstein-Barr virus. 239 pregnancy journals and outpatient notes with verified HIV infection were analyzed.

It was revealed that the markers of acute infection caused by Epstein-Barr virus (IgM) were 1,5 times more often present in HIV positive pregnant women than in healthy women (6.5%

versus 4.4%) and in 2 times more often in women of fertile age (6.5% versus 3.2%). The analysis of the rate of intrauterine Epstein-Barr virus transmission showed that the markers of IgM antibodies to Epstein-Barr virus were revealed in children born by HIV positive mothers in 2% of cases, whereas in children born by healthy mothers in 0% of cases. In healthy pregnant women population Epstein-Barr virus infection is present more often among women over 24 years old. The reveal rate of the active Epstein-Barr virus markers increases with each subsequent pregnancy. In HIV positive pregnant women, the active Epstein-Barr virus is present more often in young women (below 24 years old) and in women in latent stage of HIV infection (stage III). The main parenteral and sexual ways of transition of Epstein-Barr virus were revealed. 90.2% of these women had Epstein-Barr virus markers without clinical signs of infection.

Conclusion: The obtained results are the evidence of the possibility of intrauterine infection of fetus from HIV positive mothers. The children, who received Epstein-Barr virus intra-uterinely, were born by young mothers and by mothers in latent stage of HIV infection. These data show the need for taking prophylactic measures to prevent the vertical transmission of Epstein-Barr virus in a population of HIV positive pregnant women.

УДК: 616-008

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА И ТОНЗИЛЛЭКТОМИИ НА ГОЛОС (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

*Свистушкин В.М., Старостина С.В., Аветисян Э.Е., Гордеев Л.С., Ордян А.Б.**Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Кафедра и клиника болезней уха, горла и носа*

Ключевые слова: акустический анализ голоса, фонетография, спектрография, голос, хронический тонзиллит, тонзиллэктомия.

Вокальный тракт включает в себя три системы: аэродинамическую или энергетическую (легкие), вибраторную (голосовые складки) и резонаторную (верхние и нижние резонаторы), которые анатомически располагаются, соответственно, выше и ниже уровня гортани (полость носа и околоносовые пазухи, глотка, полость рта, легкие, грудная клетка и т.д.). Они должны гармонично взаимодействовать с центральной нервной системой с целью формирования голоса и речи [12, 37]. Составляя часть резонаторного отдела голосового аппарата, небные миндалины оказывают влияние на голос и речь. Предполагается, что этот эффект обусловлен двумя причинами. Во-первых, небные миндалины влияют на качество резонанса в голосовом тракте путем объемного воздействия [19]. Во-вторых, небные миндалины могут влиять на носовой резонанс вместе с артикуляцией благодаря своим тканевым характеристикам [29].

Тонзиллэктомия (ТЭ) – одна из наиболее частых хирургических операций, выполняемых оториноларингологом, которая проводится при наличии декомпенсированного хронического тонзиллита (ХТ), а также из-за обструкции дыхательных путей, связанной с гипертрофией небных миндалин, асимметричной гипертрофией и новообразованиями миндалин [27]. Послеоперационные осложнения могут включать в себя кровотечение, болевой синдром, инфицирование раны и изменения голоса [22, 28]. В современной клинической практике известно до 80-и метатонзиллярных заболеваний [6]. Однако вопрос о влиянии хронических воспалительных процессов ЛОР-органов, ХТ и ТЭ на голосовую функцию в настоящее время не нашел своего окончательного решения [17, 22].

Целью работы является анализ отечественной и зарубежной литературы о влиянии хронического воспаления небных миндалин и последствий их удаления на акустические характеристики голоса.

Имеются данные о влиянии ТЭ на качество голоса,

так как после операции возможно развитие небно-глоточной недостаточности. Тонзиллэктомия вызывает также значительный болевой синдром в ближайшем послеоперационном периоде, в частности, при глотании и разговоре. Послеоперационная боль может привести к нарушению закрытия мягкого неба, а речевая функция, как известно, нормально осуществляется только при полном разобщении полостей рта и носа при фонации определенных звуков. Как правило, такие изменения преходящи и разрешаются в течение нескольких недель. Однако у ряда пациентов нарушения приобретают стойкий характер. Для их купирования порой приходится прибегать к голосовой терапии [22]. Наконец, многие исследователи считают, что ТЭ в долгосрочном периоде не оказывает статистически значимого воздействия на голос и речь у лиц неголосоречевых профессий, так как она не влияет напрямую на фонаторную функцию гортани и, таким образом, не должна оказывать влияние на частоту, с которой голосовые складки колеблются при фонации [17, 20]. Оценка голоса включает в себя акустическую оценку и аэродинамический анализ. Акустическое исследование основывается на субъективных и объективных данных [14, 36]. Акустические параметры объективно отражают качественные и количественные характеристики голоса. К самым распространенным параметрам в анализе аэродинамической системы относятся максимальное время фонации (ВМФ) и давление в подголосовом пространстве (ДПП) – subglottic pressure (SGP). ВМФ отвечает за наиболее длительное время произношения гласной после глубокого вдоха. ДПП является важным фактором, влияющим на формирование голоса [36]. К методам объективной оценки акустических характеристик голоса также относится оценка частотных характеристик формант. Акустические параметры голоса могут быть также представлены в виде спектрограмм. Спектрография позволяет разделить голос на компоненты (обертоны), которые графически изображают фонируемый звук [21]. Форманта относится к пикам гармонического спектра сложного звука, который происходит из типа резонанса источника. Из-за их резонансного происхождения, они имеют тенденцию к

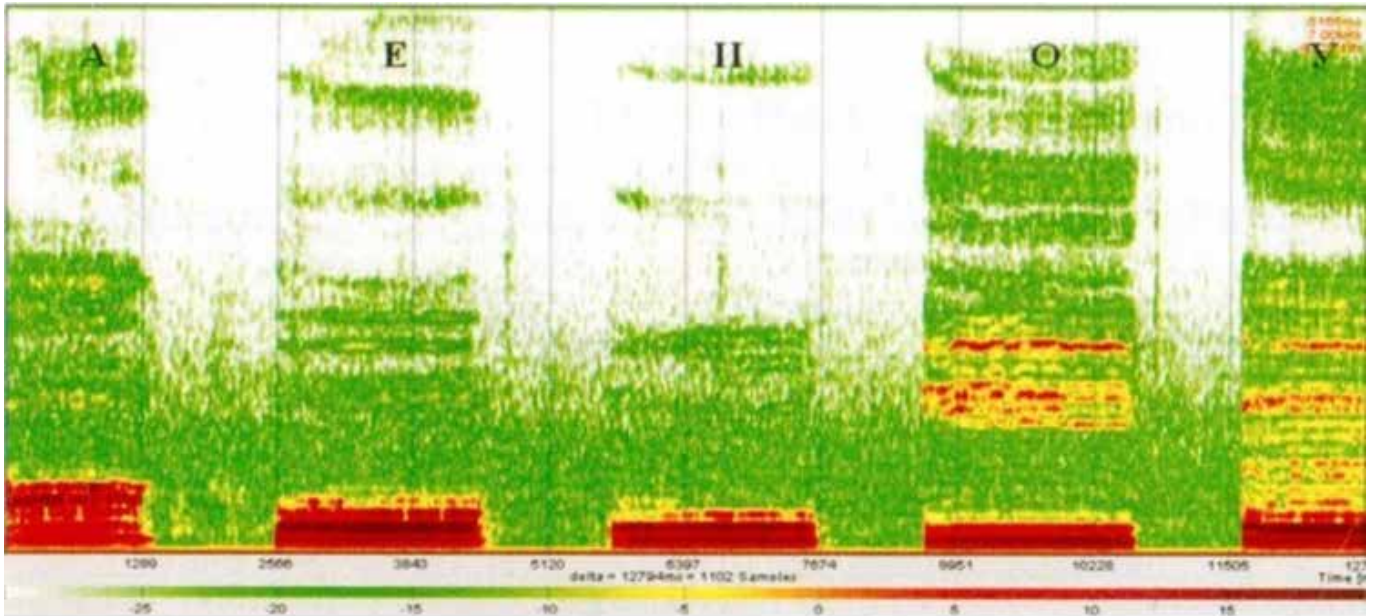


Рис. 1 Общий вид спектрограммы (по Шиленковой В. В., 2015) [14]

тому, чтобы оставаться постоянно одинаковыми, в то время как фундаментальная частота меняется [25]. Гласные звуки с высокой позицией языка, а именно «и» и «у», имеют низкую первую форманту (F1), гласные «э» и «а» – высокую F1. Ввиду того, что на спектрограмме интенсивность (сила) голоса записывается изменением цвета сигнала от темного к светлому, этот метод считается идеальным для изучения интенсивности каждого обертона голоса [14]. Спектрограммы используются для идентификации речи и визуализации формант. Они показывают зависимость частоты сигнала от времени. Каждому звуку соответствует определенная частотная область, в которой вследствие резонанса усиливается некоторое число гармоник тона, производимого голосовыми связками, то есть в спектре звука форманта является достаточно отчетливо выделяющейся областью усиленных частот.

Зарубежные коллеги исследовали 50 пациентов (32 девочки и женщины, 18 мальчиков и мужчин) в возрасте старше 5 лет. Всем была проведена двусторонняя ТЭ по поводу рецидивирующих ангин. Все пациенты с врожденными аномалиями носа и неба и в период мутации голоса были исключены из исследования. Пациентам предлагалось произнести гласные /a/, /i/, /u/; их голоса были записаны за день до операции, через неделю, через месяц после операции и проанализированы компьютерной программой Dr. Speech Software Version 4. В данном исследовании максимальное количество ТЭ проводилось в возрастной группе 5-11 лет, что составило 32% от общего числа

ТЭ; минимальное – в возрастной группе 19-25 лет, что составило 18% от общего числа ТЭ. Оценивались степень охриплости (Hoarse), жесткость голоса (Harsh) и придыхание (Breathy). По результатам обследования, в средних величинах результатов обследования до и после операции не было статистически значимой разницы ($p > 0,05$) [23].

Liu X. и соавторы в своем исследовании оценивали изменение аэродинамических параметров голоса после ТЭ с аденотомией или без нее. Определяли F0, NHR, Jitter, Shimmer, индекс турбулентности голоса (VTI). Послеоперационное ВМФ увеличилось, а постоперационное ДПП уменьшилось в сравнении с предоперационными. Продленное ВМФ означает увеличение способности длительного произношения, а уменьшенное ДПП – облегчение формирования голоса. Авторами был сделан вывод о том, что ТЭ с аденотомией или без нее играет позитивную роль в формировании голоса [19].

Saida H. и соавторы обследовали 20 пациентов до и после ТЭ. Измеряли расстояния между передними небными дужками и задними небными дужками. Расстояние между передними небными дужками через 2 недели после ТЭ и впоследствии имело тенденцию несколько суживаться. При проведении обследования на 4-ой послеоперационной неделе было определено, что дистанция между задними небными дужками расширилась. Какие-либо последовательные изменения в F0, F1 и F2 не были выявлены после операции. Несмотря на то, что существует тенденция к снижению F3,

ТЭ не привела к заметным акустическим изменениям в японских гласных [43]. Согласно полученным Heffernan С. В. и коллегами данным, ТЭ приводит к повышению первой форманты, однако не оказывает влияние на вторую и четвертую форманты [29].

Celebi S. и соавторы исследовали влияние двух различных методов ТЭ (традиционным «холодным» и высокоэнергетическими хирургическими методами) на голос. Оценивались значения F0, Jitter, Shimmer, NHR, а также значения первых четырех формант (F1, F2, F3, F4) для гласных звуков: /a/, /e/, /i/, /u/ и /o/. Межгрупповое сравнение было сделано между параметрами предоперационной и постоперационной частот формант: F1 для /a/ в группе ТЭ «холодным» методом и для /i/ в группе высокоэнергетическими хирургическими методами, F2 для /u/ в группе ТЭ высокоэнергетическими хирургическими методами и F3 для /u/ в группе ТЭ холодным ножом, как оказалось, уменьшились. Помимо этого, было обнаружено, что после операции F0 уменьшилась. Однако эти изменения были расценены как статистически незначимые и был сделан вывод о том, что разницы во влиянии на голос между ТЭ традиционным методом и ТЭ высокоэнергетическими хирургическими методами нет [20].

Kandoğan T. и соавторы оценивали значения F0 и первых трех формант за неделю до ТЭ и через 3 месяца после нее. В исследование были включены 20 пациентов (13 мужчин и 7 женщин) в возрасте 21-37 лет (в среднем 29). Всем была проведена ТЭ под местной анестезией по поводу рецидивирующих эпизодов ангины. ЧОТ (частота основного тона), форманты F1, F2, F3 показали статистически незначимое изменение у женщин после операции. У мужчин форманты F1 и F2 продемонстрировали статистически значимое изменение после ТЭ как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения результатов определяемых параметров. Вследствие этого было предложено информировать о возможных послеоперационных изменениях голоса людей голосоречевых профессий. По результатам опросника, ни один из пациентов не отметил каких-либо изменений в голосе после операции [32].

Ilk H. G. и соавторы выявили, что после ТЭ определенные параметры речи изменились. Эти изменения в основном затронули F3 (частота центра форманты) и B3 (диапазон частоты форманты) для гласного звука /o/ и небольшое уменьшение B1 и B2 для гласного звука /a/. NHR также немного уменьшился, что свидетельствовало о менее назализированных гласных звуках. Также было обнаружено, что шипящий глоточный

согласный звук /h/ стал хуже. Чем больше были миндалины, тем больше изменений наблюдалось в спектре речи. Авторы сделали вывод о том, что эти изменения голоса не могут быть проигнорированы людьми голосоречевых профессий [30].

В своем исследовании Lundeborg I. и соавторы оценивали частотную нестабильность голоса (Jitter), амплитудную нестабильность голоса (Shimmer), частоту основного тона (F0), индекс соотношения шумовой спектральной энергии к гармонической (NHR) и центральные частоты первых трех формант для длительных гласных звуков /u/, /a/, /i/ до и после операции. Проводилось сравнение между двумя группами пациентов, которым провели ТЭ традиционным методом и ТЭ высокоэнергетическими хирургическими методами. Не было найдено никаких различий между двумя методиками. Величины пертурбации после операции уменьшились, различия в частотах формант для /u/ и /i/ остались неизменными. Было сделано заключение о том, что после операции голос с перцептивной точки зрения нормализуется, но акустические различия остаются [32].

Atan D. и соавторы сравнили предоперационные объективные и субъективные параметры голоса с параметрами, полученными спустя 1 и 3 месяца после ТЭ. Для субъективной оценки голоса использовали опросник VHI-30, который включает в себя 30 вопросов о влиянии голоса на физические, эмоциональные, а также физиологические аспекты жизни. Этот опросник содержит по 10 вопросов в каждой из трех частей. Ответ на каждый вопрос оценивается по пятибалльной шкале (0-4). Общий результат может быть от 0 до 120. Более высокий результат означает субъективно более тяжелое нарушение голоса. Было обнаружено, что через месяц после операции голос стал хуже (более высокий результат), однако через 3 месяца после ТЭ значения сравнялись с предоперационными. Был сделан вывод о том, что ТЭ оказывает только краткосрочное негативное влияние на голос человека, а в долгосрочном периоде голос восстанавливается [17].

Naraghi M. и коллеги в своем исследовании использовали опросники PVHI и PVRQOL (Pediatric Voice-Related Quality of Life – педиатрический опросник определения качества жизни, связанного с голосом) для того, чтобы оценить качество жизни детей с нарушениями голоса, вызванными проблемами с небными миндалинами и аденоидами. PVHI – модифицированная версия взрослого опросника, состоит из 23-х вопросов в 3-х частях: функциональной, физической и

эмоциональной. Функциональная секция содержит 7 вопросов, физическая – 9 и эмоциональная – 7. Вопросы оцениваются так: 0 – никогда, 1 – почти никогда, 2 – иногда, 3 – почти всегда, 4 – всегда. Максимальный и минимальный результаты могут составить 92 и 0 соответственно. Более высокий результат показывает более серьезное нарушение голоса. Опросник PVRQOL содержит 10 вопросов и является модифицированной версией взрослого варианта. Вопросы оцениваются так: 1 – не проблема, 2 – немного, 3 – умеренно, 4 – много, 5 – проблема очень серьезна, 6 – не применимо. Результат оценивается по 100-балльной шкале. Чем результат ближе к 100, тем качество жизни лучше. Находки этого исследования продемонстрировали значительное улучшение показателей PVHI и PVRQOL после операции, из чего был сделан вывод о том, что аденотонзиллэктомия оказывает благоприятное влияние на детский голос [40].

Celebi S. и группа исследователей сравнили влияние двух методик ТЭ (термической и традиционной инструментальной) на голос человека, используя шкалу GRBAS для оценки субъективных параметров голоса: степени охриплости (G – grade), количества шума в произнесенном звуке и степени грубости (R – roughness), степени «придыхания» в связи с нерегулярными колебаниями фундаментальной частоты (B – breathiness), фракции немодулируемого турбулентного шума в произнесенном звуке (A – asthenicity), общей слабости голоса и «затрудненного качества» (скованности голоса, общего мышечного напряжения) (S – strain). Параметры, составляющие шкалу GRBAS, были оценены коллегией из четырех слушателей по четырехбалльной шкале (0 – норма, 1 – легкое нарушение голоса, 2 – умеренное, 3 – тяжелое). С целью сведения к минимуму колебаний между экспертами, для каждой оценки требовалось согласие, как минимум, трех членов коллегии для финального результата. Базируясь на данном анализе, авторы не смогли обнаружить ни разницы между двумя методиками ТЭ, ни послеоперационного изменения голоса [20].

К субъективному акустическому анализу относятся использование опросников Voice Handicap Index (VHI), Voice-Related Quality Of Life (VRQOL) и различных их модификаций, а также оценка субъективных свойств голоса по шкале GRBAS [14, 32]. Существует несколько разновидностей опросника VHI: VHI-10, VHI-30, а также PVHI (Pediatric Voice Handicap Index), использующийся в детской популяции. При этом, как сообщил в своей статье Ceballos, использовать опросник VHI-10

в исследованиях на популяции не рекомендуется, так как он малопригоден. В своей статье Ceballos оценил 476 учителей начальных и старших школ, работающих в муниципальных общественных школах в Сальвадоре и Бахии при помощи опросника VHI-10. Этот опросник показал низкий уровень чувствительности [19].

VHI является опросником, который включает в себя 30 вопросов (по 10 в каждой из трех частей) о влиянии голоса на физические, эмоциональные, а также функциональные аспекты голосообразования и жизни в целом; он используется для субъективного анализа голоса (рис. 2). Ответ на каждый вопрос оценивается по пятибалльной шкале (0-4). Общий результат может находиться в пределах от 0 до 120. Более высокий результат означает субъективно более тяжелое нарушение голоса.

Небно-глоточная недостаточность

В литературе есть данные, что после проведенной ТЭ приблизительно в 80% случаев как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде возникают явления гипотонии мягкого неба в той или иной степени, что может привести к изменениям акустических параметров голоса [10, 12, 27, 33]. Мягкое небо путем сокращения отдельных групп мышц может натягиваться, расширяться, подниматься и отделять носоглотку от ротоглотки. Когда мягкое небо опущено, то выдыхаемая струя воздуха проходит через полость носа; так образуются носовые звуки [м], [н]. При поднимании мягкого неба, оно прижимается к задней стенке глотки и образует небно-глоточный затвор, то есть закрывает проход в нос; тогда выдыхаемая струя воздуха идет только через рот и образует ротовые звуки (все, кроме [м], [н]) [7, 8].

Романова Ж. Г. отмечает исключительную важность деликатного выполнения ТЭ: в основной группе под наблюдением находилось 20 пациентов, которым в послеоперационном периоде проводилась комплексная терапия стимуляторами нервно-мышечной проводимости («Нейромидин») и препаратами для лечения храпа, повышающими тонус мышц глотки и мягкого неба («Слипекс»). Возраст больных был 17-45 лет, (6 мужчин, 14 женщин). Из них к лицам голосоречевых профессий можно было отнести 19 человек (педагоги, продавцы и др.). Контрольная группа больных составляла 20 человек и практически не отличалась от основной ни по возрастному, ни по половому составу. Всем пациентам была выполнена ТЭ по стандартной методике. Послеоперационных осложнений в виде

Индекс нарушения голоса (VHI)

ФИО: _____ Дата: _____

Эти утверждения помогут Вам описать свой голос и его влияние на свою жизнь. Обведите кружком ответы, указывающие на то, как часто с Вами случается такое.

0-никогда 1-почти никогда 2-иногда 3-почти всегда 4-всегда

Часть I - F

Людам сложно услышать меня из-за моего голоса	0	1	2	3	4
Людам сложно понять меня в шумной комнате	0	1	2	3	4
Моей семье трудно услышать меня, когда я зову их через всю квартиру	0	1	2	3	4
Я использую телефон реже, чем хотел бы	0	1	2	3	4
Я стараюсь избегать скопления людей из-за моего голоса	0	1	2	3	4
Из-за моего голоса я реже разговариваю с друзьями, соседями, или родственниками	0	1	2	3	4
Люди просят меня повторить то, что я сказал, когда мы разговариваем, стоя напротив друг друга	0	1	2	3	4
Мои проблемы с голосом ограничивают мою личную и общественную жизнь	0	1	2	3	4
Я чувствую себя выпадающим из беседы из-за моего голоса	0	1	2	3	4
Из-за моих проблем с голосом я теряю заработок	0	1	2	3	4

Результат: _____

Часть II-P

Мне не хватает воздуха, когда я разговариваю	0	1	2	3	4
Звучание моего голоса меняется в течение дня	0	1	2	3	4
Люди спрашивают меня: "Что случилось с твоим голосом?"	0	1	2	3	4
Мой голос звучит скрипуче и сухо	0	1	2	3	4
Мне кажется, что я должен напрячься для создания голоса	0	1	2	3	4
Ясность моего голоса непредсказуема	0	1	2	3	4
Я стараюсь изменить мой голос, чтобы звучать по-другому	0	1	2	3	4
Мне приходится совершать огромные усилия, чтобы заговорить	0	1	2	3	4
Мой голос становится хуже к вечеру	0	1	2	3	4
Мой голос "иссыкает" в середине разговора	0	1	2	3	4

Результат: _____

Часть III-E

Из-за моего голоса, я напряжен, когда разговариваю с другими	0	1	2	3	4
Люди раздражаются из-за моего голоса	0	1	2	3	4
Я думаю, что другие люди не понимают мою проблему с голосом	0	1	2	3	4
Моя проблема с голосом расстраивает меня	0	1	2	3	4
Из-за моей проблемы с голосом, я менее общителен	0	1	2	3	4
Из-за голоса я считаю себя скованным	0	1	2	3	4
Я раздражаюсь, когда меня просят повторить мои слова	0	1	2	3	4
Я смущаюсь, когда меня просят повторить мои слова	0	1	2	3	4
Из-за голоса я чувствую себя некомпетентным	0	1	2	3	4
Я стыжусь своей проблемы с голосом	0	1	2	3	4

Результат: _____

Общий результат: _____

Рис. 2 Опросник VHI [31]

кровотечения не отмечалось. В раннем послеоперационном периоде (на 2-3 сутки) у 15-и больных основной и 17-и – контрольной групп отмечался отек мягкого неба, который клинически проявлялся выраженной гнусавостью, отсутствием разборчивости речи. У 2-х пациентов основной группы и 3-х – контрольной отмечался заброс жидкой пищи через нос. В результате проведенной реабилитации, через 2 недели, в основной группе подвижность мягкого неба восстановилась у всех пациентов, полностью был восстановлен голос, отсутствовал оттенок гнусавости. При осмотре мягкое небо было активно, что позволило автору с уверенностью говорить о полной профессиональной и социальной реабилитации пациентов. В контрольной группе у 1-го пациента отмечался заброс жидкой пищи через нос, у 11-и голос сохранял оттенок гнусавости. При осмотре мягкое небо у 13-и человек было недостаточно подвижно. Всем пациентам второй контрольной группы было назначено дополнительное лечение: массаж мягкого неба, логопедические упражнения для улучшения подвижности мягкого неба, а также дарсонвализация на мягкое небо № 5-7. Автор делает вывод о том, что после ТЭ с целью предупреждения возникновения рубцовой гипотонии мягкого неба целесообразно проводить комплексную терапию стимуляторами нервно-мышечной проводимости («Нейромидин») и препаратами для лечения храпа путем повышения тонуса мышц глотки и мягкого неба («Слипекс»), а также логопедические упражнения для улучшения подвижности мягкого неба и физиотерапевтические процедуры (дарсонвализация на мягкое небо № 5-7) [10]. Lin P. и соавторы приводят данные о том, что у 15-и пациентов через 4-5 недель после ТЭ ввиду расширения вокального тракта определялось увеличение частоты четвертой форманты для всех гласных [35].

Гипертрофированные небные миндалины могут стать настолько крупными, что могут привести к механическому нарушению функции небно-глоточного клапана путем ограничения движения в медиальную сторону латеральных стенок глотки, предотвращая тем самым нормальное функционирование небной занавески во время разговора [24, 36-39]. Согласно исследованиям Kummer A. W. и коллег, гипертрофированные миндалины приводят к изменениям акустических характеристик голоса по смешанному механизму: гиперназальности и амфорическому резонансу. После ТЭ акустические параметры голоса нормализуются [34].

В редких случаях, однако, рубцевание небно-гло-

точной дужки после операции может нарушить подвижность латеральной стенки глотки. Это является тревожным для пациентов, которые имеют предрасположенность к формированию келоидных рубцов, которые являются скоплением избыточной рубцовой ткани в процессе заживления. Помимо этого, ТЭ может привести к значительной боли в течение 7-10 дней, в частности при глотании и разговоре. Послеоперационная боль может привести к избеганию небно-глоточного закрытия. Как правило, это является временным и разрешается в течение нескольких недель. У некоторых пациентов это может стать привычкой, поэтому им придется прибегнуть к краткосрочной голосовой терапии [40].

Транзиторная гиперназальность после ТЭ не является редкостью, она возникает из-за послеоперационного отека и/или болевого синдрома. Если гиперназальность сохраняется в длительном послеоперационном сроке, то это, вероятнее всего, обусловлено рубцовыми изменениями мягкого неба [26]. Zalgofski O. и соавторы оценили влияние анатомического состояния глотки на степень и продолжительность временной гиперназальности после ТЭ. В этом исследовании пациенты были разделены на 4 группы: 1 – маленькие миндалины, высокое положение мягкого неба; 4 – крупные миндалины, низкое положение мягкого неба; 2 – и 3 – промежуточные группы – средний размер миндалин и среднее положение мягкого неба. Измеряемые величины включали в себя диаметр запотевания на стекле, помещенном под носом пациента во время произнесения назальных звуков до и после операции, расстояние от кончика язычка до задней стенки глотки, активность послеоперационного заживления раны, а также степень и продолжительность гиперназальности. Средняя величина гиперназальности после ТЭ оказалась самой высокой в группе 4 и самой низкой в группе 2. До ТЭ среднее значение диаметра запотевания зеркала было самым высоким в группе 2 и самым низким в группе 4. После ТЭ среднее значение диаметра запотевания было самым высоким в группе 4 и самым низким в группе 3. В целом, среднее значение диаметра запотевания оказалось значительно больше после ТЭ в сравнении с величиной до операции. Степень временной гиперназальности после ТЭ различалась среди групп пациентов, набранных на основании положения их мягкого неба относительно основания языка и размера миндалин. Ее величина оказалась самой большой у пациентов с крупными небными миндалинами и высоким положением мягкого неба и самой

маленькой у пациентов с маленькими миндалинами и низким положением мягкого неба [50].

В другом исследовании были получены следующие данные: до ТЭ открытость небно-глоточного пути, обозначенная как диаметр запотевания на стекле, расположенном под носом пациента во время произнесения им назальных предложений, являлась самой низкой у пациентов с низким положением мягкого неба и крупными миндалинами. У этих пациентов открытость небно-глоточного пути больше всего увеличилась после ТЭ, что привело к наибольшей послеоперационной временной гиперназальности [42]. Проведение ТЭ и аденотомии через 2 месяца после любой операции по поводу небно-глоточной недостаточности приводит к адекватному заживлению мягких тканей в пределах миндаликовой ниши и носоглотки, а также оставляет достаточное время для послеоперационного формирования и созревания рубцовой ткани [43]. При наличии выраженной гипертрофии небных миндалин, которая приводит к нарушению подвижности мягкого неба, ряд авторов советуют после ТЭ провести пластику мягкого неба [18].

Вычислительное моделирование влияния тонзиллэктомии на голос

Švančaga P. и коллеги в своем исследовании создали трехмерную математическую модель для численного моделирования виброакустических свойств человеческого голоса после ТЭ для чешских гласных звуков /a:/ и /i:/. Частоты формант, извлеченные из подсчитанных спектров автокорреляционной функции соответствовали экспериментальным данным, найденным в литературе. Результаты показывают, что ТЭ приводит к смещению F3 (ниже ≈ 180 Гц) и F4 (ниже ≈ 120 Гц) форманты вплоть до нижних частот для гласного /a:/ и аналогично для F2, F4 и F5 формант для гласного /i:/. Аналогичные эффекты и результаты можно найти в экспериментальных исследованиях в литературе. Изменения форманты зависят от размера дополнительных акустических пространств, которые возникают после ТЭ. Для сравнения формант использовали компьютерную программу Multi-Dimensional Voice Program (MDVP Advanced, KAY Elemetrics Corp). Различия в результатах субъективной оценки голоса до и после ТЭ были минимальные. Амплитуда смещения частоты зависит практически линейно от объема акустических пространств, которые появляются после ТЭ. Статистический анализ экспериментальных результатов позиций частот формант перед операцией и

через месяц после операции доказал, что изменения были статистически значимыми для третьей форманты у гласных звуков /a:/, /e:/ и /o:/. Наибольшее уменьшение было обнаружено для гласного звука /o:/ [47].

Subramaniam V. и коллеги обследовали 20 пациентов в возрасте 5-26 лет с ХТ в сочетании с аденоидитом или без него. Тонзиллэктомия и аденотомия была проведена под общей анестезией традиционным методом. Учитывались такие акустические параметры, как ЧОТ, Jitter, Shimmer, индекс соотношения шума к гармонии, назальность за 1 день до операции и через 4 недели после нее. Согласно полученным данным, ТЭ привела к устранению гипо-гиперназальности, уменьшению показателя shimmer; по остальным показателям статистически значимых изменений не было выявлено [48].

В России еще в 1930-х годах Эйгес С. Н. и Штейнман К. Б. относили заболевания гортани к метатонзиллярным заболеваниям вследствие острого или обострившегося хронического воспаления миндалин [15, 16]. В методических рекомендациях Минздрава РСФСР (1984) Шамшевой Т. Е. указано, что при компенсированной форме ХТ в 20-25% случаев наблюдается быстрая утомляемость и гипотонус голосовых складок, а в 8% случаев также и органические изменения структур гортани (ограниченная отслойка края слизистой оболочки голосовых складок по типу маргинальных ларингитов). По данным того же автора, при декомпенсированной форме ХТ в 65% случаев наблюдаются функциональные изменения голосовых складок, а в 20-24% случаев – органические изменения (отечность слизистой по краю голосовых складок, узелки, монохордиты). Причинами функциональных расстройств голоса при ХТ отмечаются нарушения нервно-рефлекторных механизмов, изменения объема ротоглоточного резонатора, изменения местной и общей иммунологической реактивности организма [13].

Максимов И. отмечает, что боли, возникающие при тонзиллофарингитах, не позволяют сложному двигательному акту, осуществляемому глоткой, совершаться полноценно и в динамике. Кроме того, воспалительный процесс в области слизистой оболочки нарушает нормальное функционирование рецепторных элементов n. trigeminus (V), n. glossopharyngeus (IX), n. vagus (X), вследствие чего возникают изменения как в тембре, так и в нормальном режиме вибрации голосовых складок [8]. По данным Ивановой О. Э., у студентов первого курса музыкального колледжа, страдавших ХТ, патология гортани диагностирована у 92,5%. При

этом у 74% выявлен гипотонус голосовых складок, у 18,5% воспалительные явления в гортани и трахее. Состояние гортани стабилизировалось на фоне лечения ХТ, в том числе после ТЭ при декомпенсированной форме [5].

Отечественные авторы приводят данные о том, что удаление миндалин у профессионалов голоса со стажем работы более пяти лет имеет значительный риск изменения тембра голоса. Они объясняют это, во-первых, тем, что после операции меняется форма глотки (особенно при больших размерах миндалин), что может приводить к изменению акустических характеристик голоса (его силы, обертонового состава, формантной насыщенности). Во-вторых, рубцовые изменения, возникающие в глотке после операции, меняют эластичность ее стенок. У пациентов со стажем вокальной работы менее пяти лет ТЭ можно выполнить с минимальным риском ввиду неокончательной постановки и сформированности профессионального голоса [9].

В исследовании Рудина Л. Б. из 200 пациентов с ХТ 168 имели те или иные изменения в гортани, что составляет 84%. Из них у 71 пациента (42,3%) выявлен гипотонус голосовых складок, у 2 (1,2%) – гипертонус голосовых складок, у 10 (6%) – нарушения вибраторного цикла на фоне нормотонуса, у 32 (19%) – сочетание гипотонуса голосовых складок с их органическими изменениями, у 53 (31,5%) – органические изменения голосовых складок [11].

Имеются отдельные исследования о влиянии простой формы ХТ на голос и речь. По данным Анготоевой И. Б. и Рудина Л. Б., результаты акустического анализа голоса показали, что после курса промывания лакун миндалин наблюдается статистически значимое улучшение большинства объективных акустических

показателей голоса, а именно: уменьшение коэффициента пертурбации частоты основного тона (jitter) от средних значений 1,03% до консервативного лечения ХТ до средних значений 0,6% после курса промываний лакун миндалин ($p < 0,05$), расширение тонового диапазона в сторону увеличения высоких частот (с 224,05 Гц до 287,83 Гц) ($p < 0,05$), расширение динамического диапазона (с 35,4 dB до 54,6 dB) ($p < 0,05$). Индекс дисфонии (DSI) у большинства пациентов до консервативного лечения имел отрицательные значения и в среднем составлял 0,5; в периоде после консервативного лечения индекс дисфонии становился положительным и в среднем составлял 2,5 ($p < 0,05$) [11]. Пациенты с простой формой ХТ и токсико-аллергической формой I степени вне обострения, принятые на обучение в вокальные учебные заведения, должны находиться на диспансерном наблюдении у оториноларинголога и фониатра: им показано проведение профилактических мероприятий и курсов консервативного лечения [4].

Выводы:

Систематический анализ отечественной и зарубежной литературы показывает, что однозначного мнения на счет влияния хронического воспаления небных миндалин и их удаления на голос нет. Учитывая результаты исследований отечественных и зарубежных авторов по данной проблеме с учетом современных компьютерных программ акустического анализа голоса, видеоларингостробоскопии и эндоскопии полости носа и носоглотки, данные анкетирования пациентов, можно сделать вывод, что перспектива комплексной и всесторонней оценки голоса пациентов до и после проведенного лечения остается предметом дальнейших научных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анготоева И.Б., Рудин Л.Б. Влияние хронического тонзиллита на качество голоса. Голос и речь, №1(6) 2012, с. 36-41
2. Быкова В.П. Структурные основы мукозального иммунитета верхних дыхательных путей // Рос. риол., 1999, №1, с. 5-8
3. Василенко Ю.С. Голос. Фоноатрические аспекты. М.: Инфополиграф, 2013, 390 с.
4. Джафех Б.У., Старк Э.К. Секреты оториноларингологии / пер. с англ. Б.В. Шеврыгин. СПб: Невский диалект, 2001, 624 с.
5. Иванова О.Э. Значение своевременной терапии заболеваний верхних дыхательных путей в профилактике голосовых расстройств у студентов республиканского музыкального колледжа // Голос: междисциплинарные проблемы. Теория и практика: сб. тр./Российская общественная академия голоса. М.: Граница, 2009, с. 80-86
6. Карпова Е.П., Тулунов Д.А., Вагина Е.Е. Возможности профилактики и лечения лимфаденозиллярной патологии // РМЖ, 2014, №25, с. 1842
7. Лойт А.А. Хирургическая анатомия головы и шеи /А.А. Лойт, А.В. Каюков, СПб:2002, 224 с
8. Максимов И. Фоноатрия / пер. с болг. М.: Медицина, 1987, 288 с.
9. Романенко С.Г., Павлихин О.Г. Лечебная тактика при хроническом тонзиллите у вокалистов. Вестник оториноларингологии, 2, 2010, с. 60-62
10. Романова Ж.Г. Комплексное лечение постоперационной гипотонии мягкого неба/ Медицинский журнал, 2008, N 2, Минск, с. 113-114
11. Рудин Л.Б. Влияние хронического воспалительного процесса в небных миндалинах (хронического тонзиллита) на функциональное состояние голосовых складок и его значение для возникновения дисфоний. Мультидисциплинарный научно-практический журнал «Голос и речь», №1(6) 2012, с. 40-50
12. Рудин Л.Б. Влияние хронического тонзиллита на функциональное состояние голосовых складок и его значение для возникновения дисфоний. II Конгресс Рос. общественной академии голоса «Голос: междисциплинарные проблемы. Теория и практика»: Сб. науч. тр., М.: Граница, 2009, с. 124-127
13. Шамшева Т.Е. Лечение хронического тонзиллита и заболеваний носовой полости в фоноатрической практике. Министерство здравоохранения РСФСР, Методические рекомендации, Ленинград, 1984. 20 с.
14. Шиленкова В.В. Акустический анализ голоса. Монография, Ярославль, Аверс Плюс, 2015, 176 с.
15. Штейман К.Б. О значении миндалин и происхождении различных заболеваний // Вестник хирургии, 1930
16. Эйрес С.Н. К вопросу о регенерации лимфаденоидной ткани миндалин после тонзилэктомии: сборник, посвященный 35-летию научной деятельности проф. В.И. Воячека, 1936
17. Atan D., Apaydin E., Özcan K. at M. et al. Does Tonsillectomy Affect Voice in Early or Late Postoperative Periods in Adults, J.Voice, 2016 Feb 1, pii: S0892-1997(15)00280-5. doi: 10.1016/j.jvoice.2015.11.023
18. Brosch S., Haase S. Open Nasal Speech and Velopharyngeal Insufficiency in Adenoidectomy and Tonsillectomy, Laryngol. Rhinol. Otol., 2007, 86: 666-676
19. Ceballos A.G.C., Carvalho F.M., de Araújo T.M., Farias Borges dos Reis E. J. Diagnostic Validity of Voice Handicap Index-10 (VHI-10) Compared With Perceptive-Auditory and Acoustic Speech Pathology Evaluations of the Voice, Journal of Voice, V. 24, No. 6, pp. 715-718
20. Celebi S., Yelken K., Celik O., Taskin U., Topak M. Thermal welding vs. cold knife tonsillectomy: a comparison of voice and speech. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2011 Jan;75(1):114-7. doi: 10.1016/j.jporl.2010.10.020. Epub 2010 Nov 11
21. Chitkara P., Yeh M., Forbis C. Background on Formants. Available from: URL: <http://cnx.org/content/m11733/latest/>
22. Chuma A.V., Cacace A.T., Rosen R. et al. Effects of tonsillectomy and/or adenoidectomy on vocal function: laryngeal, supralaryngeal and perceptual characteristics. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 47, 1999, 1-9
23. Devakanta N., Biram T., Lungleng N. Effects of Tonsillectomy on Voice Assessment. Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences, 2015, V. 4, Issue 102, December 21; Page: 16769-16771, DOI: 10.14260/jemds/2015/2513
24. Dworkin J.P., Marunick M.T., Krouse J.H. Velopharyngeal dysfunction: speech characteristics, variable etiologies, evaluation techniques, and differential treatments. Lang Speech Hear Serv Sch, 2004;35(4):333-52, Grade B
25. Forming the Vowel Sounds, Vocal Formants. Available from: URL: <http://hyperphysics.phyatr.gsu.edu/Hbase/music/vowel.html>
26. Gibb A.G., Stewart I.A. Hypernasality following tonsil dissection- hysterical aetiology. J. Laryngol. Otol., 89 (7) (1975) 779-781
27. Haapanen M.L., Ignatius J., Rihkanen H., Ertama L. Velopharyngeal insufficiency following palatine tonsillectomy. Eur. Arch. Otorhinolaryngol., 1994;251(3):186-9
28. Han D., Xu W., Hu R. et al. Voice function following Han's uvulopalatopharyngoplasty, J.LaryngolOtol., 2012;126:47-51
29. Heffernan C.B., Rafferty M.A. Effect of tonsillectomy on the adult voice. J. Voice, 2011 Jul;25(4):e207-10. doi: 10.1016/j.jvoice.2010.05.006
30. Ilk H.G., Eroglu O., Satar B., Özkaptan Y. Effects of Tonsillectomy on Speech Spectrum. Journal of Voice, V. 16, 2002, No. 4, pp. 580-586
31. Jacobson B.H., Johnson A. et al. American Journal of Speech-Language Pathology, August 1997, V. 6, 66-70. doi: 10.1044/1058-0360.0603.66
32. Kandoğan T. MD., Özür M.Z. MD. Effects of Tonsillectomy on Acoustic Parameters, KBB-Forum 2006;5(4), Available from: URL: www.KBB-Forum.net
33. Khami M., Tan S., Glucksman J.T., Husein M. Incidence and Risk Factors of Velopharyngeal Insufficiency Postadenotonsillectomy. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015 Dec;153(6):1051-5. doi: 10.1177/0194599815596494
34. Kummer A.W., Billmire D.A., Myer C.M. 3rd. Hypertrophic tonsils: the effect on resonance and velopharyngeal closure, Plast. Reconstr. Surg., 91 (4) (1993) 608-611
35. Lin P., Gould W.J., Fukazawa T. et al. Acoustic analysis of voice in tonsillectomy, J. Voice, 1989; 3:81-86
36. Liu X., Zheng Y., Yang J., Zou H. The Impact of Tonsillectomy With or Without Adenoidectomy on Voice: Acoustic and Aerodynamic Assessments, Journal of Voice, 2015, V. 29 № 3, pp. 346-348
37. Lundeborg I., Hultcrantz E., Ericsson E., McAllister A. Acoustic and Perceptual Aspects of Vocal Function in Children With Adenotonsillar Hypertrophy—Effects of Surgery, J. Voice. 2012 Jul;26(4):480-7. doi: 10.1016/j.jvoice.2010.11.003. Epub 2011 May 28
38. MacKenzie-Stepner K., Witzel M.A., Stringer D.A., Laskin R. Velopharyngeal insufficiency due to hypertrophic tonsils. A report of two cases, Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol., 14 (1) (1987) 57-63
39. Maryn Y., Van Lierde K., De Bodt M. et al. The effects of adenoidectomy and tonsillectomy on speech and nasal resonance. Folia Phoniatr. Logop. 2004;56:182-191
40. Misra U.C., Gill R.S., Lal M. Tonsil transposition into posterior pharyngeal wall in palatopharyngeal incompetence. J. Laryngol. Otol., 95 (7) (1981) 713-716
41. Naraghi M., Adil S., Bastaninejad S., Dabiran S. Evaluation of Pediatric Voice Handicap Index and Pediatric Voice Related Quality of Life before and after Adenotonsillectomy in Pediatric Population. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015 Mar;79(3):388-91. doi: 10.1016/j.jporl.2014.12.034. Epub 2015 Jan 5
42. Peterson-Falzone S.J. Velopharyngeal inadequacy in the absence of overt cleft palate. J. Craniofac. Genet. Dev. Biol. Suppl. 1 (1985) 97-124
43. Saida H., Hirose H. Acoustic changes in voice after tonsillectomy. Acta Otolaryngol. Suppl., 1996;523:239-41
44. Seshamani M., Vogtmann E., Gatwood J. et al. Prevalence of complications from adult tonsillectomy and impact on health care expenditures. Otolaryngol. Head Neck Surg., 2014;150: 574-581
45. Sharon D. Ramos, Shraddha Mukerji, Harold S. Pine, Tonsillectomy and Adenoidectomy, Pediatr. Clin. N. Am., 60 (2013) 793-807
46. Shirley W.P., Wiatrak B.J., Woolley A.L. Pharyngitis and adenotonsillar disease. In: Cummings C.W., Flint P.W., Haughey B.H., eds. Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2010:2782-2802
47. S'vancara P., Horač'ek J., Vokr'a'1 J., Černý L. Computational modelling of effect of tonsillectomy on voice production. Logopedics Phoniatrics Vocology, 2006; 31: 117-125
48. Subramaniam V., Kumar P. Impact of tonsillectomy with or without adenoidectomy on the acoustic parameters of the voice: a comparative study. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2009 Oct; 135(10):966-9. doi: 10.1001/archoto.2009.136
49. Williamson G. S.L. Tinfo. Speech & Language Therapy Information. URL: <http://www.stinfo.com/sz-ratio>. 2014
50. Zagólski O., Stręk P., Gajda M. Adult Tonsillectomy: Anatomical Differences Affect Postoperative Transient Hypernasality, Folia Phoniatr. Logop., 2014;66:95-99

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՔՐՈՆԻԿ ՆՇԻԿԱԲՈՐԲԻ ԵՎ ՏՈՆԶԻԼԵԿՏՈՄԻԱՅԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՁԱՅՆԻ ՎՐԱ (ՎԵՐԼՈՒԾԱԿԱՆ ԱԿՆԱՐԿ)

Սվիստուշկին Վ.Մ., Ստարոստինա Ս.Վ., Ավետիսյան Է.Ե., Գորդեև Լ.Ս., Օրդյան Ա.Բ.

Մոսկվայի Ի.Մ. Սեչենովի անվան Առաջին բժշկական համալսարան, քիթ-կոկորդ-ականջի հիվանդությունների ամբիոն և կլինիկա

Բանալի բառեր: ձայնի ակուստիկ անալիզ, ֆոնետոգրաֆիա, սպեկտրոգրաֆիա, ձայն, քրոնիկ նշիկաբորբ, տոնզիլլեկտոմիա:

Քիթկոկորդականջ օրգանների քրոնիկ բորբոքային հիվանդությունների և այդ շրջանի վիրահատությունների՝ մասնավորապես քրոնիկ նշիկաբորբի ու տոնզիլլեկտոմիայի ազդեցությունը ձայնի վրա դեռևս լիովին հետազոտված չէ: Քրոնիկ նշիկաբորբը հանդիպում է հասուն տարիքի պոպուլյացիայում 5-10 տոկոս դեպքերում, մինչդեռ հետտոնզիլլեկտոմիկ բարդությունները հանդիպում են մինչև 20 տոկոս դեպքերում: Այս խնդրին նվիրված սակավաթիվ գիտական հրապարակումներն իրարամերժ են: Որոշները հաղորդում են տոնզիլլեկտոմիայի դրական ազդեցության մասին ձայնի ակուստիկ բնութագրերի վրա, մինչդեռ այլ հետազոտություններ հայտնում են, որոշ խոսքաձայնային մասնագիտության տեր անձանց համար այդ փոփոխություններն աննշան են: Այս ակնարկն ամփոփում է գիտական այնպիսի հետազոտությունները, որտեղ ձայնն ուսումնասիրված է ժամանակակից այնպիսի մեթոդներով, ինչպիսիք են ձայնի համակարգչային վերլուծումը, սպեկտրոգրաֆիան, ֆոնետոգրաֆիան, վիդեո-լարինգոստրոբոսկոպիան, քթոմասի էնդոսկոպիկ հետազոտությունը, մասնագիտացված հարցաշարերի կիրառումը: Քիթ-նոս-մարման անբավարարությունը կարևոր դեր է խաղում տոնզիլլեկտոմիայից հետո ձայնի ակուստիկ բնութագրերի վատթարացման գործում: Հաշվի առնելով ակուստիկ զանազան բնութագրիչները՝ ինչպիսիք են առավելագույն ֆոնացիայի ժա-

մանակը, ձայնի հիմնական տոնի ամպլիտուդային ու հաճախական անկայունությունը, սպեկտրոգրաֆիան, ֆոնետոգրաֆիան, առաջին չորս ֆորմանտները, հնարավորություն է ստեղծվում ձայնի օբյեկտիվ բնութագրման համար: Տոնզիլլեկտոմիայից հետո, երբեմն դիտվում է ձայնի քթային երանգավորման անցողիկ երևույթը՝ պայմանավորված հետվիրահատական այտուցով և/կամ ցավային համախտանիշով: Եթե ձայնի քթային երանգավորումը շարունակվում է երկարատև ժամանակ, ապա դա կարող է պայմանավորված լինել փափուկ քիմքի սպիական փոփոխությունների հետ: Տոնզիլլեկտոմիայի ազդեցությունը ձայնի վրա պետք է դիտարկել, քանզի ըստ գրականության տվյալների, մոտակա հետվիրահատական շրջանում տեղ ունի ձայնի ակուստիկ բնութագրերի վատթարացում, մինչդեռ հեռավոր հետվիրահատական շրջանում փոփոխություններն միանշանակ չեն: Հատուկ հետաքրքրություն է ներկայացնում քրոնիկ տոնզիլիտի հասարակ /կոմպենսացված/ ձևի ազդեցությունը ձայնի վրա: Գրականության հատուկ էնտ տվյալները ցույց են տալիս, որ նշագեղձերի լակունների լույսիսկ միանգամայն լվացումը հանգեցնում է ձայնի մեծամասնության ակուստիկ բնութագրերի էական բարեփոխումների:

Այս ակնարկում ներկայացված տվյալները ամփոփում են ձայնի ակուստիկ բնութագրերի վրա քրոնիկ տոնզիլիտի և տոնզիլլեկտոմիայի ազդեցության ժամանակակից հետազոտությունների արդյունքները:

SUMMARY

INFLUENCE OF CHRONIC TONSILLITIS AND TONSILLECTOMY ON VOICE (ANALYTICAL REVIEW)

Svistushkin V.M., Starostina S.V., Avetisyan E.Ye., Gordeev L.S., Ordyan A.B.

First Moscow State Medical University after I.M. Sechenov, Moscow, Russia, Chair and Clinic of Ear, Nose and Throat Diseases

Keywords: acoustic analysis of voice, phonetography, spectrography, voice, chronic tonsillitis, tonsillectomy.

An effect of chronic inflammatory conditions of ENT organs, particularly chronic tonsillitis and tonsillectomy, on the vocal function is not completely understood yet. Chronic tonsillitis occurs in 5-10% of adult population, while post-tonsillectomy complications reach up to 20%. Few investigations in this area are ambiguous. Some publications report about positive influence of tonsillectomy on acoustic parameters of the voice, while the other ones report that in persons whose profession does not imply lots of vocalization, the changes of acoustic characteristics of the voice are non-significant after tonsillectomy. This review summarizes the data of research investigations, which used such survey techniques as computational acoustic analysis of voice, including voice spectrography, phonetography, as well as video-larino-stroboscopia, endoscopic examination of nasopharynx, and special-purpose questionnaires. Progression of velopharyngeal insufficiency plays an important role in worsening of acoustic parameters of the voice after tonsillectomy. Considering the diversity of voice acoustic parameters,

such parameters as maximum phonation time, fundamental frequency, frequency and amplitude voice instability, phonetogram, spectrogram, and values of the initial four formants (F1, F2, F3, F4) are of particular interest for impartial assessment of voice quality. Transient hypernasality sometimes follows tonsillectomy due to a postoperative edema and/or pain syndrome. If hypernasality persists for a long in a postoperative period, it is probably caused by cicatrice changes of the soft palate. The influence of tonsillectomy on the voice should be monitored in dynamics, since the result of that influence, according to literature data, depends on the point of the post operative period – in the nearest postoperative period, voice worsening takes place, but at a later stage, the changes are not so unambiguous. The influence of the simple form of the chronic tonsillitis on voice acoustic parameters is of special interest. Sporadic literature data show that a course of washing of the tonsillacunas leads to significant improvements in the majority of acoustic characteristics of the voice. This review presents the modern level of studies about the impact of chronic tonsillitis and tonsillectomy on acoustic characteristics of the voice.

ՀՏԴ. 616.379-008.64:616.34-008.87

ԱՂԻՔԱՅԻՆ ՄԻԿՐՈՖԼՈՐԱՆ ՏԻՊ 1 ՇԱՔԱՐԱՅԻՆ ԴԻԱԲԵՏԻ ՊԱԹՈԳԵՆԵԶՈՒՄ

Աղաջանովա Ե.Մ., Մելքոնյան Ա.Մ.
ԵՊԲՀ, Էնդոկրինոլոգիայի ամբիոն

Բանալի բառեր՝ շաքարային դիաբետ, աղիքային միկրոֆլորա, աուտոիմունիզացիա, արգինազա, NO-սինթազա:

Տիպ 1 շաքարային դիաբետը երեխաների, դեռահասների և երիտասարդների շրջանում ամենահաճախ հանդիպող աուտոիմուն հիվանդություններից է: Պատճառը ենթաստամոքսային գեղձի β-բջջիչների աուտոիմուն դեստրուկցիան է, ինչը բերում է բացարձակ ինսուլինային անբավարարության [2]: Հիվանդությունն արդյունք է գենետիկ նախատրամադրվածության և միջավայրի գործոնների բարդ փոխազդեցության: Գենետիկ նախատրամադրվածությունը հիվանդության զարգացման գլխավոր կանխորոշիչն է: Այսօր ապացուցված է տիպ 1 շաքարային դիաբետի կապը HLA համակարգի անտիգենների հետ, որոնք մասնակցություն ունեն իմուն համակարգի կարգավորման տարբեր օղակներում: Տիպ 1 շաքարային դիաբետի նկատմամբ նախատրամադրվածությունն առավել հաճախ զուգակցվում է (HLA) DR3-DQ2 և DR4-DQ8 հապլոտիպերի հետ, վերջիններս ընդհանուր են նաև այլ աուտոիմուն հիվանդություններին, ինչպես օրինակ ցելիակիային [13, էջ 255-256]: Այսօր հայտնաբերված են առավել քան 50 գեն (ինչպես ռեցեսիվ, այնպես էլ դոմինանտ), որոնք դերակատարում ունեն հիվանդության զարգացման մեջ [12]: Ի լրումն գենետիկ գործոնների, միջավայրի գործոնները, ինչպիսիք են ծննդաբերության մեխանիզմը, սննդակարգը, ինֆեկցիաներն ու հակաբիոտիկների կիրառումը, ունեն իրենց ուրույն դերը տիպ 1 շաքարային դիաբետի զարգացման հարցում [3]: Ինչևէ, հնարավոր մեխանիզմները, որոնցով այս գործոնները կապված են տիպ 1 շաքարային դիաբետի զարգացման հետ, դեռևս անհայտ են:

Հիվանդության տարածվածությունը ողջ աշխարհում մոտավորապես 1:300 է: Այն կազմում է դիաբետով հիվանդների բոլոր դեպքերի 5-10%-ը [22, էջ 402-408]: Համաձայն Դիաբետի միջազգային ֆեդերացիայի (International Diabetes Federation) տվյալների 2015 թվականի դրությամբ 542.000 երեխա (մինչև 15 տարեկան) տառապում է տիպ 1 շաքարային դիաբետով: Ամեն տարի գրանցվում է տիպ

1 շաքարային դիաբետի շուրջ 86.000 նոր դեպք, իսկ հիվանդների թիվն աճում է շուրջ 3%-ով: Հայաստանի Հանրապետությունում 2016 թվականի դրությամբ գրանցված են շուրջ 500 տիպ 1 շաքարային դիաբետով հիվանդ երեխաներ (մինչև 18 տարեկան):

Հիվանդության միկրո- և մակրովասկուլյար բարդությունները հիվանդների հաշմանդամության և մահացության հիմնական պատճառն են: Հիվանդությունը հանդիսանում է բժշկասոցիալական լրջագույն խնդիր աշխարհի բոլոր երկրներում, խնդիր, որի լուծումը հավանաբար կփնտրեն բժիշկների դեռ շատ սերունդներ: Այս կոնտեքստում հիվանդության էթիոլոգիայի պարզաբանումը հնարավորություն կտա մշակելու կանխարգելիչ ստրատեգիա՝ խուսափելու հիվանդության զարգացումից կամ հետաձգելու այն, իսկ զարգացման դեպքում թույլ կտա հեշտությամբ հասնել ցանկալի կոմպենսացիայի [15]:

Վերջին տասնամյակում ավելի ու ավելի է աճում մեր հետաքրքրությունը աղիքային միկրոֆլորայի հանդեպ, որպես առողջության և հիվանդացության ռեգուլյատոր, սակայն նրա ֆունկցիաները մինչ այսօր դեռ լիարժեք պարզաբանված չեն: Աղիքային միկրոֆլորան իրենից ներկայացնում է կոմենսալ միկրոօրգանիզմների ամբողջություն, որոնք ապրում են ստամոքս-աղիքային տրակտում՝ սիմբիոզի մեջ գտնվելով տիրոջ հետ: Մարդու աղիներում ապրում են մոտ հազար տեսակի շուրջ հարյուր տրիլիոն միկրոօրգանիզմներ (կշռելով մոտ 1,5 կգ), ինչը մոտ տաս անգամ շատ է օրգանիզմի բջջիչների գումարային թվից [4, էջ 516-520]: Միկրոֆլորայի և օրգանիզմի փոխազդեցությունը բնորոշվում է առավելապես որպես մուտուալիզմ՝ փոխշահավետ փոխհամագործակցություն: Նորմալ ֆլորայում բացի փոխշահավետ համագործակցող բակտերիաներից, առկա են նաև պայմանական պաթոգեններ, որոնք փոքր քանակներով անվնաս են օրգանիզմի համար, սակայն որոշակի պայմանների առկայության դեպքում կարող են դառնալ վնասակար՝ հարուցելով օպորտունիստական ինֆեկցիաներ: Այս հարուցիչների տասնյակ շտամների քանակները առողջ մարդկանց մոտ խստորեն «հսկվում են» դոմինանտ ֆլորայի կողմից (դոմինանտ ֆլորայի անտագոնիստական ակտիվություն):

Այսօր ապացուցված է նորմալ միկրոֆլոր-

րայի դերը օրգանիզմի՝ ախտածին հարուցիչներից պաշտպանությունում, մարսողության, դետոքսիկացիոն պրոցեսներում, սինթետիկ ֆունկցիաներում (վիտամին K, B խմբի վիտամիններ): Նորմալ աղիքային ֆլորան ունի իր ուրույն մասնակցությունը աղիքի լորձաթաղանթի հասունացման, վերջինիս բնածին և ադապտիվ իմուն պաշտպանության մեխանիզմներում:

Աղիքային միկրոֆլորայի նկատմամբ գիտական հետաքրքրության տենդագին աճը պայմանավորված է վերջինիս բաղադրության ասոցացմամբ օրգանիզմի իմուն համակարգի ֆունկցիաների, էներգետիկ փոխանակության, ճարպակալման, իմուն միջնորդավորված հիվանդությունների հետ [26]: Կենդանիների և մարդկանց վրա կատարված բազմաթիվ հետազոտությունները ցույց են տվել, որ փոփոխված աղիքային ֆլորան կարող է դեր ունենալ տիրոջ բազմաթիվ մետաբոլիկ և իմուն միջնորդավորված հիվանդությունների պաթոգենեզում, ինչպիսիք են ճարպակալումը, ցեխակիան, տիպ 1 և տիպ 2 շաքարային դիաբետները, աղիների բորբոքային հիվանդությունները և այլն [11,21]: Այսօր աղիքային իմուն համակարգին տրվում է առանցքային դեր աուտոիմուն դիաբետի զարգացման հարցում, ուստի գործոնները, որոնք դեր ունեն այս համակարգի ֆունկցիաների կարգավորմանը, հանդիսանում են β -բջջային աուտոիմունիզացիայի ռեգուլատոր: Աղիքային միկրոֆլորան հանդիսանում է աղիքային իմուն համակարգի մոդուլատոր՝ ունենալով ազդեցություն և՛ բնածին իմուն համակարգի վրա (աղիքային էպիթելյալ բջիջների հասունացում, իմունոգլոբուլին A-ի սինթեզ), և՛ ադապտիվ իմուն համակարգի վրա (T ռեգուլատոր բջիջների դիֆերենցիացիա): Աղիքային ֆլորան մասնակցում է աղիքային էպիթելյալ բջիջների հասունացմանը և նրանց միջև սերտ կոնտակտների ձևավորմանը (tight junction): Վերջինս հանդիսանում է լորձաթաղանթի ֆիզիկական բարիեր՝ կանխելով ախտածին անտիգենների մուտքն օրգանիզմ: Էպիթելյալ բջիջները միակցված են միմյանց կառուցվածքային սպիտակուլների միջոցով, ինչպիսիք են զոնուլինը, կլաուդինը, ալկտինը: Միկրոֆլորայի բաղադրության փոփոխությունը կարող է նպաստել վերը նշված սպիտակուլների դեստրուկցիային և որպես հետևանք՝ աղիքային լորձաթաղանթի թափանցելիության բարձրացմանը: Արդյունքում սննդային և բակտերիալ անտիգենները կարող են անցնել արդեն «փխրուն» լորձաթաղանթով և մակածել աուտոիմունիզացիա գենետիկ նախատրամադրվածությամբ անձանց մոտ: Այսպիսով աղիքային միկրոֆլորան կարող է լինել կամուրջ միջավայրային

գործոններից դեպի β -բջջային աուտոիմունիզացիան և տիպ 1 շաքարային դիաբետը [15]:

Առաջին անգամ 1987թ.-ին Է ենթադրվել աուտոիմուն դիաբետի զարգացման հարցում աղիքային ֆլորայի հնարավոր դերակատարման մասին. ճարպակալում չունեցող դիաբետիկ մկների (Non-obese diabetic mice) սպեցիֆիկ պաթոգեն ազատ-հարուցիչ ազատ տրանսֆորմացիան բերել է վերջիններիս մոտ աուտոիմուն դիաբետի դեպքերի հաճախացմանը [24]: Ավելի ուշ կատարված մեկ այլ հետազոտության արդյունքում ճարպակալում չունեցող հարուցիչ ազատ (germ-free) դիաբետիկ մկների մոտ աուտոիմուն դիաբետի դեպքերի թիվը չի տարբերվել ստուգիչ խմբից, սակայն դիտվել է ինսուլինիտների նշանակալի հաճախացում [1]: Այս հետազոտությունները հաստատում են կոլոնների β -բջջային աուտոիմունիզացիայի հարցում աղիքային ֆլորայի դերակատարման մասին ենթադրությունը: Հաջորդ տարիներին կենդանիների վրա կատարված մի շարք այլ հետազոտություններ ևս ընդգծել են աղիքային միկրոֆլորայի դերը աուտոիմուն դիաբետի զարգացման հարցում, ինչպես նաև վերջինիս կանխարգելման հնարավորությունը միկրոֆլորայի մոդուլյացիայի շնորհիվ: Հետազոտություններում մեծամասամբ օգտագործվել են առնետների երկու մոդելներ՝ ճարպակալում չունեցող դիաբետիկ մկների (Non-obese diabetic mice) մոդել և կենսա-սելեկտիվ դիաբետոգեն առնետների մոդել (bio-breeding diabetes prone rats):

Ս. Բրուգմանը և համահեղինակները (Brugman et al., 2006), օգտագործելով կենսա-սելեկտիվ դիաբետոգեն առնետների մոդելը, ցույց տվեցին հակաբիոտիկ ինդուկցված աղիքային ֆլորայի բաղադրության փոփոխության կապը տիպ 1 շաքարային դիաբետի դրսևորման հաճախության հետ: Առնետների մի խմբին տրվել է per os Doxycycline 200 mg/kg սկսած ծննդյան չորրորդ շաբաթից, իսկ հսկիչ խմբին՝ ոչ: Առնետները հսկվել են մինչ 50 շաբաթականը: Հետազոտության արդյունքներից պարզ դարձավ, որ հակաբիոտիկ չստացող առնետների խմբում տիպ 1 շաքարային դիաբետի դեպքերը կազմել են 75%, իսկ ահա doxycycline ստացողների խմբում՝ ընդամենը 20% [6]:

Մեկ այլ հետազոտությամբ, Ս. Կանդոնը և համահեղինակները (Candon S. et al., 2005), օգտագործելով ճարպակալում չունեցող դիաբետիկ մկների մոդելը, ցուցադրեցին հակաբիոտիկ ինդուկցված աղիքային ֆլորայի բաղադրության փոփոխության կապը β -բջջային աուտոիմունիզացիայի և տիպ 1 շաքարային դիաբետի զարգացման հաճախության հետ [23]: Հետազոտության համար օգտագործվել են ճարպա-

կալում չունեցող դիաբետիկ մկներ, որոնց մոտ կյանքի որոշակի փուլում սպոնտան կերպով կարող է զարգանալ տիպ 1 շաքարային դիաբետ: Մկները կերակրվել և պահվել են սպեցիֆիկ պաթոգեն ազատ պայմաններում (ապացուցված է, որ այս պայմաններում Nod մկների մոտ տիպ 1 շաքարային դիաբետի զարգացման հավանականությունն ավելի մեծ է քան սովորական վիվարիումում պահելու դեպքում): Լայն սպեկտրի հակաբիոտիկներ նախ տրվել են զուգավորվող մկներին (բեդամավորման պահից սկսած), ապա ծագերին՝ ծննդյան պահից մինչև դիաբետի զարգացումը (առավելագույնը մինչև 40 շաբաթական): Մկների մի խմբին տրվել է Վանկոմիցին՝ 0,2 մգ/մլ (ազդում է առավելապես «գրամ+» ֆլորայի վրա), մյուսին՝ համակցում երեք խումբ հակաբիոտիկներով: Ստրեպտոմիցին՝ 5մգ/մլ, կոլիստին՝ 1մգ/մլ, Ամպիցիլին՝ 1մգ/մլ (թիրախավորում են և՛ «գրամ+», և՛ «գրամ-» բակտերիաներին), իսկ հսկիչ խմբին տրվել է ջուր: Տիպ 1 շաքարային դիաբետի գումարային դեպքերը հսկիչ խմբում կազմել են արունների մոտ՝ 64,3%, եզերի մոտ՝ 90,6%:

Չետագոտության արդյունքները ցույց տվեցին հակաբիոտիկներ ստացող արու մկների խմբում β -բջջային աուտոֆունիզացիայի և տիպ 1 շաքարային դիաբետի դրսևորման նշանակալի աճ համեմատ հսկիչ խմբի: Այսպես, Վանկոմիցին ստացող արու մկների խմբում մինչև 25 շաբաթը տիպ 1 շաքարային դիաբետի գումարային պատահարները կազմել են 62,1% (հսկիչ խմբում՝ 32,1%), իսկ մինչ 40 շաբաթականը նույն ցուցանիշը կազմել է 91,4% (հսկիչ խմբում՝ 64,3%), $P=0,0004$: Հիվանդության մանիֆեստը ևս ավելի վաղ է դիտվել Վանկոմիցին ստացող արու մկների մոտ՝ միջինում 22,4 շաբաթականում, հսկիչ խմբում՝ միջինը 29 շաբաթականում ($P=0,0004$):

Ինչ վերաբերվում է հակաբիոտիկների համակցում ստացող մկներին, ապա այստեղ ևս արունների մոտ դիտվել է աուտոֆունիզացիայի դրսևորման դեպքերի նշանակալի աճ. գումարային պատահարը մինչ 25 շաբաթը՝ 77,8% (հսկիչ խմբում՝ 32,1%), իսկ մինչ 40 շաբաթականը՝ 92,1% (հսկիչ խմբում՝ 64,3%), $P=0,0001$: Այս խմբում ևս հիվանդության մեկնարկը առավել վաղ է դիտվել: Միջինում մանիֆեստը դիտվել է 18,4 շաբաթականում (հսկիչ խմբում՝ 29,4 շաբաթականում), $P=0,0001$: Երկու դեպքում էլ եզ մկների մոտ դիտվել է հիվանդացության ոչ նշանակալի աճ, $P=0,374$:

Չետագայում Կրիչը և այլք (L. Krych and coll., 2015) առաջ քաշեցին դիաբետոգեն միկրոֆլորայի հիպոթեզը: Նրանք ցույց տվեցին, որ աղիքային ֆլորայի ներկայացուցիչներից «ոմանք» նպաստում են տիպ 1 շաքարային դիաբետի զարգացմանը (մասնավորապես

Firmicutes ընտանիքի որոշ ներկայացուցիչներ), մինչդեռ «այլք» ունեն կանխարգելիչ նշանակություն նույն հիվանդության զարգացման հարցում (*Bacteroidetes*՝ մասնավորապես *Prevotella*) [14]: Այս հիպոթեզը հաստատվեց վերջին տասնամյակում մարդկանց վրա կատարված բազմաթիվ հետազոտություններով: Նախքան այս հետազոտություններին անդրադառնալը հարկ է խոսել աղիքային միկրոֆլորայի ներկայացուցիչների կողմից իրենց կենսագործունեության ընթացքում սինթեզվող սուբստրատների և նրանց դերակատարման մասին, ինչը հնարավորություն կտա առավել հստակ տեսնել կապը փոփոխված միկրոֆլորայի և β -բջջային աուտոֆունիզացիայի միջև: Աղիքային ֆլորայի ներկայացուցիչներից շատերը իրենց կենսագործունեության ընթացքում սինթեզում են լակտատ (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*), սակայն վերջինիս կոնցենտրացիան նորմայում շատ ցածր է կոանքում [25]: Պատճառը աղիներում անաերոբ բակտերիալ ֆերմենտատիվ պրոցեսների արդյունքում վերջինիս տրանսֆորմացիան է բուտիրատի կամ այլ կարճ-շղթա հազեցած ճարպաթթուների՝ ագետատ, սուկցինատ, պրոպիոնատ՝ կախված ֆլորայում այս կամ այն ներկայացուցչի քանակից [8]: Այսպես, աղիներում լակտատ և բուտիրատ «արտադրող» բակտերիաները (օր.՝ *Prevotella*, *Akkermansia*) նպաստում են աղիներում առողջ էպիթելի ձևավորմանը. բուտիրատը նպաստում է մուցինի սինթեզին և էպիթելյալ «սերտ կոնտակտների» կայունացմանը [20]: Հակառակ դրան, երբ ֆլորայում գերակշռում են *Bacteroidetes*-ը և *Veillonella*-ն, լակտատը տրանսֆորմացվում է սուկցինատի, ագետատի և պրոպիոնատի, որոնք էլ արգելակում են մուցինի սինթեզը և վնասում «սերտ կոնտակտները»՝ բերելով աղիքի լորձաթաղանթի թափանցելիության բարձրացմանը օտար ագենտների համար [8]: Մուրին և համահեղինակները (Mury and coll., 2013) համեմատելով առողջ և տիպ 1 շաքարային դիաբետով հիվանդ երեխաների աղիքային միկրոֆլորան գտան, որ դոմինանտ միկրոֆլորան առողջ երեխաների մոտ էականորեն տարբերվում է հիվանդներինից: Չետագոտության արդյունքում դիտվել է *Clostridium*, *Bacteroidetes* և *Veillonella* տեսակների քանակի վիճակագրորեն հավաստի աճ, իսկ *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* և *Prevotella* տեսակների քանակի անկում տիպ 1 շաքարային դիաբետով հիվանդների շրջանում [18]: Չետագոտության արդյունքում դիաբետով հիվանդ երեխաների մոտ հայտնաբերվել է նշանակալի կորելացիոն կապ սպեցիֆիկ հարուցիչների քանակի և արյան մեջ գլյուկոզայի մակարդակի միջև (*Bifidobacterium*՝ $r=-0,698$, $p=0,008$; *Clostridium*՝

$r=0,676$, $p<0,05$; *Lactobacillus*՝ $r=-0,698$, $p<0,05$; *Firmicutes* /*Bacteroidetes* հարաբերություն՝ $r=-0,473$, $p<0,05$), ինչպես նաև սպեցիֆիկ հարուցիչների քանակի ու HbA1C-ի միջև (*Bifidobacterium*՝ $r=-0,573$, $p<0,05$; *Clostridium*՝ $r=0,452$, $p<0,05$; *Firmicutes*՝ $r=-0,559$, $p<0,05$; *Firmicutes*/*Bacteroidetes* հարաբերություն՝ $r=-0,765$, $p=0,012$):

Տիպ 1 շաքարային դիաբետով հիվանդների և առողջ երեխաների աղիքային ֆլորայի բանակական համեմատության մեկ այլ օրինակում *Bacteroidetes* ի բարձր քանակներ դիտվել է հիվանդների մոտ, մինչդեռ *Prevotella*-ն գերակշռել է առողջների մոտ: Լակտատ «արտադրողների» բարձր քանակ դիտվել է հիվանդների խմբում (*Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium*), ի հակառակ. բուբիրատ «արտադրողների» բարձր քանակ (*Eubacterium*, *Fusobacterium*) դիտվել է առողջների խմբում [5]: Աղիքային ֆլորայի բաղադրության նմանատիպ փոփոխություններ հայտնաբերվել են նաև տիպ 1 շաքարային դիաբետով նոր հայտնաբերված հիվանդների մոտ [5,17]:

Ի լրումն. կատարված մեկ այլ հետազոտությամբ ստրեպտոկոկների և բակտերեոնմանների բարձր քանակ դիտվել է տիպ 1 շաքարային դիաբետով հիվանդների խմբում, մինչդեռ *Clostridium cluster IV* և *XIV*-ի տեսակների բարձր քանակ դիտվել է առողջների մոտ: *Clostridium*-ի բուբիրատ արտադրող տեսակները նվազեցնում են բակտերիալ տրանսլոկացիան, նպաստում են մուցինի սինթեզին. գլիկոպրոտեինի, որն ապահովում է աղիքի էպիթելի ամբողջականությունը, ինչպես նաև նպաստում են սերտ կոնտակտների (tight junction) ամրացմանը [7,27]:

Այսօր գիտությանը դեռևս անհայտ են ճշգրիտ մեխանիզմները, որոնցով աղիքային միկրոֆլորան իր մասնակցությունն է ունենում օրգանիզմի ընդհանուր իմուն պաշտպանությանը: Մեծ հետաքրքրություն է ներկայացնում աղիքային միկրոֆլորա-արգինազա-NO-սինթազա-մակրոֆագ բարդ փոխհարաբերությունը: Աղիքային միկրոֆլորայի հարուցիչների բջջապատի լիպոպոլիսախարիդներն ունեն կարևոր դերակատարում իմուն հոմեոստազի պահպանման հարցում: Այսօր ապացուցված է բակտերիալ լիպոպոլիսախարիդների ազդեցությամբ արգինազայի և NO-սինթազայի խթանման փաստը: Արգինազա ֆերմենտի գլխավոր դերակատարումը կաթնասունների մոտ լյարդում ընթացող օրնիտինային ցիկլում L-արգինինի ճեղքումն է L-օրնիտինի և միզանյութի: Գոյություն ունեն այս ֆերմենտի երկու իզոմեր՝ Արգինազա I և Արգինազա II, որոնք կատալիզում են նույն

բիոքիմիական ռեակցիան, սակայն տարբերվում են հյուսվածքային և ներբջջային տեղակայմամբ, կարգավորման մեխանիզմներով: Եթե արգինազա I-ը ցիտոզոլային ֆերմենտ է և էքսպրեսվում է առավելապես հեպատոցիտներում ու էրիթրոցիտներում, ապա արգինազա II-ը միտոքոնդրիալ ֆերմենտ է՝ առավելապես արտալյարդային տեղակայմամբ՝ բարակ աղի, երիկամ, գլխուղեղ, մոնոցիտ, մակրոֆագ [19]: Վերջին տարիներին այս ֆերմենտի հանդեպ գիտական հետաքրքրության աճը պայմանավորված է իմուն միջնորդավորված պրոցեսներում նրա ակտիվ դերակատարմամբ: Արգինազան մասնակցություն ունի նաև պոլիամինների (սպերմիդին, սպերմին) սինթեզին, որոնք խթանում են բջիջներում նուկլեինաթթուների, սպիտակուցների սինթեզը և նպաստում բջիջների պրոլիֆերացիային: Օրգանիզմում արգինազան մշտական մրցակցության մեջ է մեկ այլ ֆերմենտի՝ NO-սինթազայի (NOS) հետ՝ ազդեցության ընդհանուր թիրախի՝ L-արգինինի համար: Հայտնի են այս ֆերմենտի երեք տեսակներ՝ նեյրոնալ NO-սինթազա, էնդոթելյալ NO-սինթազա, ինդուկցվող NO-սինթազա: Այս ֆերմենտի ազդեցությամբ արգինինը վերածվում է ցիտրուլինի և NO-ի: Վերջինս հանդիսանում է կարևոր բիոմոլեկուլ մի շարք ֆիզիոլոգիական և պաթոլոգիական պրոցեսներում: Այն կարող է արտադրվել և՛ ցիտոպլազմայում, և՛ միտոքոնդրիումներում, իսկ նրա քանակը կախված է բջջային տվյալ ենթակառուցվածքում գտնվող NO-սինթազայի ակտիվությունից: NO-ն հանդիսանում է մակրոֆագերի կարևոր կոմպոնենտ բնածին իմուն պաշտպանության հարցում: Մյուս կողմից կան տվյալներ բջիջների վրա NO-ի ավելցուկի բացասական ազդեցության մասին. մասնավորապես նրա ավելցուկը հանդիսանում է մակրոֆագերի ապոպտոզը խթանող գործոն [9]: Արգինազայի ակտիվության բարձրացումը բերում է մակրոֆագերում NO-ի սինթեզի նվազմանը (նվազում է L-արգինինի հասանելիությունը NO-սինթազայի համար), ուստի և NO-միջնորդավորված ապոպտոզի ընկճմանը [10]: Միաժամանակ կան տվյալներ արգինազայի իմունոսուպրեսիային մասնակցության մասին. L-արգինինը նպաստում է T-թիվերների ակտիվության բարձրացմանը, ինչպես նաև պրոբոբոբային ցիտոկինների քանակի աճին: Այսպիսով, NO-սինթազան և արգինազան ռեցիպրոկ փոխհարաբերությամբ կանխորոշում են ընդհանուր սուբստրատի՝ արգինինի քանակը օրգանիզմի բոլոր բջիջներում միաժամանակ իրենց դերակատարումն ունենալով իմուն հոմեոստազի կարգավորմանը: Բջջում արգինինի քանակը, ուստի և արգինազան ու NO-սինթազան հավանաբար ունեն

առանցքային դեր իմուն կարգավորմանը, հետևաբար ազդելով բջջում արգինինի մետաբոլիզմի վրա, կարելի կլինի ազդել աուտոիմունիզացիայի և ուռուցքային պրոցեսների վրա [16]:

Այսպիսով, աղիքային միկրոֆլորան, ունենալով նշանակալի մասնակցություն օրգանիզմի տեղային և ընդհանուր իմուն պաշտպանության գործում, կարող

է հանդիսանալ առանցքային դերակատար տիպ 1 շաքարային դիաբետի պաթոգենեզում: Ուստի, ոչ հեռավոր ապագայում գուցե հնարավոր կլինի աղիքային միկրոֆլորայի վրա ազդելով հասնել հիվանդության մանիֆեստացիայի հետաձգմանը, իսկ հիվանդության զարգացման դեպքում ցանկալի կոմպենսացիայի:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Alam C., Bittoun E., Bhagwat D., Valkonen S., Saari A., Jaakkola U., Eerola E., Huovinen P., Hanninen A. Effects of a germ-free environment on gut immune regulation and diabetes progression in non-obese diabetic (NOD) mice. *Diabetologia*, 2011, 54(6):1398-1406
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2015: Summary of revisions. *Diabetes Care* 2015, 38, S4
3. Atkinson M.A., Eisenbarth G.S. Type 1 diabetes: New perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet*, 2001, 358, 221–229
4. Björkstén B., Sepp E., Julge K., Voor T. and Mikelsaar M. 2001, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, V. 108, Issue 4
5. Brown C.T., Davis-Richardson A.G., Giongo A., Gano K.A., Crabb D.B., Mukherjee N. et al. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PIOS ONE*, 2011;6(10):e25792
6. Brugman S., Klatter F.A., Visser J.T., Wildeboer-Veloo A.C., Harmsen H.J., Rosing J., Bos N.A. Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the Bio-Breeding diabetes-prone rat. Is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? *Diabetologia*, 2006, 49:2105-2108
7. de Goffau M.C., Fuentes S., van den Bogert B., Honkanen H., de Vos W.M., Welling G.W. et al. Aberrant gut microbiota composition at the onset of type 1 diabetes in young children. *Diabetologia*, 2014;57(8):1569-77
8. Dietert R.R. The microbiome in early life: Self-completion and microbiota protection as health priorities. *Birth. Defects Res. Part B Dev. Reprod. Toxicol.*, 2014, 101, 333–340
9. Dimmeler S., Zeiher A.M. Nitric oxide and apoptosis: another paradigm for the double-edged role of nitric oxide. *Nitric Oxide*. 1997;1:275–281
10. Eun Ji Lee, Yu Ran Lee, Hee Kyoung Joo, Eun Jung Cho, Sunga Choi, Kyung-Cheol Sohn, Sang Do Lee, Jin Bong Park, Byeong Hwa Jeon. Arginase II Inhibited Lipopolysaccharide-Induced Cell Death by Regulation of iNOS and Bcl-2 Family Proteins in Macrophages. *Mol. Cells.*, 2013 May 31; 35(5): 396–401
11. Frank D.N., Zhu W., Sartor R.B., Li E. Investigating the biological and clinical significance of human dysbioses. *Trends Microbiol.*, 2011;19:427–434
12. Ionescu-Tirgoviste, Constantin; Gagniuc, Paul Aurelian; Guja, Cristian. *PLOS ONE*, 10 (9): e0137950
13. Kantarova D., Buc, M. Genetic susceptibility to type 1 diabetes mellitus in humans. *Physiol. Res.*, 2007, 56 255–266
14. Krych L., Nielsen D.S., Hansen A.K., Hansen C.H. Gut microbial markers are associated with diabetes onset, regulatory imbalance, and IFN-gamma level in NOD mice. *Gut microbes*, 2015; 6(2):101-9
15. Maria E. Mejia-Leon and Ana M. Calderon de la Barca, Diet, Microbiota and Immune System in Type 1 Diabetes Development and Evolution
16. Markus Munder Arginase: an emerging key player in the mammalian immune system *Br. J. Pharmacol.*, 2009 Oct, 158(3): 638–651. Published online, 2009 Sep 25
17. Mejia-Leon M.E., Petrosino J.F., Ajami N.J., Dominguez-Bello M.G., de la Barca A.M. Fecal microbiota imbalance in Mexican children with type 1 diabetes. *Scientific reports*, 2014;4:3814
18. Mora Murri, Isabel Leiva, Juan Miguel Gomez-Zumaquero, Francisco J. Tinahones, Fernando Cardona, Federico Soriguer and Maria Isabel Queipo-Ortuno Murri et al. *BMC Medicine* 2013 Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study
19. Mori M. Regulation of nitric oxide synthesis and apoptosis by arginase and arginine recycling. 2007, *J. Nutr.* 137: 1616S–1620S
20. Peng L., Li Z.-R., Green R.S., Holzman I.R., Lin J. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J. Nutr.*, 2009, 139, 1619–1625
21. Peterson D.A., Frank D.N., Pace N.R., Gordon J.I. Metagenomic approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Cell Host Microbe* 2008;3:417–427
22. Pettitt D.J., Talton J., Dabelea D., Divers J., Imperatore G., Lawrence J.M., Liese A.D., Linder B., Mayer-Davis E.J., Pihoker C. et al. Prevalence of diabetes in U.S. Youth in 2009: The search for diabetes in Youth study. *Diabetes Care* 2014, 37
23. Sophie Candon, Alicia Perez-Arroyo, Cindy Marquet, Fabrice Valette, Anne-Perrine Foray, Benjamin Pelletier, Cristian Milani, Marco Ventura, Jean-François Bach, Lucienne Chatenoud, *PLOS ONE* | DOI:10.1371/journal.pone.0125448 May 13, 2015, Antibiotics in Early Life Alter the Gut Microbiome and Increase Disease Incidence in a Spontaneous Mouse Model of Autoimmune Insulin-Dependent Diabetes
24. Suzuki T., Yamada T., Takao T., Fujimura T., Kawamura E., Shimizu Z.M., Tamashita R., Nomoto K. Diabetogenic effects of lymphocyte transfusion on the NOD or NOD nude mouse. In: Rygaard J., Sprang-Thomsen M. (eds.). *Immune-deficient animals in biomedical research*. Karger, Basel, 1987
25. Sylvia H. Duncan, Petra Louis, and Harry J. Flint. Lactate-Utilizing Bacteria, Isolated from Human Feces, That Produce Butyrate as a Major Fermentation Product
26. Vaarala O., Atkinson M.A., Neu J. The “perfect storm” for type 1 diabetes: the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. *Diabetes* 2008, 57(10):2555-2562
27. Van den Abbeele P., Belzer C., Goossens M., Kleerebezem M., De Vos W.M., Thas O. et al. Butyrate-producing *Clostridium* cluster XIVa species specifically colonize mucins in an in vitro gut model. *The ISME Journal*, 2013;7(5):949-61

РЕЗЮМЕ

КИШЕЧНАЯ МИКРОФЛОРА В ПАТОГЕНЕЗЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА

Агаджанова Е.М., Мелконян А.М.

ЕГМУ, Кафедра эндокринологии

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, кишечная микрофлора, аутоиммунизация, аргиназа, NO-синтаза.

Сахарный диабет 1 типа (СД1Т) является одним из самых распространенных аутоиммунных заболеваний среди детей, подростков и молодых. Причина этого заболевания – аутоиммунная деструкция β -клеток поджелудочной железы, приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности. Болезнь является результатом сложных взаимодействий генетических факторов с факторами окружающей среды. Генетическая предрасположенность является главным предиктором в развитии заболевания. Сегодня известны более чем 50 генов (как доминантные, так и рецессивные), которые играют роль в развитии заболевания. В дополнение к генетическим, факторы окружающей среды, такие как инфекции, диета, применение антибиотиков, биомеханизм родов, имеют вклад в развитие СД1Т. Однако, возможные механизмы, с помощью которых эти факторы связаны с развитием данного заболевания, остаются неясными. Определение этиологии болезни даст возможность выработать стратегию профилактики развития заболевания или отдаления ее манифестации, а в случае развития – быстро достигнуть желаемой компенсации.

В последние годы огромный научный интерес к кишечной микрофлоре (КМ) обусловлен тем, что состав последней ассоциируется с функциями иммунной системы организма, энерге-

тическим обменом, ожирением, иммуноопосредованными заболеваниями. Многочисленные исследования, проведенные на животных и людях показали, что измененная КМ может играть немалую роль в патогенезе многих метаболических и иммуноопосредованных заболеваний, таких как ожирение, целиакия, сахарный диабет 1-го и 2-го типа, воспалительные заболевания кишечника и т.д. Сегодня кишечной иммунной системе присуждается ключевая роль в развитии аутоиммунного диабета; факторы, играющие роль в регуляции функции этой системы, являются регуляторами β -клеточной аутоиммунизации. Таким образом, КМ может оказаться средним звеном между экологическими факторами и возникновением бета-клеточной аутоиммунизации, или же СД1Т.

Точные механизмы, с помощью которых КМ принимает участие в общей иммунной защите организма, науке до сих пор неизвестны. Особенно большой интерес представляет следующая сложная взаимосвязь: кишечная микрофлора – аргиназа – NO-синтаза макрофаг. Липополисахариды грамотрицательных бактерий КМ играют важную роль в поддержании иммунного гомеостаза. Сегодня доказано стимулирующее воздействие бактериальных липополисахаридов на аргиназу и NO-синтазу. Концентрация аргинина в клетке, таким образом, как и аргиназа, и NO-синтаза, играют ключевую роль в иммунной регуляции. Поэтому, влияя на клеточный метаболизм аргинина, можно будет повлиять на аутоиммунизацию и опухолевые процессы.

SUMMARY

INTESTINAL MICROBIOTA IN THE PATHOGENESIS OF TYPE 1 DIABETES

Aghajanova E.M., Melkonyan A.M.

YSMU, Department of Endocrinology

Keywords: type 1 diabetes, intestinal microbiota, autoimmunity, arginase, NO-synthase.

Type 1 diabetes (T1D) is one of the most frequent autoimmune disorders in childhood and adolescence. The cellular-mediated autoimmune destruction of pancreatic β -cells leads to an absolute insulin deficiency, disturbing glucose metabolism. It is a result of complex interplay between genetic predisposition and environmental factors. Genetic predisposition is the main determinant involved in T1D development. More than 50 genes are known today that could have a role in the development of T1D (both recessive and dominant). In addition to genetics, environmental factors such as birth delivery mode, infections, diet and the use of antibiotics have their own role in the development of T1D. However, the possible mechanisms by which these factors relate to T1D remain unclear. So, understanding the etiology of T1D will allow designing preventive strategies to avoid or delay T1D onset and to help control it if developed.

During recent years scientific interest to gut microflora has tremendously increased, since it is associated with immune functions, immune-mediated diseases of the host, energy output and

obesity. Several researches made on humans and animals have led to the hypothesis that altered gut microflora could be associated with pathogenesis of metabolic and immune-mediated disorders such as obesity, celiac disease, type 1 and type 2 diabetes, inflammatory bowel disease. Today a key role in the development of autoimmune diabetes is given to gut immune system, so the factors that control the function of this system could also regulate β -cell autoimmunity. So, the gut microflora could be the link between environmental factors, the development of autoimmunity and T1D.

Today, the exact mechanisms by which intestinal microflora is involved in the immune defense of the organism is still unknown. The complex relationship between the intestinal microflora-arginase-NO-synthase-macrophages is of great interest. Lipopolysaccharide of gram negative agents of intestinal flora plays an important role in maintaining immune homeostasis. The fact of promotion of arginase and NO-synthase by bacterial lipopolysaccharide is proven. Arginine concentration, therefore arginase and NO-synthase have a key role in immune regulation. Therefore, we may affect the autoimmunity and neoplastic processes by influencing on the metabolism of arginine.

UDC: 616.379-008.64:616.153.455

SEVERITY OF CLINICAL ONSET OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND ASSOCIATED HYPOTHYROIDISM IN CHILDREN

Navasardyan L.V.^{1,2}, Ghubatyan A.A.¹

¹YSMU, Department of Endocrinology

²"Muratsan" Hospital Complex, Clinic of Endocrinology

Keywords: *diabetes mellitus, hyperglycemia, autoantibody, clinical manifestation, ketoacidosis.*

Type 1 diabetes mellitus (DM) seems to be one of the most important endocrine disorders in pediatric population, with a high morbidity and mortality rate. The chronic complications of DM are known to be the result of high blood glucose levels within the long period of time [1, 2, 8]. Excess hyperglycemia at the onset of DM may provoke diabetic ketoacidosis, one of the most serious acute complications in type 1 DM [9]. In diabetic ketoacidosis, metabolic acidosis is the major finding [7]. Autoimmune origin of type 1 DM is well established, but all the known autoantibodies have different specificity and sensitivity. Anti-islet autoantibodies are predictive and diagnostic markers for type 1 DM. Nowadays several autoantibodies are known to be involved in the islet beta-cell destruction process: anti-GAD (against glutamate decarboxylase), anti-ICA (against the islet cell antigen), and anti-IA (against the insulin) antibodies. Moreover, now Zn transporter 8 is also known as an autoimmune marker predicting type 1 DM, and nowadays many investigations are performed to show the precise role of it [12]. Measurement of a combination of autoantibody markers has been suggested as a useful tool for determining type 1 DM [10]. The most common coexisting organ-specific autoimmune disease in patients with type 1 DM is autoimmune thyroid disease; particularly autoimmune thyroiditis is seen more frequently than Graves' disease [5, 6]. Furthermore, yearly measurement of anti-thyroid antibodies, as well as TSH is recommended for early detection of hypothyroidism in type 1 diabetic patients [3, 4].

Objectives: The aim of the current work is to find out any connection of antibodies absolute values with the severity of clinical manifestation, as well as with the later short-term compensation of type 1 DM in children.

Materials and Methods: From 2015 to 2016, 60 children under 18 years of old with the clinical manifestation of type 1 DM participated in the investigation. The average age was 6.31 ± 2.1 , and the male/female ratio was 34/26. Clinical examination by the pediatric endocri-

nologist was performed, and anti-GAD, anti-IA, and anti-ICA autoantibodies, C-peptide, ketone bodies, HbA1c and TSH levels, as well as glycemic control and blood acid-base balance were measured. HbA1c was re-measured after 3 months after the clinical manifestation and diagnosis of DM [11]. USG examination of abdomen was made to evaluate the liver ultrasound findings. Anthropometric parameters of height, weight and BMI were calculated, adjusted with the age and sex curves.

Statistical analyzes were performed to determine the significance of findings. In all cases null hypothesis was rejected if $p < 0.05$.

Results and Discussion: We investigated 60 children and adolescents, aged less than 18, in the period clinical manifestation stage of the newly diagnosed diabetes mellitus type 1. The description of general parameters of the investigated group of children is given in table 1.

Table 1.

Descriptive parameters of investigated children with diabetes mellitus type 1.

Parameters	Group of investigation (N=60)
Mean age	6.31 ± 2.1
Male/female ratio	34/26
Mean HbA1c at the manifestation	9.5 ± 1.3
Mean HbA1c after 3 months	8.0 ± 1.1
Ketoacidosis at the manifestation	N=49
Ketosis without acidosis at the manifestation	N=3
Without severe features at the manifestation	N=8
With transient hypothyroidism at the manifestation	N=20

Only in 15% of the investigated patients normal C-peptide with high levels of HbA1c and antibodies were found. The rest 85% of the patients showed to have abnormal levels of all three parameters: HbA1c and antibodies increased, and C-peptide – decreased during manifestation of type 1 DM. We calculated the index of correlation and no any correlation was found between absolute levels of antibodies and C-peptide ($r < 0.02$). 86.7%

of all 60 children and adolescents had been admitted to the hospital with severe clinical features and in keto-acidotic state, 94.2% of them were precomatose or comatose patients with different degrees of unconsciousness: 8 patients had no ketosis, 3 had ketosis without acidosis and the rest 49 had severe ketoacidosis.

Interestingly, 95.9% (N=47) of precomatose and comatose patients were found to have highly increased levels of antibodies' absolute values versus to 4.1% with slightly increased antibodies ($p<0.05$).

Ketoacidosis was positively associated with highly increased titers of antibodies without any sex predominance ($p<0.05$). We assume that higher antibody values indicate the autoimmune process aggression and severity, thus it indirectly shows the destruction rate of beta cells. This leads to more severe insulin insufficiency and more severe clinical manifestation with ketoacidosis.

HbA1c seemed to be associated with higher values of antibodies at the admission, but statistically not significant ($p=0.049$). We think, that it is also connected with the glucose-toxicity and insulin insufficiency, which also play a major role at the onset of type 1 DM. However, the HbA1c was measured after three months after the clinical manifestation of type 1 DM, and we found out that the second HbA1c is not associated with the antibodies titers ($p>0.05$), thus no connection between the antibodies and further diabetes compensation have been revealed – 76.7% of patients showed to have lower or near to compensation levels of the second HbA1c 3 months later after the onset of type 1 DM.

Almost 33% of the investigated children were found to have subclinical hypothyroidism, which was transient and the hypothyroidism has been ruled out in the second measurement 3 months later after diabetes compensation. Interest-

ingly, hypothyroidism was highly associated with antibodies values and ketoacidosis ($p<0.05$) - fig. 1. We suppose that the hypothyroidism in ketoacidotic state and at the onset of type 1 DM is rather connected with the severe metabolic changes than anti-diabetic antibodies values.

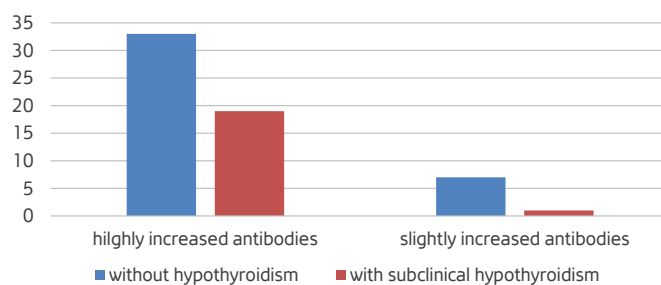


Fig. 1. Subclinical hypothyroidism and anti-diabetic antibodies values in children with type 1 diabetes during its clinical manifestation.

Conclusions: Highly increased (>thirtyfold) anti-beta-cell antibodies titers are due to the severity of clinical manifestation of type 1 DM and are mostly associated with ketoacidotic precoma and coma. We assume that the higher are anti-beta-cell antibodies, the more aggressive is the destruction process and the more severely the clinical features of type 1 DM are manifested in children. Ketoacidosis was positively associated with highly increased titers of antibodies without any sex predominance. Hypothyroidism was highly associated with antibodies values and ketoacidosis during the clinical manifestation of type 1 DM. Autoantibodies against beta cells play a significant role in the development and progression of type 1 DM in children, and further investigations should be performed to evaluate the relationships between antibodies levels at the manifestation and onset of type 1 DM and severity and liability of its duration, and later complications.

REFERENCES

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014, Diabetes Care, 2014;37(suppl. 1):S14-S80
- Atkinson M.A., Eisenbarth G.S., Michels A.W. Type 1 diabetes. Lancet, 2014;383:69-82
- Bertuzzi F., Verzaro R., Provenzano V., Ricordi C. Brittle type 1 diabetes mellitus. Curr. Med. Chem., 2007;14:1739-1744
- Imran S.A., Rabasa-Lhoret R., Ross S. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: targets for glycemic control. Can. J. Diabetes, 2013;37(suppl. 1):S31-S34
- Kawasaki E. Type 1 diabetes and autoimmunity. Clin. Pediatr. Endocrinol., 2014 Oct; 23(4): 99-105
- Kawasaki E., Matsuura N., Eguchi K. Type 1 diabetes in Japan. Diabetologia, 2006;49: 828-36
- Kitabchi A.E., Umpierrez G.E., Miles J.M. et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care 2009;32:1335-1343
- Lind M., Svensson A.M., Kosiborod M. et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. N. Engl. J. Med., 2014;371:1972-1982
- Little R.R., Rohlfing C.L., Sakis D.B. et al. Status of hemoglobin A1c measurement and goals for improvement: from chaos to order for improving diabetes care. Clin. Chem., 2011;57:205-214
- Sacks D.B., Arnold M., Bakris G.L. et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Diabetes Care, 2011;34:e61-e99
- Sacks D.B. Measurement of hemoglobin A1c: a new twist on the path to harmony. Diabetes Care, 2012; 35:2674-2680
- Wenzlau J.M., Juhl K., Yu L., Moua O., Sarkar S.A., Gottlieb P. et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major auto-antigen in human type 1 diabetes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2007;104: 17040-5

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՏԻՊ 1 ՇԱՔԱՐԱՅԻՆ ԴԻԱԲԵՏԻ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԴՐՍԵԿՈՐՄԱՆ ԾԱՆՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ՈՒՂԵԿՑՈՂ ԶԻՊՈԹԻՐԵՈՉԸ ԵՐԵՒԱՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ

Նավասարդյան Լ.Վ.^{1,2}, Ղուբայան Ա.Ա.¹¹ ԵՊԲՀ, Էնդոկրինոլոգիայի ամբիոն² «Մուրացան» հիվանդանոցային համալիր, Էնդոկրինոլոգիայի կլինիկա

Բանալի բառեր՝ շաքարային դիաբետ, հիպերգլիկեմիա, աուտոհակամարմիններ, կլինիկական մանիֆեստացիա, կետոացիդոզ:

Շաքարային դիաբետ (ՇԴ) տիպ 1-ը, ունենալով հիվանդացության և մահացության բարձր ցուցանիշներ, մանկահասակ բնակչության շրջանում համարվում է կարևորագույն Էնդոկրին խանգարումներից մեկը: Տվյալ աշխատանքի նպատակն է տիպ 1 ՇԴ ունեցող երեխաների շրջանում հայտնաբերել որևէ կապ հակամարմինների մակարդակի և հիպոթիրեոզի առկայության, կլինիկական մանիֆեստացիայի ծանրության, ինչպես նաև հետագա կարճաժամկետ կոմպենսացիայի հետ: Հաշվարկելով կորեյացիայի ինդեքսը, մեր կողմից չի հայտնաբերվել որևէ կորեյացիա՝ հակամարմինների բացարձակ մակարդակի և C-պեպտիդի ($r < 0,02$), ինչպես նաև հակամարմինների և ՄՔԻ բացարձակ արժեքների միջև ($r < 0,03$): Հետազոտված բոլոր 60 երեխաների և դեռահասների 86,7%-ը հիվանդանոց ընդունվելիս ունեցել են սուր կլինիկական դրսևորումներ և կետոացիդոզ, որոնցից 94,2% եղել են պրեկոմատոզ կամ գիտակցության խանգարման տարբեր աստիճաններում՝ 8 հիվանդ չեն ունեցել որևէ խանգարում, 3-ի մոտ հայտնաբերվել է կետոզ առանց ացիդոզի, և մնացած 49-ի մոտ առկա է եղել սուր կետոացիդոզ:

Հայտնաբերվել է դրական կապ հակամարմինների բարձր մակարդակի և կետոացիդոզի դրսևորման միջև՝ առանց սեռային դոմինանտության ($p < 0,05$): Նկատվել է դրական համեմատական կապ գլիկոզիլացված հեմոգլոբինի (HbA_{1c}) և հակամարմինների բացարձակ մակարդակի միջև, որը սակայն վիճակագրորեն հավաստի չի եղել ($p = 0,049$): 3 ամիս անց երկրորդ անգամ որոշված HbA_{1c} -ի և հակամարմինների մակարդակների միջև որևէ կապ չի հայտնաբերվել ($p > 0,05$): Գրեթե 33% հետազոտված երեխաների մոտ հայտնաբերվել է սուբկլինիկական հիպոթիրեոզ, որը եղել է անցողիկ՝ տրանզիտոր, և դիաբետի կեմպենսացիայից 3 ամիս անց վահանաձեղծի հորմոնների հետազոտությունը կրկնելուց հետո հիպոթիրեոզն ինքնուրույն՝ առանց բուժման անցել է:

Հատկանշական է, որ հայտնաբերվել է արտահայտված կապ հիպոթիրեոզի և հակամարմինների մակարդակի, ինչպես նաև կետոացիդոզի միջև ($p < 0,05$): Բետա-բջջային հակամարմինները մեծ դեր են խաղում տիպ 1 ՇԴ առաջացման և զարգացման գործում, և անհրաժեշտ են հետագա հետազոտություններ գնահատելու համար դիաբետի մանիֆեստացիայի պահին հակամարմինների մակարդակի փոխարարբերությունը հիվանդության սկզբի, նրա ընթացքի ծանրության և լարելիության միջև:

РЕЗЮМЕ

ТЯЖЕСТЬ КЛИНИЧЕСКОЙ МАНИФЕСТАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ И СОПУТСТВУЮЩИЙ ГИПОТИРЕОЗ

Навасардян Л.В.^{1,2}, Губатян А.А.¹¹ ЕГМУ, кафедра эндокринологии² Больничный комплекс «Мурацан», клиника эндокринологии

Ключевые слова: сахарный диабет, гипергликемия, аутоантитела, клиническая манифестация, кетоацидоз.

Сахарный диабет (СД) типа 1 в педиатрической популяции является одним из наиболее важных эндокринных расстройств с высокой заболеваемостью и смертностью. **Целью** данной работы является выявление возможной связи между абсолютными значениями антител и сопутствующим гипотиреозом, тяжестью клинических проявлений, а также с более поздней кратковременной компенсацией СД типа 1 у детей.

В исследовании нами не было обнаружено никакой корреляции между абсолютными уровнями антител и С-пептидом ($r < 0,02$), а также между антителами и абсолютными значениями индекса массы тела ($r < 0,03$). Из всех 60 детей и подростков 86,7% были госпитализированы в тяжелом состоянии и с кетоацидозом, 94,2% из которых находились в прекоматозном или коматозном состоянии с нарушениями сознания разной степени: у 8 пациентов не было никаких клинических нарушений, у 3-х – был обнаружен кетоз без ацидоза, а у остальных 49 пациентов был диагностирован тяжелый кето-

ацидоз. Кетоацидоз положительно ассоциировал с высокими титрами антител без какого-либо полового доминирования ($p < 0,05$). Гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}) при манифестации ассоциировался с более высокими значениями антител, однако эта корреляция оказалась статистически не достоверной ($p = 0,049$). Через три месяца после клинической манифестации СД типа 1 повторно измеряли уровень HbA_{1c} и обнаружили, что он (уровень HbA_{1c} при повторном измерении) не связан с титрами антител ($p > 0,05$).

Почти у 33% исследованных детей обнаружен субклинический гипотиреоз транзитного характера – при втором измерении (через 3 месяца после компенсации диабета) гипотиреоз отсутствовал. Интересно, что гипотиреоз статистически достоверно ассоциировал со значениями антител и кетоацидозом ($p < 0,05$). Аутоантитела к бета-клеткам играют большую роль в развитии и прогрессировании СД типа 1 у детей, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования для оценки взаимосвязи между уровнями антител при проявлении и манифестации СД типа 1 и тяжестью, и летальностью его течения, а также поздними осложнениями.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТИМУЛЯЦИИ ОВУЛЯЦИИ ИНГИБИТОРАМИ АРОМАТАЗЫ И ИХ СОЧЕТАНИЕМ С ГОНАДОТРОПИНАМИ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Чзмачян Р.А.

Центр Репродукции Человека, Ереван

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, ановуляция, бесплодие, летрозол, гонадотропины.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее распространенным эндокринным заболеванием, которым страдают женщины репродуктивного возраста. Распространенность СПКЯ варьирует в диапазоне от 9% до 18% и зависит от используемых диагностических критериев [10, 12]. В структуре эндокринного бесплодия частота СПКЯ достигает 75% [6]. СПКЯ является мультифакториальным заболеванием, проявления которого включают нарушения менструального цикла, хроническую ановуляцию, гиперандрогению, кистозные изменения яичников и бесплодие [3, 5]. В современных условиях СПКЯ рассматривают, прежде всего, как гиперандрогенное состояние, которое сочетается с овариальной дисфункцией и является диагнозом только после исключения других эндокринных причин гиперандрогении [11].

Внимание врачей при лечении бесплодия, сопутствующего СПКЯ, направлено на регуляцию менструального цикла и стимуляцию овуляции. С целью стимуляции овуляции используют кломифен, препараты человеческого менопаузального гонадотропина (ЧМГ) и рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон в сочетании с агонистами и антагонистами гонадотропного релизинг гормона [4]. По некоторым данным эффективность консервативных методов в плане восстановления овуляции достигает 80%, но беременность при этом наступает значительно реже (только у 40% женщин) [3, 5]. Нередки также случаи так называемой кломифен-резистентности, когда препарат оказывается неэффективным даже при 2-х или 3-х кратном увеличении его дозы.

Гонадотропины используются в качестве препаратов второго ряда при неэффективности кломифена цитрата. Индукция овуляции гонадотропинами обеспечивает вступление в гонадотропинзависимую фазу роста большего количества фолликулов. Результативность стимуляции гонадотропинами довольно высока, однако доля многоплодной беременности достигает

34%, а частота синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) тяжелой степени достигает 4,6%. Комбинированная терапия кломифен цитратом и препаратами гонадотропинов не оправдана вследствие потенцирования их эффектов и возможного развития СГЯ [2, 8].

Поиск эффективных и безопасных методик стимуляции овуляции остается актуальной проблемой современной гинекологии. В последние годы предложена концепция стимуляции овуляции ингибитором ароматазы летрозолом [1, 7]. Однако многие вопросы, в частности, эффективность монотерапии летрозолом в сравнении с его сочетанным применением с гонадотропинами, остаются недостаточно изученными. Данный факт и послужил **целью** нашего исследования, которая заключалась в сравнении эффективности применения летрозола и сочетанного назначения летрозола с гонадотропинами у женщин, страдающих бесплодием и СПКЯ.

Материал и методы

Исследование проведено в соответствии с требованиями этического комитета при ЕГМУ им. М. Гераци. Проведена стимуляция овуляции у 88 женщин с СПКЯ, страдающих бесплодием. Исследование проведено за период с 2012 по 2015 год. Диагноз СПКЯ ставился на основании рекомендаций Роттердамского консенсуса [11]. В каждом наблюдении определяли индекс массы тела (ИМТ).

В дополнение к общепринятым методам обследования все женщины были подвергнуты следующим гормональным исследованиям: определение в сыворотке крови на 3-й день менструального цикла концентраций фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, пролактина, 17-ОН прогестерона, тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4св.), свободного тестостерона (Тсв.), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-S), антимюллерова гормона (АМГ).

Критериями исключения служили: патологические показатели функции щитовидной железы, гипопиза (гиперпролактинемия). Легкая или тяжелая формы

Таблица 1
Клинико-демографические параметры обследованного контингента женщин

Клинико-демографические параметры	I группа (n=40)			II группа (n=48)		
	Значения			Значения		
	мини-мальные	макси-мальные	средние	мини-мальные	макси-мальные	средние
Возраст (лет)	21	38	25,42±4,12	20	40	26,33±4,63
ИМТ	19,2	27,4	24,32±2,57	18,8	26,9	23,16±2,13
Продолжительность бесплодия (лет)	2	7	2,62±1,93	1	7	2,71±1,85
Бесплодие I	36			40		
Бесплодие II	4			8		

олигоастенозооспермии у супруга или партнера также служили критерием исключения.

Схема индукции овуляции у 40 пациенток (I группа) заключалась в назначении летрозола (Фемара, Novartis) в дозе 5 мг с 3-его по 7-й дни менструального цикла, а у 48 женщин (II группа) применение ингибитора ароматазы по аналогичной схеме было сочетано с внутримышечным введением 75 IU гонадотропина на 7-й и 9-й дни. В обеих группах индуктор овуляции (хорионический гонадотропин) в дозе 5000 IU вводился при достижении доминантного фолликула 18 мм. Паре предлагалось провести половое сношение в течение последующих 2-3х дней. При отсутствии беременности лечение повторялось по тому же принципу в течение 5 последующих циклов.

Влагалищное ультразвуковое исследование проводилось на аппарате “Mindray DC-N3” с обязательным определением количества антральных фолликулов на 3-й день цикла. Количество последних равное 10 и более соответствовало ультразвуковым критериям СПКЯ. Всем женщинам проводилась фолликулометрия на 9-й, 11-й дни менструального цикла и далее согласно протоколу (в день индукции овуляции и через день после полового сношения, для уточнения произошедшей овуляции), а также детальное изучение состояния эндометрия.

Беременность диагностировалась определением концентрации хорионического гонадотропина (ХГ) в сыворотке крови и последующим выявлением сердцебиения плода на 7 неделе беременности.

Основными исходными параметрами служили: частота восстановления овуляторных циклов, наступление беременности и роды живым плодом. Вторичными параметрами служили: состояние эндометрия, количество зрелых фолликулов, а также осложнения беременностей в ранние и поздние сроки.

Результаты и обсуждение

Среди обследованного контингента женщин первичным бесплодием страдали 36 женщин I группы и 40 – II группы. При этом продолжительность бесплодия колебалась в интервале от 1 года до 7 лет, составляя в среднем 2,62±1,93 лет для I группы и 2,71±1,85 лет для II (табл. 1). Достоверных различий в отмеченных показателях между клиническими группами не установлено.

Не выявлено достоверных различий и при рассмотрении среднего возраста женщин в группах: 25,42±4,12 лет в I группе против 26,33±4,63 лет во II (p>0,05). Минимальный возраст соответствовал 20 годам, а максимальный – 40.

Как видно из таблицы, наблюдений с выраженным ожирением в нашем исследовании отмечено не было. Только у 9 пациенток имела место избыточная масса тела, когда ИМТ соответствовал интервалу от 25 до 30, а значимых различий в отмеченном показателе между группами не отмечено.

Данные о частоте критериев СПКЯ согласно Роттердамскому консенсусу среди обследованного контингента женщин представлены в таблице 2.

Принято выделять 4 фенотипа СПКЯ: 1- олиго- или ановуляция с гиперандрогенией и поликистозом яичников; 2- олиго- или ановуляция с гиперандрогенией; 3- гиперандрогения с поликистозом яичников; 4- олиго- или ановуляция с поликистозом яичников.

Согласно структурной характеристике критериев СПКЯ в нашем исследовании во II группе отмечены только 2 фенотипа: гиперандрогения с поликистозом яичников и ановуляция с поликистозом яичников – по 24 случая (по 50%). В то же время, поликистоз яичников при ультразвуковом исследовании диагностирован в подавляющем количестве наблюдений I группы (95%) и у всех женщин II группы.

Данные изучения гормонального статуса обследо-

Таблица 2
Критерии СПКЯ по Роттердамскому консенсусу среди обследованного контингента женщин

Критерии СПКЯ		I группа (n=40)		II группа (n=48)	
		Частота		Частота	
		абс	%	абс	%
Ановуляция		26	65	24	50
Гиперандрогения		14	35	24	50
Количество фолликулов (10 и более)	справа	38	95	48	100
	слева	38	95	48	100

Таблица 3
Гормональный статус организма женщин обследованного контингента

Гормоны	Единицы измерения	Референсные значения	Результаты
ФСГ	мЕд/мл	3,5-12,5	5,80±2,31
ЛГ	мЕд/мл	2,4-12,6	7,22±3,25
Эстрадиол	пг/мл	12,5-166	51,07±20,44
Пролактин	нг/мл	4,8-23,3	13,22±5,86
17-ОН прогестерон	нг/мл	0,1-0,8	0,91±0,52
ТТГ	мЕд/мл	0,27-4,2	2,09±1,08
Т4св.	пмоль/л	12-22	13,29±2,49
Тестостерон св.	пг/мл	2,6-5,5	2,60±1,51
ДГЭА-S	Мкмоль/л	1,65-11	5,05±2,24
АМГ	нг/мл	0,67-7,55	5,14±2,50

ванных женщин не выявили каких-либо достоверных различий между группами (табл. 3).

Средние значения ФСГ и ЛГ соответствовали нормативному диапазону в обеих группах при отсутствии достоверных различий ($p>0,05$). Гиперпролактинемия диагностирована только в 3 случаях (7,5%) в I группе и в 4 наблюдениях – во II (8,3%). Гипотиреоз отмечен у 5 пациенток (12,5%) I группы и у 8 (16,7%) во II. Только после проведения соответствующей корректирующей терапии у отмеченных пациенток начата стимуляция овуляции. Средняя концентрация АМГ составила в I группе $7,34\pm3,11$ нг/мл и $5,14\pm2,50$ нг/мл во II при отсутствии достоверных различий ($p>0,05$).

Результаты исследований относительно эффективности стимуляции овуляции при использовании летрозола и его комбинированном назначении с гонадотропинами среди женщин, страдающих бесплодием и СПКЯ приведены в таблице 4.

Как видно из таблицы, в первой группе женщин (монотерапия летрозолом) восстановления овуляторных циклов удалось добиться в подавляющем количестве наблюдений – 84,6%. Причем овуляторная функция нормализовалась в течение первого месяца больше чем в половине наблюдений – 53,8%. В то же время все случаи овуляторных циклов имели место в течение первых 3 месяцев назначения летрозола. Применение препарата в 4-ом и 5-ом циклах было не-

эффективным. Во II группе женщин добиться овуляции удалось во всех случаях. Наиболее эффективным оказался первый месяц стимуляции овуляции, когда восстановление функции было диагностировано в 83,3% наблюдений. Таким образом, как при использовании только летрозола, так и при комбинированном назначении летрозола и гонадотропинов наиболее часто восстановление овуляции отмечено в первом цикле. Отмеченные данные, с нашей точки зрения, позволяют рекомендовать назначение ингибитора ароматазы и его комбинации с гонадотропинами для достижения овуляции только в течение первых трех циклов.

Количество зрелых фолликулов в обеих группах в зависимости от цикла и протокола стимуляции овуляции значимых изменений не претерпевало и соответствовало интервалу от $1,4\pm0,7$ во 2-ом цикле I группы до $1,8\pm0,6$ во II группе ($p>0,05$). Выраженных изменений в зависимости от цикла стимуляции и используемой схемы назначения препаратов не претерпевала и толщина эндометрия, интервал значений которой составил от $6,6\pm0,7$ мм во 2-ом месяце I группы до $7,7\pm0,9$ мм в первом месяце II группы.

Клинического наступления беременности удалось достичь у 18 (45%) женщин I группы и 29 (60,4%) пациенток II группы ($p<0,05$). Как видно, имеет место возрастание частоты клинического наступления беременности при использовании комбинированного метода.

Таблица 4

Результаты стимуляции овуляции при использовании летрозола и комбинированном назначении летрозола и гонадотропинов

Результат	Группы	1 цикл	2 цикл	3 цикл	4 цикл	5 цикл	Всего
Восстановление овуляции	I (n=26)	14 (53,8%)	6 (23,1%)	2 (7,7%)	-	-	22 (84,6%)
	II (n=24)	20 (83,3%)	3 (12,5%)	1 (4,2%)	-	-	24 (100%)
Количество зрелых фолликулов	I (n=40)	1,6±0,4	1,4±0,6	1,5±0,5	1,5±0,5	1,5±0,6	1,5±0,6
	II (n=48)	1,8±0,6	1,7±0,7	1,7±0,7	1,6±0,6	1,7±0,6	1,7±0,7
Толщина эндометрия (мм)	I (n=40)	7,1±0,6	6,6±0,7	6,9±0,6	7,1±0,8	7,0±0,8	6,9±0,7
	II (n=48)	7,7±0,9	7,2±0,8	7,5±0,8	6,9±0,7	7,1±0,7	7,3±0,8
Беременность	I (n=40)	7 (17,5%)	7 (17,5%)	3 (7,5%)	1 (2,5%)	-	18 (45%)
	II (n=48)	9 (18,75%)	8 (16,7%)	6 (12,5%)	4 (8,3%)	2 (4,2%)	29 (60,4%)
Роды	I (n=40)	6 (15%)	6 (15%)	3 (7,5%)	1 (2,5%)	-	16 (40%)
	II (n=48)	7 (14,6%)	8 (16,7%)	6 (12,5%)	4 (8,3%)	2 (4,2%)	27 (56,25%)
Выкидыши	I (n=40)	1 (2,5%)	1 (2,5%)	-	-	-	2 (5%)
	II (n=48)	1 (2,1%)	-	-	-	-	1 (2,1%)
Неразвивающаяся беременность	I (n=40)	-	-	-	-	-	-
	II (n=48)	1 (2,1%)	-	-	-	-	1 (2,1%)

Отмеченное преимущество сохраняется и при рассмотрении частоты родов, которая в I группе составила 40%, а во II достигает 56,25%. Частота самопроизвольного прерывания беременности в клинических группах практически не различалась. В I группе отмечено 2 самопроизвольных аборта (5%). Во II группе в 1 случае имел место самопроизвольный выкидыш и в 1 наблюдении – неразвивающаяся беременность, что суммарно составило 4,2%.

Следует также отметить, что ни в первой, ни во второй группах обследованных женщин случаев СГЯ легкой или тяжелой степени не было. Не выявлено также случаев аномалий развития плода.

Таким образом, при рассмотрении частоты клинического наступления беременности отмечено преимущество сочетанного назначения летрозола и гонадотропинов, которое сохраняется и при сопоставлении методов в плане исходов беременности.

Сравнение эффективности рассмотренных нами методов стимуляции проведено и другими исследователями. Так, сопоставлены результаты назначения кломифена, летрозола и летрозола в сочетании с человеческим менопаузальным гонадотропином (ЧМГ) (5 инъекций) у больных СПКЯ. Частота восстановления овуляций и наступления беременности в 3 группе была самой высокой и составила 55,7% [9]. В наших иссле-

дованиях при назначении комбинированного метода отмечена аналогично высокая частота беременности и родов, однако, при этом было использовано значительно меньшее количество гонадотропинов.

В другом исследовании использованы следующие схемы: летрозол в дозе 5 мг в течение 5 дней с гонадотропинами; летрозол в дозе 7,5 мг в течение 3 дней с гонадотропинами; высокие дозы гонадотропинов. Установлено, что дозы гонадотропинов в группах с использованием летрозола были значительно ниже, чем в группе 3. Однако частота клинического наступления беременности и рождаемости были сопоставимы между тремя группами. Приоритетным авторы считают экономическую выгоду сочетанного использования препаратов [13], что подтверждается результатами нашего исследования.

Таким образом, комбинированное назначение летрозола с гонадотропинами имеет преимущество перед использованием только ингибитора ароматазы как в частоте клинического наступления беременности, так и частоте живорождений. Представленная нами схема стимуляции овуляции у женщин, страдающих бесплодием и СПКЯ, является эффективным и безопасным методом и может быть рекомендована как протокол первой линии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Гродницкая Е.Э., Курцер М.А. Антимюллеров гормон как маркер степени овуляторной дисфункции у женщин с синдромом поликистозных яичников // Журнал акушерства и женских болезней. 2012, N 1, с. 102-105
2. Ищенко А.И., Агаджанян Э.С., Ищенко А.А., Горбенко О.Ю. Современные подходы в лечении синдрома Штейна-Левенталя // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. 2015, N 4, с. 20-25
3. Мамедалиева Н.М., Грушевский В.Е., Суюмбаева Г.М., Апселенова М.К. Современные аспекты синдрома поликистозных яичников // Вестник КазНМУ, 2015, N 2, с. 23-27
4. Миронова М.П., Фазлыева Э.А. Особенности индукции овуляции у женщин различного возраста с синдромом поликистозных яичников // Акушерство, гинекология и репродукция. 2013, N 3, с. 9-12
5. Мишарина Е.В., Бородин В.Л., Главнова О.Б. и соавт. Инсулинорезистентность и гиперандрогенемия // Журнал акушерства и женских болезней. 2016, N 1, с. 75-86
6. Парамонова О.В., Коренская Е.Г., Трофименко А.С., Зборовская И.А. Современные взгляды на методы диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников // Медицинский альманах. 2012, N 5 (24), с. 66-69
7. Савина В.А. Роль ароматазы в патогенезе синдрома поликистозных яичников: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. 2012, 22 с.
8. Чеботникова Т.В., Мельниченко Г.А., Семичева Т.В. Принципы восстановления фертильности у больных с СПКЯ // Вестн. переп., 2008, N 1-2, с. 38-51
9. Chen Z., Zhang M., Qiao Y., Yang J. Effects of letrozole in combination with low-dose intramuscular injection of human menopausal gonadotropin on ovulation and pregnancy of 156 patients with polycystic ovary syndrome // Pak. J. Med. Sci., 2016, V. 32, N 6, P. 1434-1438
10. Rosenfield R.L., Ehrmann D.A. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited // Endocr. Rev., 2016, V. 37, N 5, P. 467-520
11. Rotterdam ESHRE /ASRM-Sponsored Consensus Workshop Group 2004. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome // Hum. Reprod., 2004, V. 19, N 1, P. 41-47
12. Spritzer P.M. Polycystic ovary syndrome: reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances. // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol., 2014, V. 58, N 2, P. 182-187
13. Yang R., Li H., Li R. et al. A comparison among different methods of letrozole combined with gonadotropin in an antagonist protocol and high-dose gonadotropin ovarian stimulation antagonist protocol in poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization // Arch. Gynecol. Obstet., 2016, V. 294, N 5, P. 1091-1097

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ԱՌՈՄԱՏԱԶԱՅԻ ԻՆՅԵԲԻՏՈՐՆԵՐԻ ԵՎ ԳՈՆԱԴՈՏՐՈՊԻՆՆԵՐԻ ԿԻՐԱՌՄԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆԱԿԵՏՈՒԹՅՈՒՆԸ ԶՎԱՐԱՆՆԵՐԻ ՊՈԼԻԿԻՍՏՈՉ ՋԱՄԱԽՏԱՆԻՇ ՈՒՆԵՑՈՂ ԿԱՆԱՆՑ ԾՐՋԱՆՈՒՄ

Եվանյան Ռ.Ա.

Մարդու պտղաբերության կենտրոն, Երևան

Բանալի բառեր՝ ձվարանների պոլիկիստոզ համախտանիշ (ՁՊԿՀ), անօվուլյացիա, անպտղություն, լետրոզոլ, գոնադոտրոպիններ:

Հետազոտման նպատակն է ձվարանների պոլիկիստոզ համախտանիշ (ՁՊԿՀ) ունեցող կանանց շրջանում համեմատել լետրոզոլի կիրառման, ինչպես նաև լետրոզոլի և գոնադոտրոպինների համակցված կիրառման արդյունավետությունը:

Անպտղությամբ տառապող ՁՊԿՀ ունեցող 88 կանանց դեպքում կատարվել է ձվազատման խթանում: ՁՊԿՀ-ի ախտորոշումը կատարվել է Ռոտերդամյան համաձայնագրի հիման վրա: 40 հիվանդի դեպքում /խումբ 1/ ձվարանների խթանման համար կիրառվել է լետրոզոլ /Femara, Novartis/ դաշտանային ցիկլի 3-րդից 7-րդ օրերի ընթացքում, իսկ 48

կանանց դեպքում /խումբ 2/ լետրոզոլը նշանակվել է նույն սխեմայով և ավելացվել է 75 ՄՄ հոնադոտրոպին դաշտանային ցիկլի 7-րդ և 9-րդ օրերին: Հղիության բացակայության դեպքում ձվազատման խթանումը կրկնվել է նույն սկզբունքով հաջորդ 5 ցիկլերի ընթացքում:

Այսպիսով, մեր հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել, որ լետրոզոլի նշանակումը՝ հոնադոտրոպինների հետ համակցված, առավելություն ունի միայն լետրոզոլի կիրառման նկատմամբ ինչպես կլինիկական հղիության հաճախականության, այնպես էլ կենդանի պտղով ծննդաբերության հաճախականության առնչությամբ: Անպտղությամբ տառապող ՁՊԿՀ-ով կանանց դեպքում ձվազատման խթանման ներկայացված սխեման արդյունավետ է և կարող է օգտագործվել որպես ձվարանների խթանման առաջնային արձանագրություն:

SUMMARY

THE USE OF LETROZOLE AND GONADOTROPINS IN OVULATION INDUCTION IN INFERTILE WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

*Tshzmachyan R.A.**"Fertility Center", Yerevan*

Keywords: *polycystic ovary syndrome, anovulation, infertility, letrozole, gonadotropins.*

The aim of this research was to compare the efficacy of using only letrozole and letrozole with the combination of gonadotropins in infertile women with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Ovarian stimulation was conducted in 88 women with PCOS suffering from infertility. The diagnosis of PCOS was made based on the Rotterdam consensus recommendation. In 40 women (group 1) only letrozol (Femara, Novartis) in the dose of 5mg was used from the 3rd to 7th day of the menstrual cycle and

in 48 women (group 2) letrozole was used according to an analogous scheme, in combination with intramuscular injection of 75 UI gonadotropin on the 7th and 9th days of menstrual cycle. In case of the absence of pregnancy the treatment was repeated according to the same principle during the next 5 cycles.

It has been revealed that combined administration of letrozol with gonadotropins has an advantage over the use of only aromatase inhibitors related to both the clinical pregnancy and live-birth rates. The presented scheme of ovulation induction is an effective and safe method for ovulation induction in infertile women and can be recommended as a first-line protocol.

ՀՏԴ. 618.146-006.6(479.25)

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅՈՒՆՈՒՄ ԱՐԳԱՆԴԻ ՊԱՐԱՆՈՑԻ ԶԱՆԳԵՐԻ ՏԱՐԱԾՎԱԾՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ՍԵՐԻՆԻՆԳԱՅԻՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՏՎՅԱԼՆԵՐԸ

Կուլջոյան Լ.Ս.

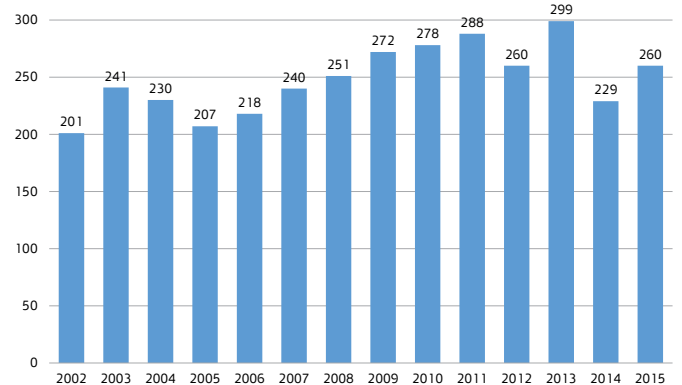
ՀՀ Առողջապահության նախարարության ակադեմիկոս, Ավրաբեկյանի անվան Առողջապահության ազգային ինստիտուտ

Բանալի բառեր՝ արգանդի պարանոցի քաղցկեղ, տարածվածություն, մահացություն, սերինինգային ծրագիր, ՊԱԴ-թուղթ:

Կանանց շրջանում արգանդի պարանոցի քաղցկեղից (ԱՊԶ) մահացությունը իր տարածվածությամբ երկրորդն է: Ամբողջ աշխարհում տարեկան ԱՊԶ-ով հիվանդանում է մոտ 500 000, մահանում՝ 200 000 կին [8, 9]: ԱՊԶ-ի առաջացման և տարածման պատճառների ուսումնասիրությունը պայմանավորված է ոչ միայն այս ախտաբանության բարձր տարածվածությամբ, այլև այն հանգամանքով, որ ԱՊԶ-ն ախտահարում է ռեպրոդուկտիվ համակարգը, իսկ արմատական բուժումը հանգեցնում է և կնոջ հաշմանդամության, և մանկածնության ֆունկցիայի բացակայությանը [11, 13]: GLOBOCAN-ի (2008) տվյալների համաձայն՝ ԱՊԶ-ի ցուցանիշները կազմում էին տարեկան՝ Ռուսաստանում՝ 13 708 դեպք, Եվրոպայում՝ 54 323 դեպք, ԱՄՆ-ում՝ 80 711 դեպք: Միջինը ԱՊԶ-ով հիվանդացության ցուցանիշները ամբողջ աշխարհում կազմում է տարեկան 529 828 դեպք: Եթե այսպես շարունակվի, ապա 2050 թ. ԱՊԶ-ով հիվանդացությունը ամբողջ աշխարհում տարեկան կկազմի 1 մլն դեպք [12, 14]: Հայաստանի Հանրապետությունում կանանց հիվանդացության ցուցանիշները նույնպես շատ մտահոգիչ են՝ 16,6:100 000 հարաբերությամբ կամ 260-300 դեպք, և ցավոք, վերջին 14 տարիների ընթացքում հիվանդացության բարձր ցուցանիշները դեռ պահպանվում են (նկ. 1) [3, 4]:

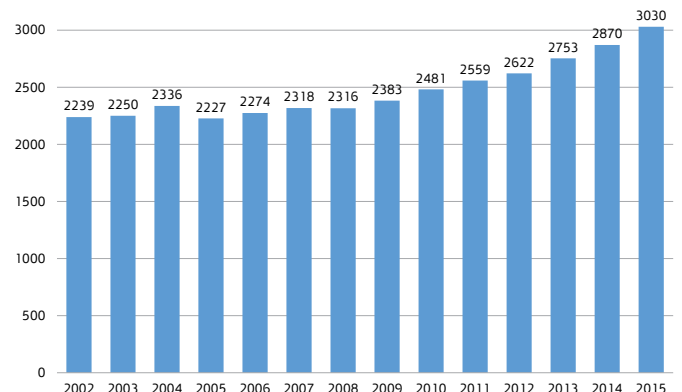
Վերջին 14 տարիների ընթացքում արգանդի պարանոցի քաղցկեղով հսկողության տակ եղող հիվանդների քանակը նույնպես մեծ է, տարեկան միջինը կազմում է 2200-3000 դեպք (նկ. 2) [3, 4]:

Անհանգստացնող է նաև այն փաստը, որ ԱՊԶ-ով դեպքերի մեծ մասը հայտնաբերվում է III-IV փուլերում, երբ բուժման եղանակները արմատական են, հետևաբար կինը կորցնում է մանկածնության ֆունկցիան, նաև դառնում հաշմանդամ: Համաձայն պաշտոնական տվյալների՝ III-IV փուլերում հայտնաբերվել են համապատասխանաբար 153 և 158 դեպքեր, որը մասնավորապես 2016 թ. տվյալներով 2 անգամ գերազանցում է I-II փուլերում հայտնաբերված դեպքերի քանակին (աղ. 1) [3, 4]:



Նկ. 1. Հայաստանի Հանրապետությունում առաջին անգամ ԱՊԶ-ի հաստատված ախտորոշումով հիվանդների քանակը, 2002-2016թթ. [3, 4].

Աղբյուր. Առողջություն և առողջապահություն, 2016, վիճակագրական տարեգիրք (<http://nih.am/arm/section/C4/>)



Նկ. 2. ՀՀ-ում տարեկան սերինինգային հսկողության տակ եղող ԱՊԶ-ով հիվանդների քանակը, 2002-2016 թթ. [3, 4].

Աղբյուր. Առողջություն և առողջապահություն, 2016, վիճակագրական տարեգիրք (<http://nih.am/arm/section/C4/>)

Աղյուսակ 1

Արգանդի պարանոցի չարորակ նորագոյացություններով հիվանդների քանակը՝ ըստ հիվանդության փուլերի, 2015-2016թթ. [3, 4]

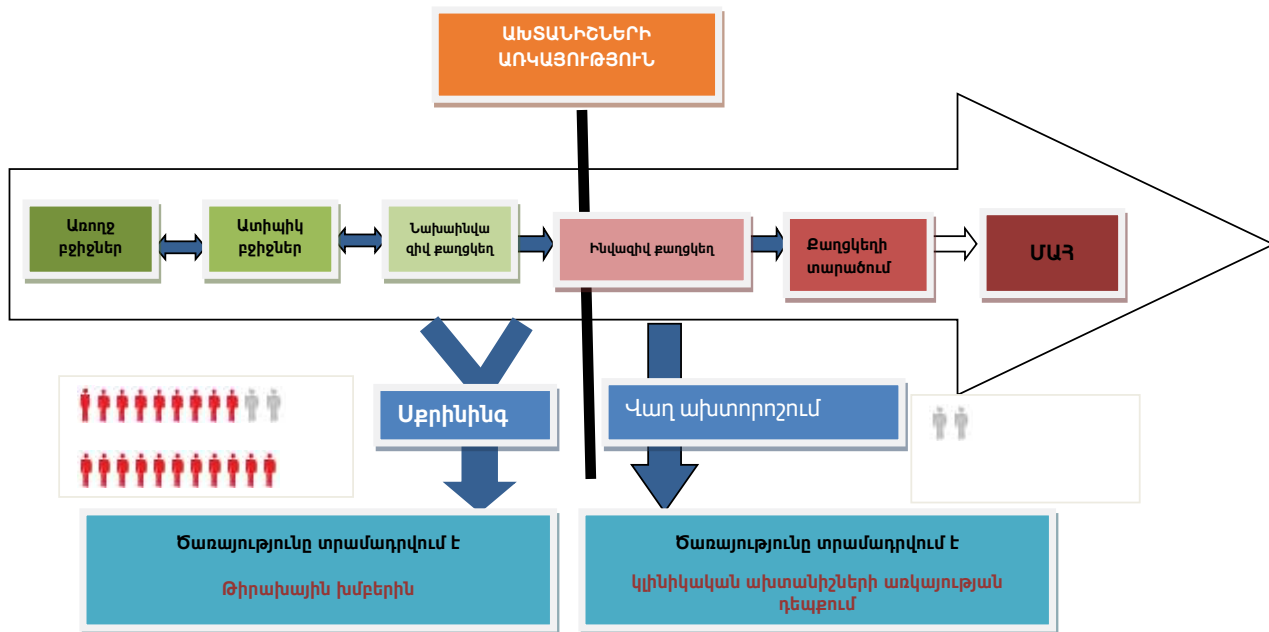
	I-II փուլ	III փուլ	IV փուլ
2015	101	115	38
2016	75	114	44

Աղբյուր. ՀՀ ԱՆ ԱԿԻ ԱՏՎԿ, 2016

Աղյուսակ 2

ՀՀ կանանց մահացությունն արգանդի պարանոցի քաղցկեղից՝ ըստ տարիքային խմբերի, 2015թ. [3, 4]

	ընդամենը	0-4	5-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80 և ավելի
Արգանդի պարանոց	73	0	0	0	0	5	19	23	12	8	6

Աղբյուր. Առողջություն և առողջապահություն, 2016, վիճակագրական տարեգիրք (<http://nih.am/arm/section/C4/>)

Նկ. 3. Արգանդի պարանոցի քաղցկեղի վաղ ախտորոշման և սքրինինգի համեմատականը [10]

Հայաստանի Հանրապետությունում բարձր է նաև ԱՊԶ-ից մահացությունը, մասնավորապես 2015թ. գրանցվել են 73 դեպք, որոնցից 5-ը մինչև 40 տարեկան մանկածնման տարիքի կանանց շրջանում (աղյուսակ 2):

ԱՊԶ-ն արտաքին տեղակայման ուռուցք է, հետևաբար այն ենթակա է տեսողական զննման, նշանակում է կանանց համատարած պարբերաբար հետազոտման դեպքում կարելի է արգանդի պարանոցի քաղցկեղը կանխարգելել կամ հայտնաբերել վաղ փուլում [9, 11, 13, 15]:

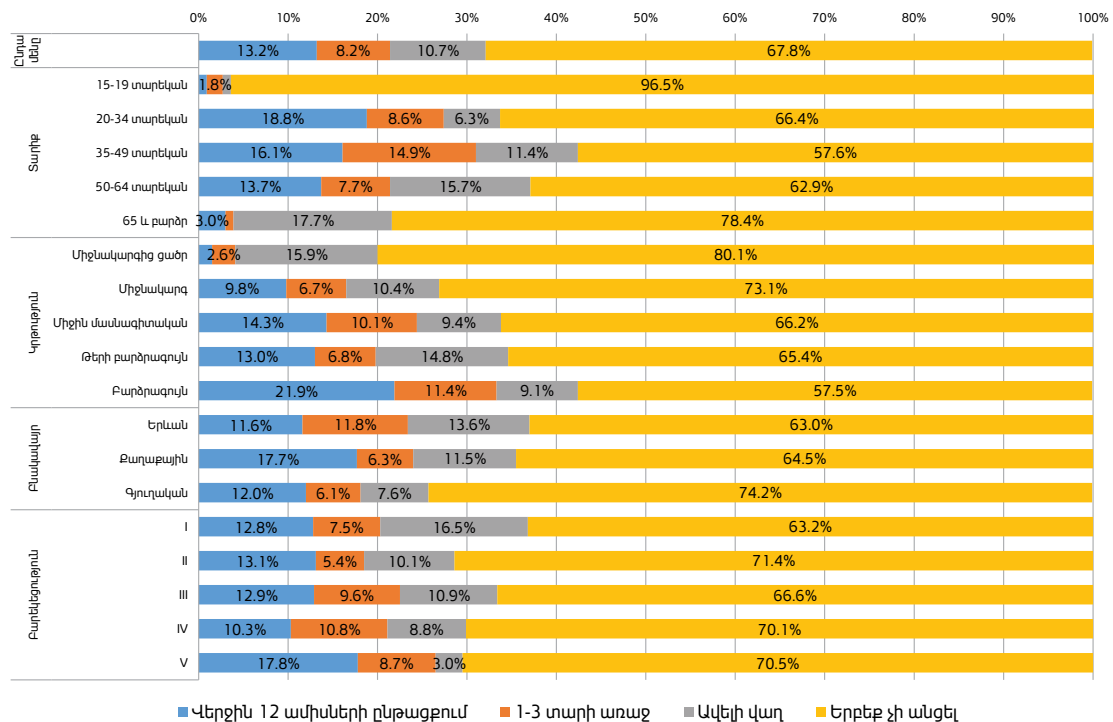
Աշխարհի գիտնականների ուշադրությունը սևեռված է ոչ այդքան արգանդի պարանոցի քաղցկեղի վաղ ախտանիշների կանխարգելմանը, որքան սքրինինգի բարելավմանը: Սքրինինգի նպատակն է թիրախային խմբերի կանանց հետազոտումը՝ ըստ ուղեցուցային ժամանակացույցի (Նկ. 3) [9, 10, 11, 13]:

Սքրինինգի իրականացումը ունի մի քանի առավելություն, մասնավորապես արգանդի պարանոցի զննումը թիրախային խմբերում հստակ ժամանակացույցով՝ ատիպիկ կամ նախաքաղցկեղային բջիջների հայտնաբերմամբ: Տարբեր երկրներում թիրախային խմբերում ընդգրկվող կանանց տարիքը և հե-

տազոտման հաճախականությունը տարբեր են՝ ելնելով տվյալ երկրի տնտեսության հնարավորությունների: Արգանդի պարանոցի քաղցկեղը կանխարգելելու նպատակով Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպությունը հորդորում է 30-60 տարեկան կանանց անցնել ՊԱԴ-թուլքի հետազոտություն, առնվազն երեք տարին մեկ անգամ [10, 13, 15]:

Հիմնականում երկրների մեծամասնությունը հետազոտում են 25-65 տարեկան կանանց առնվազն 1-3-5 տարին մեկ անգամ: Մասնավորապես ՀՀ-ում, «Արգանդի պարանոցի նախաքաղցկեղային վիճակների վաղ հայտնաբերման, վարման և քաղցկեղի կանխարգելման ազգային ուղեցույց»-ի համաձայն՝ ընդգրկվում են սեռական կյանքով ապրող 30-60 տարեկան կանայք, որոնք 3 տարին մեկ անգամ հանձնում են PAP-թեստ (մորֆոլոգիական հետազոտություն), ախտաբանությունների դեպքում՝ ենթարկվում նաև մարդու պապիլոմավիրուսի ԴՆԹ թեստավորման և արգանդի պարանոցի կոլպոսկոպիկ (հեշտոցի և արգանդի պարանոցի հետազոտություն մանրադիտակի՝ կոլպոսկոպի միջոցով) հետազոտության [2]:

2015թ.-ից, ըստ վերը նշված ուղեցույցի, ԱՊԴ հաստատություններում մեկնարկվել է թիրախային



Նկ. 4. ՊԱՊ-քսուբի հետազոտությունների անցած 15 տարեկան և բարձր տարիքի կանայք՝ ըստ սոցիալ-ժողովրդագրական խմբերի, ՀՀ 2016 թ. [1]
 Աղբյուր. ՀՀ ԱՀԳԳ, 2016 ապրիլի վեկույց (<http://nih.am/arm/topic/208/>)

խմբերի կանանց արգանդի պարանոցից ՊԱՊ-քսուբի անվճար հետազոտությունների իրականացում, որի նպատակն է արգանդի պարանոցի նախաքաղցկեղային վիճակների վաղ հայտնաբերումը, որն էլ իր հերթին կնվազեցնի ԱՊԶ-ի տարածվածությունը:

Նկ. 4-ում ներկայացված է 2016թ. առողջապահության համակարգի գործունեության հետազոտության տվյալները [1]: Կանանց ընդգրկվածությունը ՊԱՊ-հետազոտություններում. վերջին 12 ամիսներին ՊԱՊ-քսուբի հետազոտություն է անցել 15-16 տարեկան դեռահասների և կանանց 13,2%-ը, իսկ վերջին երեք տարիների ընթացքում՝ 21,4%-ը, մասնավորապես 30-60 տարիքի կանանց 30%-ը, որը 3 անգամ գերազանցում է 2012-ի ցուցանիշին (10,2%):

Վերջին երեք տարիների ընթացքում հետազոտվել են 20-34 տարեկան կանանց 27,4%-ը, 35-49 տարեկանների՝ 31,0%-ը և 50-64 տարեկանների՝ 21,4%-ը, իսկ վերջին 12 ամիսների ընթացքում հետազոտված կանանց հարաբերական թիվը զգալիորեն բարձր է 20-34 (18,8%) և 35-49 (16,1%) տարիքային խմբերում, որը հուսադրող է, քանի որ ապահովում է մասնավորապես տարիքի կանանց առողջության պահպանումը: Գծապատկեր 3-ում նաև պատկերված են կանանց հետազոտման ցուցանիշները՝ ըստ կրթական մակարդակի և մարզերի:

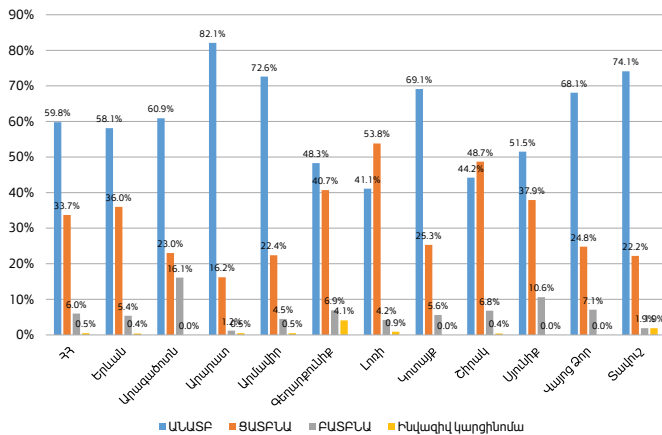
◆ հետազոտված կանանց հարաբերական թիվը կրթամակարդակի աճին զուգահեռ աճում է:

Վերջին 12 ամիսների ընթացքում միջնակարգից ցածր կրթությամբ կանանց ընդգրկվածությունը 1,5% է, իսկ վերջին երեք տարիների ընթացքում՝ 2,6%: Բարձրագույն կրթությամբ կանանց շրջանում այդ ցուցանիշները համապատասխանաբար 21,9% և 33,3% են:

◆ հետազոտված կանանց հարաբերական թիվը պայմանավորված է նաև բնակավայրով: Երևանում և մարզային քաղաքներում վերջին տարիների ընթացքում հետազոտվել են համապատասխանաբար 23,4% և 24%-ը, իսկ գյուղերում՝ 18,1%-ը:

◆ հարկ է նշել, որ վերջին 12 ամիսներին գերազանցում է Երևանի ցուցանիշը (11,6%), որը մոտ է գյուղերում հետազոտված կանանց ցուցանիշին (12%):

01.01.2015-31.12.2016թթ. ընկած ժամանակահատվածում իրականացված սքրինինգային հետազոտությունների արդյունքում ընդհանուր առմամբ հայտնաբերվել են հետևյալ շեղումները. ԱՆԱՏԲ (անորոշ նշանակության ատիպիկ տափակ բջիջներ)՝ 59,8%; ՑԱՏԲԱ (ցածր աստիճանի տափակ բջջային ներէպիթելային ախտահարում)՝ 33,7%; ԲԱՏԲԱ (բարձր աստիճանի տափակ բջջային ներէպիթելային ախտահարում)՝ 6,0%, ինվազիվ կարցինոմա՝ 0,5% (Նկ. 5) [5,6]: Բոլոր այս ախտաբանություններով կանայք, ըստ ՀՀ ուղեցույցի, պետք է շարունակեն հետազոտվել՝ զննվելով կոլպոսկոպով և անցնելով ԴՆԹ թեստավորում [2]:



Նկ. 5. Արգանդի պարանոցի ախտաբանությունների տարածվածությունը ՀՀ մարզերում, 2015-2016թթ. [5] Աղբյուր. Համաշխարհային բանկի կողմից ֆինանսավորվող սքրինինգային ծրագրի տվյալներ 2016 (<http://moh.am/uploads/Screenings.pdf>)

Այսպիսով, արգանդի պարանոցի բաղկերչի կանխարգելումը լիովին պայմանավորված է՝

- ◆ մի շարք գործառնությունների կազմակերպչական գործընթացներով,
- ◆ բարձրակարգ մասնագետների, մասնավորապես կոլպոսկոպիային հմտորեն տիրապետող գինեկոլոգի առկայությամբ,
- ◆ բուժփիմանարկներում ՄԴՎ ԴԼԹ թեստավորում իրականացնելու հնարավորությամբ,
- ◆ Նախաբաղկերչային ախտաբանությունների ժամանակին, որակյալ բուժման մեթոդներով [9, 10, 15]:

Սա պետք է լինի ցանկացած պետության առողջապահության համակարգի գերակա խնդիրների շարքում, բանի որ կանանց առողջության պահպանմամբ ապահովում ենք ապագա առողջ սերունդներ:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ.

1. Անդրեասյան Դ., Բազարյան Ա., Մանուկյան Ս., Մուրադյան Գ.: Առողջապահության համակարգի գործունեության գնահատում, Հայաստան 2016/, ՀՀ ԱՆ Ս. Ավիաբեկյանի անվան Առողջապահության ազգային ինստիտուտ, 2016. էջ 204:
2. Սարիբեկյան Կ., Ավագյան Գ., Փանաջյան Գ., Օհանյան Ա.: Արգանդի պարանոցի նախաբաղկերչային վիճակների վաղ հայտնաբերում, վարում և բաղկերչի կանխարգելում: Ազգային ուղեցույց առողջության առաջնային պահպանման օղակի բուժաշխատողների համար: ՀՀ ԱՆ ԱԾԻԳ, 2014:
3. ՀՀ ԱՆ ԱԾԻ, 2016: Առողջություն և առողջապահություն, 2016, վիճակագրական տարեգիրք, Երևան, 2016 (<http://nih.am/arm/section/C4/>):
4. Խաչատրյան Ս., Անդրեասյան Դ., Բազարյան Ա., Սիմոնյան Ս., Մուրադյան Գ., «Առողջության և առողջապահության տարեգիրք», Հայաստան 2016: ՀՀ ԱՆ Ս. Ավիաբեկյանի անվան Առողջապահության ազգային ինստիտուտ, 2016 - էջ 217:
5. Համաշխարհային բանկի կողմից ֆինանսավորվող սքրինինգային ծրագրի տվյալներ, 2016 (<http://moh.am/uploads/Screenings.pdf>)
6. Ambroggi M, Biasini C, Del Giovane C, Fornari F, Cavanna L. Distance as a barrier to cancer diagnosis and treatment: review of the literature. The oncologist. 2015; 20(12):1378-85.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin number 109, December 2009: Cervical cytology screening. ObstetGynec 2009; 114: 409–1420.
8. Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: global survey. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246223/1/9789241565363-eng.pdf?ua=1>, accessed 1 October 2016).
9. Cancer control: early detection. WHO Guide for effective programmes. Geneva: World Health Organization; 2007 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43743/1/9241547338_eng.pdf, accessed 1 October 2016).
10. Cancer control knowledge into action. WHO guide for effective programmes. Geneva, World Health Organization, 2006.
11. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice, 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/144785/1/9789241548953_eng.pdf?ua=1, accessed 1 October 2016).
12. Ferlay J. et al. // GLOBOCAN. -- 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase N10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. - 2010. - The Bethesda System for reporting cervical cytology. Definition, criteria, and explanatory notes. Eds. D. Solomon, R. Naya. Springer 2004; 23: 191.
13. Global health observatory: the data repository [website]. Geneva: World Health Organization; 2017 (<http://www.who.int/gho/database/en>, accessed 30 January 2017)
14. GLOBOCAN. -- 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base N10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. - 2010. - www.hpv2011.org/
15. Guide to cancer early diagnosis ISBN 978-92-4-151194-0, WHO, 2017

РЕЗЮМЕ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В РЕСПУБЛИКЕ АРМЕНИЯ И ДАННЫЕ СКРИНИНГОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Куджоян Л.С.

Национальный институт здравоохранения им. академика Авадбеяна Министерства здравоохранения РА

Ключевые слова: рак шейки матки, распространенность, смертность, скрининговая программа, ПАП-мазок.

Распространенность рака шейки матки (РШМ) остается актуальной как во всем мире, так и в Республике Армения. С целью снижения заболеваемости и смертности от РШМ с 2015 года в РА внедрена скрининговая программа Министерства Здравоохранения, согласно которой в скрининг вовлекаются женщины в возрасте 30-60 лет, у которых в 3 года раз во время профобследования производится забор цитологического мазка с шейки матки на предмет обследования по методу Папаниколау (ПАП-тест). За период с 2015-2016 гг. у 6% обследованных выявлена интраэпителиальная неоплазия шейки матки высокой степени, а у 0,5% женщин – инвазивная карцинома. Согласно статистическим данным МЗ, ежегодная выявляемость РШМ колеблется от 260 до 300 случаев, причем 62% случаев диагностируются на III-IV стадиях, что безусловно влияет на эффективность лече-

ния и продолжительность жизни пациенток. Проведенные исследования также свидетельствуют, что за последние 12 месяцев вовлеченность женщин в возрасте от 20 до 34 лет в скрининговые исследования довольно высока по сравнению с предыдущими годами, и составила 18,8%. Интересен факт, что женщины с высшим образованием больше вовлечены в профосмотры, показатели охвата этой популяции за последнее год и три года составляют 21,9% и 33,3% соответственно, причем женщины из регионов РА активнее обращаются к гинекологу с целью сдачи ПАП-мазка, чем женщины из столицы - в 2016 г. Согласно Протоколу МЗ РА, при обнаружении патологий шейки матки дополнительно нужно проводить обследование на ВПЧ-тестирование методом ПЦР, а также кольпоскопию шейки матки. Актуальной остается проблема дальнейшего ведения женщин с выявленными предраком и раком шейки матки, а также прогноз выживаемости этой группы лиц.

RESUME

PREVALENCE OF CERVICAL CANCER IN THE REPUBLIC OF ARMENIA AND SCREENING DATA RESEARCH

Kujoyan L.S.

National Institute of Health, Ministry of Health of the Republic of Armenia

Keywords: cervical cancer, prevalence, mortality, screening program, PAP-test.

The prevalence of cervical cancer (cervical cancer) remains relevant both in the world and in the Republic of Armenia. To reduce morbidity and mortality from cervical cancer, a screening program of the Ministry of Health has been introduced in Armenia since 2015, according to which women in the age of 30-60 years are involved in screening undergoing a cytological analysis of cervical cells 3 times a year, each according to the Papanikolaou method (PAP-test). Over the period 2015-2016 intraepithelial neoplasia of the high-grade uterine necrosis was detected in 6% of the patients, and invasive carcinoma in 0.5% of women. According to MH statistics, the annual detection of cervical cancer ranges from 260 to 300 cases, with 62% of cases diagnosed in stages III-IV, which certainly affects the effectiveness of treatment and life expectancy. The conducted

researches also testify that for the last 12 months the involvement of women in the age of 20 to 34 years in screening studies is 18.8% which is higher in comparison with the previous years. An interesting fact is that women with higher education are more involved in professional examinations, the coverage rates of this population over the past year and three years are 21.9% and 33.3% respectively, and women from RA regions are more actively turning to a gynecologist with the aim of taking PAP-smear than women from the capital - in 2016. According to the Protocol of the Ministry of Health of the RA, if a pathology of the cervix is found, an additional examination should be carried out for HPV testing using the PCR method as well as colposcopy. The problem of the further management of women with pre-cancer and cervical cancer, as well as the prognosis of survival of this group of people, remains topical.

УДК: 930-26

НЕКОТОРЫЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ АНТРОПОЛОГИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ С ТЕРРИТОРИИ АРМЕНИИ

Худавердян А.Ю.¹, Енгибарян А.А.², Матевосян Р.Ш.², Варданян Ш.А.³

¹Институт археологии и этнографии НАН РА;

²ЕГМУ, Кафедра медицинской биологии;

³ЕГМУ, Кафедра судебной медицины

Ключевые слова: Армения, антропология, история, палеопатология, заболевания.

В нашей стране начало сбора антропологических коллекций имело весьма нерегулярный характер. Это и является причиной того обстоятельства, что палеоантропологические материалы в разные хронологические периоды и разные провинции Армении представлены далеко неодинаково. Если о некоторых хронологических периодах и географических пунктах в нашем распоряжении имеются весьма солидные и вполне достоверные материалы, то большинство территориальных и эпохальных групп пока что представляют собой «пятна», что, в свою очередь, препятствует полному анализу антропологических признаков и реконструкции процессов адаптации человека в тех или иных условиях. Однако развернувшиеся за последнее время в больших масштабах археологические раскопки на территории Армении вселяют надежду, что постепенно сократится количество белых пятен на антропологической карте Армении. В настоящее время задача заключается в том, чтобы по возможности полнее охватить исследованиями палеоантропологические материалы с территории Армении и путем географических и хронологических экстраполяций реконструировать антропологические своеобразия и некоторые тенденции в распространении различных патологий у населения Армении с ранних периодов до настоящего времени.

Армянское нагорье является одним из главнейших очагов первоначального появления и распространения древнейших людей в Евразии, областью высокой концентрации памятников каменного века. В 1973 году Б.Г. Ерицяном в пещере Ереван I были обнаружены останки ребенка 8-12 лет (фрагмент теменной кости, второй верхний и правый молочный моляр) [1]. Коронка имела весьма большие для зубов этого типа размеры (вестибуло-лингвальный диаметр 11,3; медиодистальный диаметр 9,6 мм). Примечательны были также необычайно длинные (12,1–12,3 мм), расходящиеся

заостренные корни. Низко расположенная точка расхождения корней и большая высота неразветвленного отдела корневой системы свидетельствовала о наличии тавродонтизма. В 1970 году Г. Азизяном была открыта пещерная стоянка Амо I. В суглинистых отложениях на глубине 150-177 см обнаружены скелеты двух гоминид, частично фоссилизированные и покрытые марганцевыми дендритами. Зубы индивидов средних размеров и не отличаются от зубов современного человека [1]. В 1975 году А.Т. Асланяном и Ю. В. Саядяном в ущелье реки Раздан найдены фрагменты черепа ископаемого человека, без культурного контекста. Выявленная находка свидетельствует о современном характере морфологии черепа с некоторыми чертами, которые можно считать и как архаичными [6]. В 1977 году Б.Г. Ерицяном обнаружен фрагмент нижней челюсти взрослого индивида в среднепалеолитической пещере Лусакерт I (слой В). Первое, что обращает на себя внимание, это – массивный корпус. Тело нижней челюсти высокое, имеет высоту симфиза, равную 30,5 мм и толщину тела в этой области – 13,5 мм. Нижний край тела в виде тонкого очерченного гребня имеет в переднем отделе хорошо выраженную площадку. По шестибальной шкале Шульца форма угла нижней челюсти ближе к типу I. Тип строения подбородка (по Шульцу) у лусакертского человека ближе к типу III [1]. И в пещере Зовуни были найдены фоссилизированные кости *Homo sapiens*-а. Все перечисленные находки из Армении характерны человеку современного физического типа с некоторыми архаичными чертами [1].

Непосредственное начало палеоантропологических исследований в нашей стране было положено работами В. Бунака (Севан), Г. Азизяна (Цамакаберд, Лчашен, Гарни), В. Тер-Мартirosян (Джарат, Цамакаберд), Р. Бубушяна (Лчашен, Артик, Акунк, Цамакаберд, Гарни), В. Алексеева (Норадуз, Гарни). В фундаментальных исследованиях В. П. Алексеева [3] и М. Г. Абдушелишвили [2], посвященных палеоантропологии Кавказа, были проанализированы вышеуказанные краниологические серии с территории Армении. По



Рис. 1 Урартская девушка из памятника Кармир
Блур. Реконструкция по черепу А. Джагаряна



Рис. 2 Девушка из некрополя Лчашен.
Реконструкция по черепу А. Джагаряна

мнению М. Г. Абдушлишвили [2], доминантным на Кавказе в эпоху бронзы был средиземноморский тип и к этому времени уже были сформированы характерные для этого типа определенные кавказские особенности.

Особым событием в истории краниологии армян было появление в 1927 году книги В. В. Бунака “Crania Armenica” [8]. Как известно, в западной периферии Армянского нагорья после геноцида, в августе 1917 года, В. В. Бунаком были собраны и в дальнейшем изучены черепа армян из Ванского района. Эта коллекция (26 детских и 152 взрослых черепа) была пожертвована В. В. Бунаком Музею и Институту антропологии МГУ. Эти материалы легли в основу указанной монографии [8] и позволили изучить проблему происхождения арменоидного типа. Исследователь определил их место в ряду антропологических рас и отметил сочетание морфологических признаков, характеризующих этот тип. Значение данного труда трудно переоценить, он остается актуальным и востребованным современными антропологами. Следует также указать и о двух антропологических экспедициях В. В. Бунака (1934-1935) в Армению. Первая экспедиция исследовала население Лорийской провинции, вторая – собирала

материалы из провинций Гехаркуник, Тавуш и Арагацотн. К сожалению, собранный материал до сих пор не опубликован. В 1960 году в Армении работала другая антропологическая экспедиция, возглавляемая Г. Ф. Дебецом, которая продолжила исследования основных этнических групп армян. В состав армянской экспедиции входили: Г. Азизян, М. Абдушлишвили, В. Алексеев, Г. Джанберидзе, Т. Алексеева, А. Гаджиев. В 1963 году М. Г. Абдушлишвили обобщил полученные результаты в работе «Об антропологическом составе современного населения Армении» [1]. Исследователь отмечает, что армяне отклоняются от типичного переднеазиатского комплекса признаков и представляют собой региональную разновидность основного антропологического субстрата аборигенного населения Армении.

В середине 70-х годов прошлого столетия в Институте археологии и этнографии НАН РА по инициативе А. Д. Джагаряна был открыт отдел физической антропологии. Профессору, доктору медицинских наук А. Д. Джагаряну принадлежит первое в истории развития армянской палеопатологии исследование трепанации черепа в древности. Благодаря А. Д. Джагаряну был

восстановлен антропологический портрет индивида с прижизненной перфорацией на черепе [57]. Данный экспонат выставлен в этнографическом музее “Сарда-рапат”. А. Д. Джагарян за свою жизнь создал целую галерею скульптурных реконструкций исторических лиц. Количество реконструкций исчисляется десятками (рис. 1, 2). Эту традицию достойно продолжал его ученик-антрополог, анатом, рентгенолог М. Г. Алтунян. М. Г. Алтуняном [5] было восстановлено лицо, проживавшего в VII-VI веках до н. э. индивида, с проникающей травмой на черепе из раскопок близ села Гуцанагюх.

Следует отметить, что палеоантропологические исследования до начала 80-х годов прошлого века были ориентированы на краниометрическое изучение костного материала и восстановление лица по черепу. С приходом в институт двух аспирантов биологического факультета МГУ – А. К. Мецоян (Паликян) и Н. Г. Кочар, были задействованы и другие области антропологической науки (дискретно варьирующие, неметрические признаки на черепе, одонтологические и дерматоглифические признаки). Основной темой научных работ Н. Г. Кочар стало дерматоглифическое исследование основных этнических групп армян. В 1981 году она защитила кандидатскую диссертацию по теме “Применение дерматоглифических признаков для изучения генетических процессов в народонаселении (на примере армянской популяции)”. Ею была показана однотипность распределения признаков во всех популяциях с территории Армении, указывающая на незначительную дифференцированность частот отдельных признаков. Это возможно лишь в условиях небольшой генетической разобщенности и указывает на значительную роль генных миграций, противодействующих дифференциации [13]. В 1992 году Н. Г. Кочар возглавила лабораторию физической антропологии. В собрание лаборатории принимаются на хранение новые краниологические коллекции из археологических раскопок. Эти материалы в 1989-1990 годах впервые ввели в научный оборот А. К. Паликян (краниология) и А. А. Мовсесян (краниоскопия), опубликовав материалы эпох поздней бронзы, раннего железа и античного периодов из провинций Гехаркуник и Ширак (Н. Геташен, Сарухан, Арцвакар, Карчахпюр, Ширакаван). Данные краниологии позволили проследить, по мнению А. К. Паликян [24], продолжение процесса автохтонного развития антропологического типа на территории Армении в эпоху перехода от бронзы к железу и далее в античный период.

Большие заслуги в изучении палеоантропологии

Армении, по данным неметрических признаков, принадлежат московскому антропологу А. А. Мовсесян [14, 21, 22]. Подробное изучение краниоскопических маркеров позволило исследователю [21] выявить генетическую преемственность населения Центральной части Армении на протяжении всей эпохи бронзы. Генетические расстояния между отдельными популяциями находятся в полном соответствии с хронологической последовательностью групп: “различия между средней и поздней бронзой, с одной стороны, и поздней бронзой и ранним железом – с другой, меньше, чем различия между средней бронзой и ранним железом” [21: 280].

А. Ю. Худавердян является еще одним представителем армянской антропологической школы. По окончании Ереванского государственного педагогического университета (1989) поступает на работу в Институт археологии и этнографии НАН РА. С 1990 года А. Худавердян являлась членом Бениаминской археологической экспедиции, а в 2001 году ею была защищена кандидатская диссертация по теме “Население Армянского нагорья в античную эпоху (по антропологическим данным Бениаминского могильника) под руководством доктора биологических наук, профессора, старшего научного сотрудника Института и Музея антропологии МГУ В. Е. Дерябина.

В 2000-е годы был ознаменован выходом в свет целого ряда обобщающих работ по палеоантропологии. Так, выходит в свет монография А. Ю. Худавердян “Население Армянского нагорья в античную эпоху (по антропологическим данным Бениаминского могильника)” [35]. Материалы, полученные в ходе археологических раскопок (1989-1997), впервые позволили достаточно подробно охарактеризовать антропологический состав населения Армении в эпоху античности. Подробный анализ, с привлечением краниометрических, краниоскопических, остеометрических, демографических и палеопатологических показателей, позволил не только выявить сложный антропологический состав Бениаминского населения, но и раскрыть причины антропологической и этнической неоднородности населения, проживавшего на территории Ширакской равнины. Впервые многомерный анализ дал возможность выделить две группы населения и установить сходство античных групп Армении со скифами Молдовы, степей Причерноморья и Украины, сарматами Волго-Уральского региона и саками Средней Азии [35]. Следует отметить, что проблема формирования населения Ширакской равнины в эпоху поздней античности была

отражена и в работе А. К. Паликян [26]. Автор пришел к выводу, что “в античную эпоху проживало генетически однородное население” [26: 345]. Подробное изучение дискретно-варьирующих (фенетических) признаков у индивидов из античных популяций Ши-ракаван и Карчахпюр было проведено А. А. Мовсесян [14, 22]. Исследователь отмечает, что “античное население Карчахпюра и Ши-ракавана, сохраняя генетическую связь с населением предыдущих эпох, испытало определенное влияние пришлых групп” [22: 122]. А. А. Мовсесян [22] заключает, что в этногенезе армянского народа, помимо хуррито-урартов и автохтонного населения Армении, участвовали иные племена и народности. Также неоднородны и другие античные группы с территории Ширакской равнины (Черная Крепость I, Вардбах).

Особое место в монографии [35] занимает такой феномен, как искусственная деформация черепов и зубов у погребенных. Кольцевая лобно-затылочная деформация была выявлена у индивидов из античных (Бениамин, Кармакар, Вардбах, Ши-ракаван I) [32, 37, 47, 48] и средневековых (Бюракан, Ованнаванк) групп [51, 61]. Мотивами преднамеренной деформации головы могут быть следующие традиции и медицинские манипуляции: 1. непреднамеренное воздействие предмета быта (особый вид колыбели, приводящий к уплощению затылочной кости); 2. подчеркивание социального статуса и отличие от инородных групп; 3. исправление “неправильной” формы черепа и получение “красивой” формы головы, удовлетворяющей определенным эстетическим нормам; 4. возможность изменить психотип человека; 5. необходимость приостановить быстрый рост мозгового вещества; 6. стремление ускорить процесс зарастания родничка; 7. результат массажа (для снятия головных болей); 8. желание защитить голову новорожденного от природных факторов (холод, ветер, жара) [32, 35, 37, 47]. У трех субъектов из могильника Бениамин (пог. 18, 58, 185) передние зубы были подпилены [31, 32, 47]. Возможно, носителями идей преднамеренной деформации головы и модификации зубов у населения Армении были мигранты. У погребенных в могильнике Бениамин выявлены травмы, пороки развития, воспалительные и эндокринные заболевания, дистрофические и атрофические изменения на скелетах [29, 35, 37, 40, 44, 49, 50].

Следующий представитель армянской антропологической школы – Р.А. Мкртчян, защитивший кандидатскую диссертацию в 1988 году по теме “Пале-

оантропология неолитического и энеолитического населения юга Евразийской части СССР (по материалам могильников “Госпитальный холм” и Хвалынский)” под руководством доктора исторических наук В. П. Алексеева. В 2001 году ею была опубликована монография на основании палеоантропологического материала Оромского могильника. В работе дана табличная, описательная и сравнительная характеристика населения Ширакской равнины в эпоху раннего железного века. Сравнительный фон, выбранный для статистического анализа, в географическом аспекте охватывает ближневосточный и северокавказский регионы. Без определения индивидуального возраста 13 взрослых индивидов [19] была реконструирована палеодемографическая картина населения Оромского могильника. Как известно, без определения индивидуального возраста взрослых ошибка неизбежна в таких случаях и перекрывает реальные демографические показатели [43: 46]. В сборнике, посвященном юбилею академика РАН Т. И. Алексеевой, исследователь опубликовал статью о палеодемографии Армении эпохи бронзы и раннего железа [20]. “Индивидуальные половозрастные данные” оромской серии были взяты из вышеуказанной монографии [20: 175]. Расчет показателей смертности проводился по программе Д. Богатенкова [20: 175], которая рассчитана для обработки данных, исходя из возрастных когорт, построенных через пятилетние интервалы. В 2001 году выходит монография А. С. Пилипосяна и Р. А. Мкртчян “Вантоспская (урартская) пещерная гробница Геховита” [28]. Палеоантропологический материал состоял из 9 индивидов (3♂, 2♀, 4 детей), а измерения были проведены на трех черепах (2♂, 1♀). Исследователи обнаружили статистическую близость и морфологическое сходство между вантоспской (урартской), скифской и этрусской краниологическими коллекциями. У женщины (№ 3, 20-25 лет) исследователи отмечают отсутствие фронтального отдела альвеолярной кости по причине пародонтоза и патологической стертости зубов. Более вероятный диагноз – проказа. Как правило, эрозия, разрушение костей около носа, отсутствие фронтального отдела альвеолярной кости могут быть признаками проказы (*Mycobacterium lepreae*, или бацилла Гансена). Аналогичные поражения были обнаружены в могильниках Лчашен и Кармир, датированные эпохой поздней бронзы и раннего железного века [46]. Были обнаружены и другие остеологические свидетельства распространения этого заболевания на территории Армении в более поздние античные (Вардбах, рис. 3)

[44] и средневековые (Двин) периоды [55].



Рис. 3 Проказа. Материал из могильника Вардбах (пог. 5/2, ♀ 20-29лет) [44]

В 2009 году выходит в свет монография А. Ю. Худавердян “Население Армянского нагорья в эпоху бронзы. Этногенез и этническая история” [38]. В ней приводятся как опубликованные ранее краниометрические, краниоскопические и одонтологические материалы, так и результаты новейших исследований с привлечением современных методов многомерной статистики. Большое внимание уделено палеоантропологическим находкам куро-араксской культуры, поскольку именно к этапу ранней бронзы уходят генетические истоки населения основных автохтонных археологических культур региона. Их анализ в сравнительном аспекте позволил сделать чрезвычайно важный вывод о том, что в антропологическом составе на территории Евразии в эпоху бронзы фиксируются морфологические комплексы южноевропеоидной расы. Впервые на антропологических материалах удается достоверно связать племена катакомбной культуры с носителями куро-араксской культуры. Также выявлена близость черепов из могильников трипольской, лопатинской, срубной культур с куро-араксской. История антропологического изучения Армении знает несколько страниц, когда довольно остро стояла проблема сходства местного древнего населения с северными европеоидами. По мнению одних исследователей [4, 9, 10], с эпохи ранней бронзы население Армении (и в целом Центрального Кавказа) формировалось при участии северных

элементов – древнего населения Восточноевропейской равнины и Скандинавии. По мнению других [2, 21, 24, 38], на территории Армении с ранних периодов проживало генетически однородное и наследственно преемственное население и никаких существенных влияний извне [22, 38] не претерпевало. Южноевропеоидная морфологическая составляющая, выявляемая в составе населения отдельных археологических культур эпохи бронзы Восточной Европы, по мнению автора монографии, происходит из одного источника. Его исходным районом или одним из промежуточных, в наибольшей степени фиксируемым с помощью палеоантропологических данных, является Армянское нагорье. Впоследствии, развивая эту тему в 2011 году, А. Ю. Худавердян публикует монографию “Древнейшие общности Кавказа – в диалоге миров (антропологический этюд)” [39].

В монографии [38] специально освещается характер эпохальных изменений антропологических признаков во времени и его влияние на формирование физических черт армянского народа. Сопоставление сравнительных групп показало следующее. Хотя сходство между ранними и поздними группами невелико, однако на существование преемственности четко указывают комплекс краниометрических, краниоскопических и одонтологических признаков. Проблема эпохальных сдвигов морфологических признаков была затронута и в работе А. К. Паликян [27]. В статье, посвященной эпохальным изменениям зубной системы, исследователь отмечает “усиление редукции некоторых одонтологических признаков от эпохи бронзы до современности” [27: 272].

В указанной монографии [38] также подробно анализируются демографические показатели распространения физиологического стресса и другие патологические нарушения на скелетах (воспалительные заболевания, травматизм, дегенеративно-дистрофические поражения костно-суставного аппарата, некоторые индивидуальные особенности человека и их проявления на скелете). Впервые данные палеопатологии и демографии позволили осуществить палеоэкологическое “портретирование” популяций эпохи бронзы. Были продемонстрированы вариации с характерным демографическим и палеопатологическим профилем на примерах населения Ланджик и Черная Крепость. В качестве сравнения привлекались синхронные материалы с территории Евразии.

В нашей стране сбор одонтологических данных для научных целей связан с именами Р. Кочиева, А.

Паликян, Н. Кочар, В. Кашибадзе и Л. Синамашвили. Р. С. Кочиевым [16] были собраны материалы из Сюникской, Лорийской провинций и Арцаха. По мнению исследователя, армяне Степанакерта по комплексу одонтологических признаков демонстрируют наиболее близкие связи с причерноморскими группами: азербайджанскими, лезгинами, кумыками и адыгейцами. В 1986 году была организована экспедиция Института археологии и этнографии НАН РА под руководством Н. Р. Кочар в провинции Армавир, Гехаркуник и Арарат. Одонтологический материал был передан для исследования В. Кашибадзе (Институт истории, археологии и этнографии им. И. Джавахишвили, Тбилиси). По мнению исследователя, армянский вариант зубной системы представляет древний и морфологически зрелый одонтологический пласт в кругу кавказских форм; армянские группы демонстрируют большое сходство и составляют морфологическое ядро западного подтипа южного грацильного типа, и поэтому “сам одонтологический вариант, характерный для этого круга, целесообразно назвать армянским” [12: 294]. В. Ф. Кашибадзе [12] также исследовала серии из могильников Лчашен, Кети, Ширакаван и Карчахпюр. Исследователь пишет, что “во избежание значительных ошибок выборки, все эти данные объединены в одну группу, представляющую население территории Армении в бронзовом периоде” [12: 287]. Однако серии Ширакаван и Карчахпюр датируются эпохой поздней античности. Новые данные, полученные А. К. Паликян [27], по современному населению Армении подтверждают единство генетического субстрата всех армянских групп. Исследователь также собрала и изучила морфологические особенности зубной системы ассирийцев, компактно проживающих на территории Араратской провинции (Верин Двин) [15, 25]. Фенетические характеристики ассирийцев, по мнению исследователя [15, 25], свидетельствуют об их близости к армянским группам. Дерматоглифические данные подтверждают факт близости ассирийцев к армянским группам, обнаруживая в то же время связи с аборигенным кавказским населением [23].

Девяностые годы прошлого столетия ознаменовались распространением палеопатологических исследований именно в том ракурсе, который позволяет обозначить это явление как возникновение армянской школы палеопатологии. Ранее антропологические исследования были ориентированы на краниологическое, дерматоглифическое и одонтологическое изучение материала, что, в свою очередь, существенно

сужало представления о физическом типе, образе жизни и степени адаптации населения к условиям окружающей среды. При активном содействии доцента кафедры анатомии Ереванского государственного медицинского университета А. А. Сарафяна была собрана первая обширная палеопатологическая коллекция, представляющая уникальный материал, охватывающий эпоху поздней бронзы и раннего железного века. В 1995 году А. А. Сарафян собранную им коллекцию палеопатологических находок передал одному из авторов данной статьи. Изучая совместно с А. А. Сарафяном и М. Г. Алтуняном материалы эпох бронзы, железа и античности А. Ю. Худавердян зафиксировала различные заболевания на зубах и костях черепа [29, 30, 33, 46]. Следует уточнить, что физическая антропология не часть общей медицины, так как у нее иные цели и содержание.

В 2005 году А. Худавердян опубликовала иллюстрированный “Атлас палеопатологических находок на территории Армении” [37]. Это – единственная монография по палеопатологии. В ней освещены варианты аномалий, древность и характер заболеваний, продолжительность жизни людей, проживавших в прошлом на территории Армении. А. Бужилова (16 ноября 2001, Москва), согласившись написать официальный отзыв о монографии, в 2002 году отказалась [7: 171], а в 2006 году опубликовала в соавторстве с Р. Мкртчян рецензию против данной книги [7]. Несмотря на то, что в монографии представленные патологии прошли апробацию в виде докладов и сообщений на республиканских, международных научных конференциях и симпозиумах [29, 30, 33, 36, 40, 50 и т. д.], по заключению вышеуказанных рецензентов, “для специалистов изданный атлас оказывается бесполезной работой”, не прошедшей “через ряд рецензий и обсуждений в научных аудиториях” [7: 172]. Первый рецензент участвовал на V Бунаковских чтениях (Теория антропологии и ее методы, истоки и развитие, Москва, 2001), где автор монографии выступал с докладом «Антропологические и медицинские проблемы адаптации и стресс в свете данных палеоантропологии» [36]. Ответственный редактор монографии – ученый с мировым именем, академик НАН РА, доктор медицинских наук, профессор В. В. Фанарджян, рецензент – профессор Ереванского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук К. Л. Назаретян. Одной из причин, возникших у А. Бужиловой и Р. Мкртчян [7: 171-172] недоразумений, это – ненахождение собственных материалов автора, хотя сами рецензенты указывают,

что в монографии “более 140 фотографий” (реальное количество рисунков – 182, авторских схем – 19). Нарушен порядок “их расположения в приложении”, “качество изображений”, “непрофессиональная подача результатов” [7: 171]. В приложении не размещены рисунки с патологическими нарушениями (лишь карта Армении с указанием местонахождения могильников), а только таблицы [37: 275]. Все рисунки помещены в конце каждой части монографии, после списка литературы. «При просмотре фотографий остается неясным, что именно обнаружила автор в антропологических коллекциях: изображения из-за плохого качества демонстрируют только серый фон, на котором не то что патологию, даже контуры кости разглядеть невозможно» [7: 172]. Именно это стало одной из причин считать описанные автором монографии случаи трепанаций без “оснований для постановки соответствующего диагноза” [7: 172]. Хотя, ошибочно попавшая ко второму рецензенту фотография трепанированного черепа из могильника Лчашен (пог. 71, ♀ 30-39 лет) [37: 265, рис. 7.1] была опубликована ею, как случай оперативного вмешательства на костях черепа [17: рис. 3]. Рецензентам потребовалось 1634 знаков, чтобы красочно повторить небольшой абзац из монографии [37: 41] и дополнить информацией об авторе методики определения холодового стресса [7: 171]. Вероятно, первый рецензент “не заметил” на странице 41 ссылку [37] на свою работу, где описана методика определения васкулярных изменений надкостницы и решил просветить читателей журнала о своих достижениях в этой области, а также на каких материалах с территории Русской равнины они были зафиксированы. Странно также “обвинение” в компиляции текстов из работы этого же рецензента (речь «о находке из палеолитической стоянки Сунгирь») [7: 171], когда в тексте имеется ссылка на энциклопедический труд Д. Ортнера и У. Путшара [37: 145]. Также противостоит считателю у трех индивидов Севанского бассейна “рядовое явление существование цисты эхинококка в структуре лобной кости”, а могильники Лчашен (пог. 15, пог. 16) и Акунк (пог. 6) “территориально и географически удаленных друг от друга” [7: 171]. Следует отметить, что описанные случаи патологии с этими фотографиями опубликованы в специализированных рецензируемых журналах (Journal of Paleopathology, Anthropologie, Dental Anthropology, Anthropological Review, European Journal of Anatomy, Anthropos, Archaeological Science Journal и т. д.) [44-49, 51-53, 56-57 и т. д.].



Рис. 4 Прижизненная трепанация черепа. Материал из могильника Багери Чала (Лорийская провинция) (пог. 18, мужчина 30–39 лет).

На территории Армении черепа со следами трепанаций зафиксированы начиная с эпохи поздней бронзы [30, 33, 37, 46, 48, 57]. Трепанация обнаружена на 10 черепах эпохи поздней бронзы и раннего железного века (Лчашен: пог. 71, пог. 83, пог. 193/6; Арцвакар: пог. 5; Техут: пог. 1; Кармир: пог. 1; Багери чала: пог. 18 (рис. 4), пог. 22; Барцрjal: пог. 9; Карашамб: пог. 9); на шести черепах имеются признаки заживления (Лчашен: пог. 71, пог. 83, пог. 193/6; Арцвакар: пог. 5; Техут: пог. 1; Барцрjal: пог. 9). В эпоху железа был обнаружен только один череп из могильника Ширакаван I (пог. 9) [41] со следами трепанации. Как уже было отмечено выше, ошибочно один из трепанированных черепов эпохи поздней бронзы лчашенского могильника (пог. 71, ♀ 30-39 лет) [30, 33, 37, 46] оказался в группе Акунк (11-7 века до н. э.) [17]. Остальные два трепанированных черепа (Ширакаван, Черная Крепость I) датируются эпохой поздней античности [37, 48]. Указанные трепанации были сделаны прижизненно, но индивиды после не выжили.

Теме травматизма древнего населения Армении посвящено несколько специальных статей. Был проведен анализ травматических повреждений 147 черепов эпох бронзы и железа из провинций Гехаркуник и Ширак [60]. Большинство из них – последствия ударов тупым предметом в области мозгового отдела черепа. Травмы и переломы костей черепа и костей посткраниального скелета чаще наблюдаются у мужчин. Обезглавливание служило видом жертвоприношения на протяжении тысячелетий. Жертвы предназначались

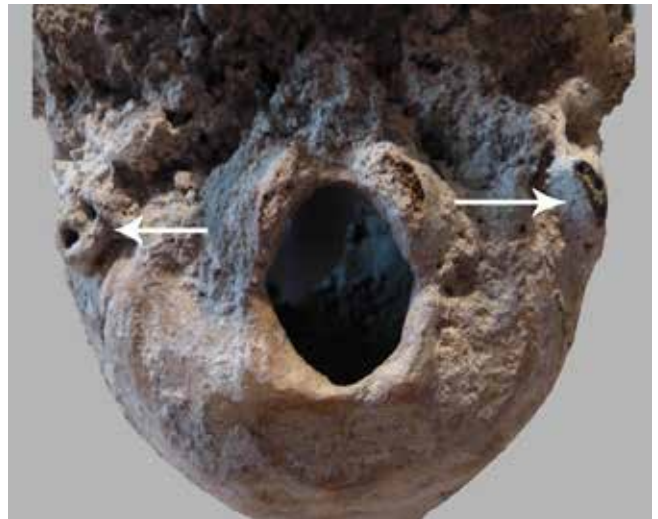


Рис. 5 Повреждения костной ткани в основании черепа, связанные с декапитацией. Материал из могильника Ширакаван I (пог. 4, женщина 40-49 лет) [56]

для временного услаждения божества, предка, которые насыщались ее духом. Чем больше жертв, тем большую близость к божеству ощущали древние люди. Как показывают материалы могильников эпох бронзы (Кармир, Норатус) [54], позднего железного века (Ширакаван) [41], поздней античности (Ширакаван I, рис. 5) [56] и средневековья (Двин) [55], местное население практиковало человеческие жертвоприношения. Вполне возможно, что и найденные в пещере Хор Ор останки более 5 человек, можно считать результатом жертвоприношений. Смертельный удар жертвенного меча или топора по черепу (рис. 6) связан с расчленением жертвы [58].

Гипофизарный нанизм (карликовость) – это нарушение ростовых процессов, связанных с проявлением у людей обоих полов ненормально низкого роста. Как известно, карликами называют людей, имеющих рост 150 см и ниже, более пораженные болезнью люди имеют рост 100-140 см, а некоторые могут быть и не выше 70 см. Ростовые нарушения могут быть разделены на две категории: непропорциональный тип, где ограничено ростовое воздействие на конечности (или на туловище или на то и другое, но в различной степени), и пропорциональный тип, где все части тела вовлечены в процесс ростовой недостаточности в одинаковой мере. Причины карликовости – это аномалия в строении гипофиза или другой синдром, который сопровождает это заболевание, а также черепно-мозго-

вые травмы, родовые травмы, нейроинфекции (бактериальные менингиты, вирусные энцефалиты) и т. д.

Это чрезвычайно редкое заболевание, оно зафиксировано у двух индивидов из погребений эпохи поздней бронзы и раннего железного века (Арцвакар, пог. 4) [59] и поздней античности (Бениамин, пог. 221, рис. 7) [56]. Основываясь на измерительных и описательных характеристиках, череп из могильника Арцвакар принадлежит мужчине-карлику 50-55 лет. В изученном черепе целый ряд размерных характеристик выходит за пределы стандартных вариаций, что говорит о существенных отклонениях от нормальной морфологии мозгового и лицевого отделов. Зубная система полностью сформирована, в хорошем состоянии [59]. У женщины из могильника Бениамин (рис. 7) форма карликовости – пропорциональная (череп был потерян). Максимальный рост, который достиг индивид, составляет 149 см [56].

В медицинской среде сторонники палеопатологии посвящали свои работы истории тех или иных заболеваний в далеком прошлом. При этом в своих исследованиях они обращались, преимущественно, к историческим данным. По результатам анализа археологического материала краниологической коллекции Государственного музея истории Армении из погребения близ села Акунк (11-7 века до. н. э.), М. Е. Миракян [18] указывает случаи сифилитических проявлений на костных материалах. Так, на лобной и теменной костях



Рис. 6 Множественные травмы на черепе. Материал из пещеры Хор Ор (мужчина, 20-29 лет) [58]

мужчины 25-30 лет определяются сферической формы 3 бляшки в виде округлых бугорков. Эти сферические образования исходят из наружной замыкательной пластинки кости, возвышаются над ней, оставляя интактной губчатую ткань и внутреннюю замыкательную пластинку. По мнению исследователя, шишковидные или бугорковые бляшки на черепках определены как ограниченные негуммозные остеоperiоститы, характерные для вторичного периода сифилиса. Подобные бляшки различных величин были обнаружены у индивидов ранней [34, 37], поздней бронзы, раннего железного века [37] и античности [35].

Одним из наиболее динамично развивающихся

направлений в палеопатологии является изучение динамики распространения и проявления болезней во времени. Интерес у исследователей вызывает изучение причин и частоты встречаемости одной и той же патологии или болезни в различные исторические периоды. В процессе формирования (2012-2013) и изучения краниологических коллекций (А. К. Паликян, А. Ю. Худавердян) кабинета физической антропологии Института археологии и этнографии НАН РА, была возможность изучить особенности образа жизни и здоровья населения различных исторических периодов – от эпохи ранней бронзы до позднего средневековья [42].

Подводя итог историографическому обзору раз-



Рис. 7 Пропорциональный тип карликовости. Материал из могильника Бениамин (пог. 4, женщина 40-45 лет) [56]

вития палеоантропологии в Армении, следует указать, что это одна из интереснейших областей естествознания, имеющая огромный научный потенциал и значение для широкого круга исторических и медико-биологических дисциплин. Сегодня в палеоантропологии решаются задачи изучения происхождения, изменения расовых типов, распространения их по отдельным территориям, физического развития, влияния факторов внешней среды на состояние здоровья древнего человека. Совершенно очевидно, что будущее современной исторической и медицинской науки за междисциплинарными исследованиями, которые проводятся на стыке разнообразных прикладных, естественных и гуманитарных научных дисциплин. Начинают применяться и методы генетического исследования в палеоантропологии и палеопатологии, что дает возможность диагностировать инфекционные заболевания, опреде-

ления половой принадлежности на детских костях. Палеоантропологические исследования являются одним из лучших примеров такого междисциплинарного подхода.

Палеоантропология в Армении находится на новом этапе развития. Если раньше исследования проводились исключительно представителями советской (московской) антропологической школы, то в настоящее время работы выполняются представителями армянской антропологической школы. Осуществляется сравнительное изучение синхронных и диахронных популяций, а комплексный подход, применяемый в палеоантропологических исследованиях, позволяет устанавливать точные диагнозы на костных останках и выполнять более убедительные биоархеологические реконструкции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдушлишвили М.Г. Об антропологическом составе современного населения Армении // Труды института этнологии АН СССР. Москва, 1963; 8: 3-29
2. Абдушлишвили М.Г. Антропология населения Кавказа в бронзовом периоде. Тбилиси: "Мецниереба", 1982, 134 с.
3. Алексеев В.П. Происхождение народов Кавказа. М.: Наука, 1974, 317 с.
4. Алексеев В.П., Мкртчян Р.А. Палеоантропологический материал из погребений в Армении и вопросы генезиса населения куро-аракской культуры // Советская этнография, Москва, 1989; 1: 127-134
5. Алтунян М.Г. Графическая реконструкция лица согласно антропологическим исследованиям // Биологический журнал Армении, 1990; 4: 318-320
6. Асланян А.Т., Саядян Ю.В., Харитонов В.М., Якимов В.П. Открытие черепа древнего человека в Ереване // Вопросы антропологии. Москва, 1979; 60: 38-51
7. Бужилова А.П., Мкртчян Р. Рецензия на "Атлас палеопатологических находок на территории Армении". Ереван: Ван Арьян, 2005, 288 с. // Российская археология. Москва, 2006; 4: 170-172
8. Бунак В.В. Crania Armenica. Исследование по антропологии Передней Азии. Труды Антропологического НИИ при МГУ. М., 1927, 264 с.
9. Бунак В.В. Черепа железного века из Севанского района Армении // Антропологический журнал. Москва, 1929; 4: 64-87
10. Дебец Г.Ф. "Антропологические типы". Народы Кавказа. М.: АН СССР, 1960, с. 26-32
11. Ерицян Б.Г., Худавердян А.Ю. "Палеолит Армении: ретроспектива антропологических находок". Историко-культурное наследие и современность. Мат. международной научной конференции. Гюмри-Ереван, 2013, с. 19-23
12. Кашибадзе В.Ф. Одонтология армян // Биологический журнал Армении. 1990; 4 (43): 285- 295
13. Кочар Н.Р. Антропология армян. Дерматоглифика и популяционная структура. Ереван: АН Арм ССР, 1989, 132 с.
14. Кочар Н.Р., Мовсесян А.А., Паликян А.К. Географическая локализация и межпопуляционные связи древнего населения Армении // Биологический журнал Армении. 1989; 5 (42): 445-451
15. Кочар Н.Р., Паликян А.К., Налбандян К. Этногенетическое исследование проживающих в Армении ассирийцев (по антропологическим данным ассирийцев Верин Двин) // Историко-филологический журнал Армении. Ереван, 2007; 2 (193): 255-272
16. Кочиев Р.С. "Закавказье и Северный Кавказ". Этническая одонтология СССР. М.: Наука, 1979, с. 114-140
17. Миракян М.Е., Исаакян Е.Я., Мкртчян Р.А., Татинцян В.Г. Следы некоторых заболеваний по материалам раскопок из погребения эпохи железа // Вестник Международной академии наук экологии и безопасности жизнедеятельности. Научно-практический журнал. Ереван (СПб), 1999; 7 (19): 186-188
18. Миракян М. К вопросу истории сифилиса. Новости дерматологии и венерологии Южного Кавказа // Научно-практический профессиональный журнал. Тбилиси, 2007; 1 (4): 72-75
19. Мкртчян Р.А. Палеоантропология Оромского могильника. Ереван, 2001, 115 с.
20. Мкртчян Р.А., Пилипосян А.С. "Палеодемография Армении эпохи бронзы и раннего железа". Актуальные направления антропологии. М.: Институт археологии РАН, 2008, с. 175-179
21. Мовсесян А.А. К палеоантропологии бронзового века Армении // Биологический журнал Армении. 1990; 4 (43): 277-282
22. Мовсесян А.А., Кочар Н.Р. Древнее население Армении и его участие в формировании армянского этноса (по данным о неметрических признаках на черепе) // Вестник антропологии. Москва, 2001; 7: 95-115
23. Налбандян К.Г. Дерматоглифическая характеристика ассирийской популяции села Верин Двин // Биологический журнал Армении. 2007; 59 (1-2): 43-48
24. Паликян А.К. Новые палеоантропологические материалы с территории Армении // Биологический журнал Армении. 1990; 4 (43): 296-300
25. Паликян А.К. Одонтология ассирийцев. Биологический журнал Армении. 2007; 1-2: 155-157
26. Паликян А.К. "Новые краниологические материалы античной эпохи с территории Ширакской равнины". Культура древней Армении. Мат. республиканской научной сессии. Ереван, 2008, с. 343-345
27. Паликян А.К., Налбандян К.Г. "О некоторых эпохальных изменениях зубной системы на территории Армении". Народная культура армян. Мат. республиканской научной сессии. Ереван, 2006, с. 269-272
28. Пилипосян А.С., Мкртчян Р.А. Вантоспская (урартская) пещерная гробница Геховита. Ереван: "Зангаг-97", 2001, 160 с.
29. Сарафян А.А., Худавердян А.Ю., Алтунян М.Г. "Рентгенопатологические наблюдения над костными материалами из античного некрополя Бениамин". Народная культура армян. Мат. Республиканской научной сессии. Ереван, 1997, с. 72-73
30. Сарафян А.А., Худавердян А.Ю. "Болезни и костные заболевания на скелетах (по материалам археологических раскопок)". Народная культура армян. Мат. Республиканской научной сессии. Ереван, 1999, с. 68-70
31. Худавердян А.Ю. Искусственно деформированные зубы из раскопок Бениаминского могильника. Вестник ЕГУ. Ереван, 1996; 2 (89): 215-217
32. Худавердян А.Ю. Искусственно деформированные черепа и зубы из погребений античного могильника Бениамин // Вестник общественных наук НАН РА. Ереван, 1997; 2 (595): 138 -144
33. Худавердян А.Ю. "Рентгеноантропология и рентгеноостеология". Научные труды и сообщения национального Института Здравоохранения МЗ РА. Ереван, 1997, с. 49-51
34. Худавердян А.Ю. Антропологические и медицинские аспекты проблемы адаптации и стресс в свете данных палеоантропологии. Новые методические подходы в антропологии // Вестник Международной академии наук экологии и безопасности жизнедеятельности. Ереван, (СПб), 2000; 7 (31): 96-100
35. Худавердян А.Ю. Население Армянского нагорья в античную эпоху (по антропологическим данным Бениаминского могильника). Ереван: "Тигран Мец", 2000. 140 с.
36. Худавердян А.Ю. "Антропологические и медицинские проблемы адаптации и стресс в свете данных палеоантропологии". Теория антропологии и ее методы, истоки и развитие. V Бунаковские чтения. Москва, 2001, с. 84-86
37. Худавердян А.Ю. Атлас палеопатологических находок на территории Армении. Ереван: Ван Арьян, 2005, 286 с.
38. Худавердян А.Ю. Население Армянского нагорья в эпоху бронзы. Этногенез и этническая история. Ереван: Ван Арьян, 2009, 440 с.
39. Худавердян А.Ю. Древнейшие общности Кавказа- в диалоге миров (антропологический этюд). Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG Dudweiler Landstr, 2011, 299 с.
40. Худавердян А.Ю., Ерицян Н.Б. "Анемия в детской популяции древних поселений Армении как один из индикаторов среды". Мат. научно-практической конференции педиатров. Ереван, 1999, с. 204
41. Худавердян А.Ю., Деведжян С.Г., Еганян Л.Г. Способы обращения с телами умерших в памятниках Ширакаван и Лори Берд (Армения): по данным палеоантропологии // Вестник археологии, антропологии и этнографии. Тюмень, 2013; 4 (23): 72-85
42. Худавердян А.Ю., Каралян З.А., Енгибарян А.А., Матевосян Р.Ш., Варданян Ш.А. Факторы внешней среды в образовании нозокомплексов у древнего населения Армении // Медицинская наука Армении. Ереван, 2013; 4: 16-32
43. Яблонский Л.Т. К антропологической характеристике населения Южного Приуралья позднесарматского времени (по материалам могильника Покровка-10) // Вестник антропологии. Москва, 2005; 12: 45-55
44. Khudaverdyan A.Yu. Pattern of disease in three 1st century BC – 3rd century AD burials from Beniamin, Vardbakh and the Black Fortress I, Shiraksky plateau (Armenia) // Journal of Paleopathology, Italy, 2010; 22: 15-41
45. Khudaverdyan A.Yu. Paleopathology of human remains from Vardbakh and the Black Fortress I, Armenia // Bioarchaeology of the Near East, Poland, 2010; 4: 1-23
46. Khudaverdyan A.Yu. Pattern of disease in II millennium BC - I millennium BC burial from Lchashen, Armenia // Anthropologie. Brno, 2010; XLVIII (3): 239-254

47. Khudaverdyan A.Yu. Artificial modification of skulls and teeth from ancient burials in Armenia // *Anthropos*, Germany, 2011; 106 (2): 602-609
48. Khudaverdyan A.Yu. Trepanation and artificial cranial deformations in ancient Armenia // *Anthropological Review*, Poland, 2011; 74 (1): 39-55
49. Khudaverdyan A.Yu. Unusual occipital condyles and craniovertebral anomalies of the skulls burials Late Antiquity period (1st century BC – 3rd century AD) from Armenia // *European Journal of Anatomy*, Spanish, 2011; 15 (3): 162-175
50. Khudaverdyan A.Yu. "Paleopathological supervision over bone materials of an epoch of antiquity from necropolises of the Armenia". 38th Annual Meeting of the Paleopathology Association, Abstract, Minneapolis, Minnesota, 2011, P. 42-43
51. Khudaverdyan A.Yu. Cranial deformation and Torticollis of Early Feudal burial of Byurakn from Armenia // *Acta Biologica Szegediensis*, Hungary, 2012; 56 (2): 133-139
52. Khudaverdyan A.Yu. Osteological analysis of human skeletal remains in Bronze Age from Armenian Highland // *Journal of archaeological science*, Canada, 2012, 1(3): 21-36
53. Khudaverdyan A.Yu. Bioarchaeological analysis of skeletal remains from the Black Fortress, Armenia: a preliminary overview // *Journal of Paleopathology*, Italy, 2014; 24 (1-3): 9-16
54. Khudaverdyan A.Yu. Decapitations in Late Bronze Age and Iron Age sites from Sevan region (Armenia) // *Journal of Siberian Federal University. Humanities & Social Sciences*, 2014; 7 (9): 1555-1566
55. Khudaverdyan A.Yu. Decapitation in the Dvina (Armenia): an analysis of the skulls of Middle Ages // *Journal of Paleopathology*, Italy, 2015; 25 (1-3): 25-34
56. Khudaverdyan A.Yu. Paleopathology of human remains of the 1st century BC-3rd century AD from Armenia (Beniamin, Shirakavan I) // *Anthropological Review*, Poland, 2015; 78 (2): 213-228
57. Khudaverdyan A.Yu. Trepanation in the Late Bronze Age and Early Iron Age in Armenia // *Homo*, Australia, 2016; 67: 447-461
58. Khudaverdyan A.Yu. Short report of traumatic injuries from Khor Hor cave (Armenia) // *Paleopathology Newsletter*, USA, 2016; 176: 17
59. Khudaverdyan A.Yu. A dwarfism skull: excavated on the site of the Late Bronze Age and Early Iron Age cemetery at Artsvakar (Armenia) // *Journal of Paleopathology*, Italy, 2016; 26 (2-3): 93-104
60. Khudaverdyan A.Yu., Yengibaryan A.A., Vardanyan Sh.A., Matevosyan H.Sh., Karalyan Z.A. Trauma analysis in paleopathology: distribution, structure, interpretation (Bronze and Iron Ages, Armenia) // *The New Armenian Medical Journal*, 2014; 8 (1): 4-15
61. Khudaverdyan A.Yu., Akopyan N.G., Zhamkochian A.C. Anthropology of human remains from Hovhannavank (Armenia) // *Journal of Antropologija*, Serbian, 2016; 16 (1): 73-87

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՏԱՐԱԾԵԻ ՄԱՐԴԱՔԱՆՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅԱՆ ՈՐՈՇ ՄՈՏԵՑՈՒՄՆԵՐ

ԽՈՒՂԱՎԵՐԴՅԱՆ Ա.ՅՈՒ.¹, ԵՆԳԻԲԱՐՅԱՆ Ա.Ա.², ՄԱՐԵՆՈՅԱՆ Ռ.Շ.², ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ Շ.Ա.³

¹ՀՀ ԳԱՄ Հնագիտության և ազգագրության ինստիտուտ

²ԵՊԲՀ, բժշկական կենսաբանության ամբիոն,

³ԵՊԲՀ, դատական բժշկության ամբիոն

Բանալի բառեր՝ Հայաստան, մարդաբանություն, պատմություն, հնաախտաբանություն, հիվանդություն:

Աշխատանքը պատմագիտական ակնարկ է Հայաստանում մարդաբանության փուլերի զարգացման մասին: Հայաստանում մարդաբանությունը՝ որպես գիտություն, զարգացել է Ա.Դ. Ճաղարյանի գիտական վաստակի շնորհիվ, որի ջանքերով ՀՀ ԳԱՄ Հնագիտության և ազգագրության ինստիտուտում բացվեց համանուն բաժինը: Հայաստանի մարդաբանությունը պատմության մեջ նշանակալի երևույթ է Ա.Դ. Ճաղարյանի և Մ.Գ. Այթունյանի կողմից պեղումներով հայտնաբերված զանգերի վրա պատմական դեմքերի վերականգնումը: Բարձրարժեք են նաև Ա. Դ. Ճաղարյանի ուսումնասիրությունները՝ նվիրված հնագույն զանգերի վիրաբուժական հետքերի հետազոտություններին: Ֆիզիկական մարդաբանության և հնաախտաբանական հետազոտական աշխատանքներում զգալի ներդրում ունի նաև Երևանի պետական բժշկական համալսարանի անատոմիայի ամբիոնի

դոցենտ Ա.Ա. Սարաֆյանը: Նա առաջին էր, ով ռենտգեն ախտորոշումը կիրառել է զանգի ոսկորների ախտաբանական տարբեր վիճակներ ուսումնասիրելու համար: Հայաստանում ուսումնասիրվել է նաև մարդաբանական հատկանիշների տատանումները տարածության և ժամանակի մեջ, որը կամուրջ դարձավ բնական և հումանիտար գիտությունների միջև: Քննարկվող թեմային վերաբերող տպագիր աշխատանքների մեծ մասը նվիրված է Հայաստանում տարբեր ժամանակաշրջանների հնագույն բնակչության ֆիզիկական առանձնահատկությունների բնութագրմանը: Աշխատանքում նաև ներկայացված են հայկական հնամարդաբանական դպրոցի ձեռքբերումները՝ մեծաքանակ տպագիր հոդվածներ և մենագրություններ, որոնք վերաբերում են հնամարդաբանության ոչ միայն մասնավոր, այլև ընդհանուր հարցերին: Հնամարդաբանական գիտությունը այժմ ուսումնասիրությունների նոր փուլում է, որի հիմքում գետնափնական հետազոտության մեթոդների կիրառումն է:

SUMMARY

SOME APPROACHES TO THE STUDY OF ANTHROPOLOGICAL MATERIALS FROM THE TERRITORY OF ARMENIA

Khudaverdyan A. Yu.¹, Yengibaryan A.A.², Matevosyan H.Sh.², Vardanyan Sh.A.³

¹Institute of Archaeology and Ethnography, National Academy of Science, Republic of Armenia

²Department of Medical Biology, Yerevan State Medical University,

³Department of Forensic Medicine, Yerevan State Medical University

Keywords: Armenia, anthropology, history, paleopathology, disease.

The paper represents a historiographic review of development stages in paleoanthropology in Armenia. It is worth noting the scientific asceticism of A.D. Dzhagaryan, thanks to which a department of physical anthropology was established in the Institute of Archeology and Ethnography of the National Academy of Sciences of Armenia. Thanks to A.D. Dzhagaryan, the anthropological portrait of an individual with lifetime perforation on a skull was restored. A.D. Dzhagaryan together with M.G. Altunyan has left a significant mark in anthropology of Armenia by creating a whole gallery of sculptural reconstruction of historical persons. The number of reconstruction is estimated in tens. With the fissile assistance of the professor from the Department of Anatomy of the Yerevan State Medical University, A.A. Sarafyan, the first extensive paleopathological collection representing a unique material covering the era of Late Bronze and the Early Iron Ages was brought together. A.A. Sarafyan was

the first who performed X-ray diagnosis of various pathological conditions on the bones of skull. Summing up the result of the historiographic review of development of paleoanthropology in Armenia, it is necessary to specify that it is one of the most interesting fields of natural sciences having the huge scientific potential and value for a wide range of historical and medical-biological disciplines. Problems of studying of an origin, change of racial types, their distribution across certain territories, physical development, and the influence of factors of the external environment on the state of health of an ancient person are solved today in paleoanthropology. It is obvious that the future of the modern historical and medical science is in cross-disciplinary researches conducted in combination with various applied, natural and humanitarian scientific disciplines. Comparative studying of synchronous and diachronous of populations is carried out, and a comprehensive approach is applied in the paleoanthropological researches, which allows doing precise diagnoses on bone remains and carrying out more convincing bioarchaeological reconstruction. The paper also describes the achievements of the modern national paleoanthropological school.

ВОПРОСЫ ВЗАИМОЗАМЕЯЕМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РАМКАХ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА

Захарочкина Е.Р., Райсян М.Г., Бехорашвили Н.Ю.

Кафедра управления и экономики фармации Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Ключевые слова: взаимозаменяемость лекарственных препаратов для медицинского применения, Евразийский экономический союз, Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 92, Федеральный закон РФ от 12.04.2010 № 61-ФЗ.

Формирование общего рынка лекарственных средств является важной составляющей развития фармацевтического рынка и повышения экспортного потенциала государств Евразийского экономического союза (ЕАЭС). Концепцию взаимозаменяемости лекарственных средств, «относительно молодой» с позиции нормативного регулирования, следует рассматривать как важную меру нетарифного регулирования внешнеторговой деятельности в рамках ЕАЭС.

Целью работы является формирование законодательно-нормативного пула документов, регулирующих вопросы взаимозаменяемости общего рынка лекарственных средств ЕАЭС.

Для достижения цели определены следующие задачи:

- ❖ проанализировать документы, составляющие право ЕАЭС в отношении регулирования обращения лекарственных средств;
- ❖ выявить взаимосвязи межгосударственного регулирования с национальным законодательством России;
- ❖ раскрыть контур нормативных актов по вопросам взаимозаменяемости лекарственных средств;
- ❖ сформировать нормативный пул документов, устанавливающих основные аспекты по определению взаимозаменяемости.

Материалы и методы

На основе системного анализа, включающего законодательно-нормативную базу регулирования обращения лекарственных средств на национальном и межгосударственном уровнях, изучены содержательные компоненты документов, составляющих право

Евразийского экономического союза и документов Российской Федерации, проведен сравнительный и актуализационный анализы, теоретически обобщены результаты и установлены взаимосвязи.

Обсуждение

Научное сообщество, производители, медицинские и аптечные организации, некоммерческие профессиональные организации в сфере здравоохранения, Минздрав России, Минпромторг России, Федеральная антимонопольная служба (ФАС) России, органы исполнительной власти субъектов и другие институциональные субъекты фармацевтического рынка продолжают широкие и активные дискуссии касательно взаимозаменяемости лекарственных препаратов (ЛП) при смещении акцентов с теоретических вопросов становления концепции в национальном законодательстве и гармонизации российского правового поля с международными требованиями в 2013-2014 годах на практические аспекты, вступивших в силу нормативных актов в 2015-2016 годах. Координирующая роль России по определению взаимозаменяемости в рамках формирования общего рынка лекарственных средств Евразийского экономического союза предполагает особую актуальность.

Формирование общего рынка лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза осуществляется с 01.01.2016 года.

Взаимозаменяемость определяется с целью использования при проведении закупок ЛП для государственных и муниципальных нужд, реализации программ лекарственного обеспечения, финансируемых с участием средств государственного и муниципального бюджетов, государственных внебюджетных фондов.

В национальном законодательстве России нормы по взаимозаменяемости ЛП для медицинского применения впервые начали действовать в 2015 году.

Анализ составляющих право ЕАЭС документов в отношении регулирования обращения лекарственных средств позволил выделить основной акт, который раскрывает нормы определения взаимозаменяемости

в рамках формирования общего рынка лекарственных средств и Соглашения о единых принципах и правилах обращения, а именно Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 92 «Об отдельных вопросах обращения лекарственных препаратов»:

- ◆ уполномоченные органы государства – члена вправе проводить процедуру определения взаимозаменяемости в соответствии с законодательством данного государства; решение действует на территории государства – члена, в соответствии с законодательством которого оно принято;
- ◆ решение уполномоченного органа государства – члена о выдаче регистрационного удостоверения действительного на всей территории ЕАЭС и принимается без учета результатов определения взаимозаменяемости ЛП;
- ◆ определение взаимозаменяемости не влияет на дальнейшее обращение ЛП в рамках ЕАЭС;
- ◆ уполномоченные органы государств – членов вправе вести реестр (перечень) взаимозаменяемых ЛП, обращающихся на территории государства – члена, в установленном национальным законодательством порядке, с использованием сведений единого реестра зарегистрированных лекарственных средств ЕАЭС, в том числе для информирования субъектов обращения;
- ◆ уполномоченный орган России должен обобщить данные, полученные по итогам определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов в России и представить в Евразийскую экономическую комиссию доклад о результатах применения указанной процедуры до 31.12.2018 года.

Таким образом, можно констатировать о координирующей роли России по вопросам определения взаимозаменяемости в рамках формирования общего рынка лекарственных средств Евразийского экономического союза.

Законодательная норма по определению взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения введена впервые в Федеральный закон N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» статьей 27.1. в конце 2014 года.

Также в 2014-2015 годах внесены важные изменения в понятийный аппарат названного закона, необходимые для регулирования вопросов определения взаимозаменяемости ЛП.

В результате анализа изменений в понятийном аппарате выявлено, что впервые на законодательном

уровне введены важные для раскрытия сущности взаимозаменяемости определения: “Взаимозаменяемый лекарственный препарат”, “Референтный лекарственный препарат” (ранее – “Оригинальный лекарственный препарат”), “Биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог)”, “Биологические лекарственные препараты”, “Биотехнологические лекарственные препараты”, “Генотерапевтические лекарственные препараты”, “Терапевтическая эквивалентность”.

В новой редакции изложены определения: “Воспроизведенный лекарственный препарат”, “Иммунобиологические лекарственные препараты”, “Исследование биоэквивалентности”.

Взаимозаменяемый ЛП – это ЛП с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного ЛП, имеющий эквивалентные ему качественный состав и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения.

В соответствии со статьей 27.1 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ и постановлением Правительства от 28.10.2015 № 1154 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения», определение взаимозаменяемости ЛП не распространяется на следующие группы:

- ◆ референтные ЛП;
- ◆ лекарственные растительные препараты;
- ◆ гомеопатические ЛП;
- ◆ ЛП, разрешенные для медицинского применения в России более 20 лет и в отношении которых невозможно проведение исследования их биоэквивалентности.

Взаимозаменяемость определяется в процессе государственной регистрации на основании сравнения с референтным препаратом при проведении в установленном порядке комиссией экспертов ФГБУ Минздрава России по проведению экспертизы лекарственных средств, экспертизы ЛП в части экспертизы качества лекарственного средства и (или) экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛП.

Важно отметить, что не является препятствием для определения взаимозаменяемости отсутствие в инструкции по медицинскому применению ЛП показаний к применению, указанных в инструкции по медицинскому применению референтного ЛП и защищенных действующим патентом.

Для определения взаимозаменяемости установлены шесть параметров:

1. эквивалентность качественных и количественных характеристик фармацевтических субстанций (сопоставимость для биоаналоговых (биоподобных) ЛП (биоаналогов);
2. эквивалентность лекарственной формы (под эквивалентными лекарственными формами понимаются разные лекарственные формы, имеющие одинаковые способ введения и способ применения, обладающие сопоставимыми фармакокинетическими характеристиками и фармакологическим действием, и обеспечивающие также достижение необходимого клинического эффекта);
3. эквивалентность или сопоставимость состава вспомогательных веществ ЛП (различия состава вспомогательных веществ не должны приводить к риску возникновения серьезных нежелательных реакций у отдельных групп пациентов или повышения частоты их возникновения);
4. идентичность способа введения и применения;
5. отсутствие клинически значимых различий при проведении исследования биоэквивалентности ЛП; в случае невозможности проведения исследования биоэквивалентности – отсутствие клинически значимых различий показателей безопасности и эффективности ЛП при проведении исследования терапевтической эквивалентности; для биоаналоговых (биоподобных) ЛП предоставляются данные об отсутствии клинически значимых различий безопасности, эффективности и иммуногенности по сравнению с референтным ЛП по результатам проведения клинических исследований;
6. соответствие производителя лекарственного средства требованиям надлежащей производственной практики.

Для фармацевтических субстанций – использование различных солей, эфиров, комплексов, изомеров, кристаллических форм и других производных одного и того же действующего вещества, а также различия лекарственных форм и различия состава вспомогательных веществ не являются препятствием для взаимозаменяемости ЛП, если:

- ◆ при проведении исследования биоэквивалентности ЛП доказано отсутствие клинически значимых различий фармакокинетики и/или
- ◆ при проведении исследования терапевтической эквивалентности доказано отсутствие клинически значимых различий безопасности и эффективно-

сти ЛП (в случае невозможности проведения исследования биоэквивалентности).

Пятый параметр не применяется в отношении воспроизведенных ЛП, если:

1. ЛП предназначены для парентерального (подкожного, внутримышечного, внутривенного, внутриглазного, внутриполостного, внутрисуставного, внутрикоронарного) введения и представляют собой водные растворы;
2. ЛП представляют собой растворы для перорального применения;
3. ЛП произведены в форме порошков или лиофилизатов для приготовления растворов;
4. ЛП являются газами;
5. ЛП являются ушными или глазными ЛП, произведенными в форме водных растворов;
6. ЛП предназначены для местного применения и приготовлены в форме водных растворов;
7. представляют собой водные растворы для использования в форме ингаляций с помощью небулайзера или в качестве назальных спреев, применяемых с помощью сходных устройств.

Для указанных ЛП, кроме газов, воспроизведенный ЛП должен содержать такие же вспомогательные вещества в таких же количествах, как и референтный ЛП.

Если составы вспомогательных веществ различаются, заявитель при регистрации должен представить доказательства того, что используемые в данных концентрациях вспомогательные вещества не влияют на безопасность и (или) эффективность ЛП.

Если заявитель не может представить такие доказательства и (или) не имеет доступа к соответствующим данным, он должен провести соответствующие исследования для доказательства отсутствия влияния разных вспомогательных веществ или вспомогательных устройств на безопасность и (или) эффективность ЛП.

Сравнение параметров регистрируемых ЛП осуществляет Комиссия экспертов экспертного учреждения при проведении экспертизы в процессе государственной регистрации. Выводы экспертов о взаимозаменяемости или невзаимозаменяемости оформляются в виде приложения к заключению экспертов по утвержденной Минздравом России форме.

Минздрав России должен размещать на своем официальном сайте в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» сведения о зарегистрированных ЛП, в отношении которых Минздравом выдано федеральному государственному бюджетному

учреждению по проведению экспертизы лекарственных средств задание на определение взаимозаменяемости этих ЛП.

Формирование реестра типовых инструкций по медицинскому применению взаимозаменяемых ЛП относится к полномочиям федеральных органов исполнительной власти при обращении лекарственных средств.

Минздрав России и ФАС России должны давать разъяснения по применению Правил определения взаимозаменяемости, утвержденных постановлением Правительства от 28.10.2015 N 1154.

Основные выводы по раскрытию контура нормативных актов по вопросам взаимозаменяемости:

Информация о взаимозаменяемости ЛП для медицинского применения подлежит включению в государственный реестр лекарственных средств с 1 января 2018 года. С этого же срока допускается использование результатов определения взаимозаменяемости.

Взаимозаменяемость определяется в процессе государственной регистрации ЛП на основании сравнения с референтным ЛП по параметрам, указанным в статье 27.1. Федерального закона «Об обращении лекарственных средств».

«До 01.01.2016 в качестве термина “референтный ЛП” применялось выражение “оригинальный лекарственный препарат”.

При отсутствии в обращении референтного ЛП, к референтным приравниваются лекарственные препараты, впервые зарегистрированные в России на основании проведенных собственных доклинических исследований лекарственного средства и собственных клинических исследований ЛП, и находящиеся в обращении в России.

Определение взаимозаменяемости ЛП для медицинского применения, зарегистрированных до 01.07.2015, а также после этой даты, в случаях подачи до 01.07.2015 заявления о государственной регистрации, заявлений о возобновлении государственной регистрации, о проведении экспертизы качества лекарственных средств и о проведении экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛП осуществляется до 31.12.2017 в соответствии с требованиями статьи 3 Федерального закона от 22.12.2014 № 429-ФЗ и Правил, утвержденных постановлением Правительства от 28.10.2015 № 1154.

Минздрав России должен размещать на своем официальном сайте в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» сведения о зарегистри-

рованных ЛП, в отношении которых Минздравом выдано задание на определение взаимозаменяемости ЛП федеральному государственному бюджетному учреждению по проведению экспертизы лекарственных средств.

Формирование реестра типовых инструкций по медицинскому применению взаимозаменяемых ЛП относится к полномочиям федеральных органов исполнительной власти при обращении лекарственных средств.

Заключение

Сформированный нами регуляторный пул по определению взаимозаменяемости в рамках Евразийского экономического союза включает следующие основные законодательно-нормативные документы и международные договоры:

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 92 «Об отдельных вопросах обращения лекарственных препаратов».

Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»: статьи 4, 5, статья 27.1. «Порядок определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения».

Федеральный закон от 22.12.2014 № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств».

Постановление Правительства России от 28.10.2015 N 1154 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения» (утверждены Правила).

Приказ Минздрава России от 09.02.2016 № 80н «Об утверждении порядка ведения государственного реестра лекарственных средств для медицинского применения» (внесение в реестровую запись сведений о взаимозаменяемости ЛП (с 1 января 2018 г.), информации о том, является ли ЛП референтным).

Список информационных источников:

- ◆ Официальный сайт Евразийского экономического союза [Электронный ресурс].– Режим доступа: <http://www.eaeunion.org/>.
- ◆ Официальный сайт Евразийской экономической комиссии [Электронный ресурс].– Режим доступа: <http://www.eurasiancommission.org/>.
- ◆ Официальный сайт справочной правовой системы Консультант Плюс. [Электронный ресурс].– Режим доступа: <http://www.consultant.ru/>.

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ԴԵՂԵՐԻ ՓՈԽԱՏԵՂՄԱՆ ԽՆԴԻՐՆԵՐԸ ԵՎՐԱՍԻԱԿԱՆ ՏՆՏԵՍԱԿԱՆ ՄԻՈՒԹՅԱՆ ՇՐՋԱՆԱԿՆԵՐՈՒՄ

Չախարոչկինա Ե.Ռ., Ռայիսյան Մ.Ռ., Բեխորաշվիլի Ն.Ու.

Մոսկվայի Ի. Մ. Սեչենովի անվան պետական բժշկական համալսարանի ֆարմացիայի կառավարման և տնտեսագիտության ամբիոն

Բանալի բառեր՝ դեղերի փոխատեղում, Եվրասիական տնտեսական միություն, 2016թ. նոյեմբերի 3-ին Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի խորհրդի կողմից ընդունված N92 որոշում, դաշնային օրենք RF N61-FZ:

Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում կարևորվում է դեղերի փոխատեղմանը վերաբերող հիմնական փաստաթղթերի իրավաբանական խմբավորման ստեղծումը: Դեղերի փոխատեղումը անհրաժեշտ է պետական գնումների և դեղերի մատակարարման ծրագրերի իրականացման համար, որոնք ֆինանսավորվում են պետական բյուջեից և արտաբյուջետային միջոցներից:

Ընդհանուր դեղագործական շուկան Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում ստեղծվել է 2016թ. հունվարի 1-ին: Այժմ ՌԴ-ն հավաքագրում է դեղերի փոխատեղման սահմանումների ազգային արդյունքները, որից

հետո պետք է հաստատի և ներդնի դրանք Եվրասիական տնտեսական միության համապատասխան կառույցում:

Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում մեր կողմից ձևավորվել է դեղերի փոխատեղմանը վերաբերող հիմնական փաստաթղթերի իրավաբանական խմբավորումը:

Դրանք են՝

1. Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի խորհրդի՝ «Դեղերի կառավարման որոշակի հիմնախնդիրների մասին» թիվ 92 որոշումը՝ 03.11.2016 թ.,
2. թիվ 61-FZ դաշնային օրենքը՝ 12.04.2010 թ.,
3. թիվ 429-FZ դաշնային օրենքը՝ 22.12.2014 թ.,
4. Ռուսաստանի Դաշնության կառավարության N 1154 որոշումը՝ 28.10.2015թ.,
5. Ռուսաստանի առողջապահության նախարարության N80 պատվերը՝ 09.02.2016թ.:

RESUME

ISSUES IN INTERCHANGEABILITY OF MEDICINAL PRODUCTS WITHIN FRAMEWORK OF EURASIAN ECONOMIC UNION

Zakharochkina E.R., Rayisyan M.R., Bekhorashvili N.U.

Department of Management and Economics of Pharmacy of the First Moscow State Medical University after I.M. Sechenov

Keywords: interchangeability of medicinal products, Eurasian Economic Union, Decision No. 92 of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016, Federal law of RF N°61-FZ.

The main target is to create the law pool of main documents regarding interchangeability of medicinal products within framework of Eurasian Economic Union. The interchangeability of medicinal products is needed in state procurement and realization of drugs supply programs, financed from state budgets, extra-budgetary funds.

The formation of pharmaceutical common market in the framework of Eurasian Economic Union started on January 1st, 2016. Now Russian Federation has to summon the national re-

sults regarding interchangeability and submit them to Eurasian Economic Commission.

We have created the law pool of main documents regarding interchangeability of medicinal products in the framework of Eurasian Economic Union, which are as follows:

1. Decision No. 92 of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016 "On individual issues of medicines circulation"
2. Federal law of RF 12.04.2010 N° 61-FZ
3. Federal law of RF 22.12.2014 N° 429-FZ
4. RF Government Decision 28.10.2015 N° 1154
5. RF Ministry of Health Care Order 09.02.2016 N° 80.

УДК: 347.413

ПРАВОВОЙ СТАТУС СУБЪЕКТОВ В ДОГОВОРЕ ВОЗМЕЗДНОГО ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ

*Зограбян Т.А.**Российско-Армянский университет (РАУ), Кафедра гражданского права и гражданско-процессуального права*

Ключевые слова: медицинская услуга, договор возмездного оказания медицинских услуг, система здравоохранения, правовое регулирование, законодательство, рынок медицинских услуг, исполнитель медуслуги, заказчик медицинской услуги.

Раскрытие договора возмездного оказания медицинских услуг на нормативном уровне в Республике Армения прослеживается в приложении к Приказу Министра здравоохранения РА N104-A от 1-ого февраля 2011 года. В последнее включён образец договора возмездного оказания медицинских услуг, предмет которого раскрывает суть договора следующим образом: “Согласно Договору, Исполнитель при помощи врача\врачей, непосредственно оказывающего\щих услуги от его имени, обязуется по заданию Заказчика и за счёт собственных средств лично оказать последнему услуги надлежащего качества и необходимого количества, соответствующие медицинским наставлениям, а Заказчик обязуется оплатить данные услуги в мере и порядке, установленными Договором” [1]. Согласно определению, предложенному нами для закрепления на законодательном уровне, “Договор возмездного оказания медицинских услуг– это соглашение, согласно которому, уполномоченный в соответствии с законодательством РА Исполнитель обязуется оказать медицинскую услугу, направленную на удовлетворение потребностей Заказчика по профилактике, диагностике, лечению заболеваний, пост-лечебной реабилитации, а также по изменению или сохранению физического состояния в эстетических и оздоровительных целях, осуществляемую в рамках медицинской деятельности профессиональным медицинским персоналом, путем непосредственного воздействия на человеческий организм или иного вмешательства в биологические и психические процессы его функционирования, а пациент обязуется содействовать оказанию услуг и оплатить их”. Следовательно, субъектами правоотношений по оказанию медицинских услуг соответственно являются заказчик и исполнитель медицинской услуги. Интересно отметить, что субъектный состав представляется в весьма неодинаковой форме в зависимости от

предмета договора. Его основными компонентами выступают стороны, принимающие на себя возникающие из договора взаимные права и обязанности, в обобщённом виде представляющие собой как исполнитель медицинских услуг и заказчик, а также иные лица, выступающие как на стороне исполнителя, так и заказчика.

Приступим к раскрытию правового статуса сторон с анализа правосубъектности инициатора заключения договора и создания правоотношений– заказчика. В лице заказчика медицинской услуги позиционируются ее получатель и плательщик. Последние совпадают в одном лице, если оплату медицинской услуги производит сам получатель. Несовпадение данных лиц (получатель и плательщик не совпадают в одном лице) имеет место, если получателем услуги является выгодоприобретатель, в пользу которого ее оплату производит третье лицо. Как выше было отмечено, бывают случаи, когда заказчик и услугополучатель– потребитель– являются различными лицами. К примеру, покупатель– родственник, родитель, заинтересованное лицо или благотворительная организация, а потребитель– частично или полностью недееспособное лицо– человек с психическими расстройствами или ребёнок. Согласно определению, приведённому в Законе РА “О защите прав потребителей”, потребитель– гражданин, имеющий намерение заказать или приобрести товары (работы, услуги), предусмотренные исключительно для личного, семейного, домашнего или иного использования, не связанного с предпринимательской деятельностью [2]. Поскольку в законодательстве РА и РФ не прослеживается определённый нормативно-правовой акт, регулирующий именно процесс возмездного оказания медицинских услуг, обратимся к ряду документов, охватывающих данную сферу. Безусловно, сперва следует отметить право каждого на охрану здоровья, закреплённое Конституцией РА в следующей редакции: “Каждый имеет право на охрану здоровья. Порядок медицинской помощи и обслуживания устанавливается законом. Государство осуществляет программы по охране здоровья населения, способствует развитию физической культуры и спорта” [3] в том числе и рядом международных договоров: “Европейская социальная

хартия”, принятая 3 мая 1996 года в городе Страсбурге [4]; “Международный пакт об экономических, социальных и культурных правах” от 16 декабря 1966 года [5]; “Всеобщая декларация прав человека” (1948) [6]; “Конвенция № 102 о минимальных нормах социального обеспечения” [7]; “Лиссабонская декларация о правах пациента” [8]; “Международный кодекс медицинской этики” [9].

Весьма весом вклад в процесс установления основного перечня норм, защищающих права пациента, “Лиссабонской декларации о правах пациента” (октябрь 1981), закрепляющей следующие 6 прав:

- а) пациент имеет право свободно выбирать врача;
- б) пациент имеет право получать помощь врача, не зависимо от посторонних влияний в своих профессиональных медицинских и этических решениях;
- в) пациент имеет право, получив адекватную информацию, согласиться на лечение или отказаться от него;
- г) пациент имеет право рассчитывать на то, что врач будет относиться ко всей доверенной ему медицинской и личной информации как к конфиденциальной;
- д) пациент имеет право умереть достойно;
- е) пациент имеет право воспользоваться духовной или моральной поддержкой, включая помощь служителя любой религиозной конфессии, или отклонить ее.

Далее то же право отражается в Законе РА “О медицинской помощи, обслуживании населения”, статьёй 5 устанавливающего права человека при получении медицинской помощи, обслуживания: “Каждый при обращении за медицинской помощью, а также при получении медицинской помощи, обслуживания имеет право:

- а) выбирать лицо, осуществляющее медицинскую помощь, обслуживание;
- б) получать медицинскую помощь, обслуживание в условиях, соответствующих требованиям гигиены;
- в) требовать обеспечения тайны по факту обращения за помощью к врачу по сведениям, выявленным в ходе исследования, диагностики состояния своего здоровья и лечения, кроме случаев, предусмотренных законодательством Республики Армения;
- г) быть осведомленным о своей болезни и давать согласие на медицинское вмешательство;

- д) отказаться от медицинского вмешательства, кроме случаев, предусмотренных настоящим Законом;
- е) на уважительное отношение со стороны лиц, осуществляющих медицинскую помощь, обслуживание” [10].

Права пациента подкрепляются положениями Закона РА “О защите прав потребителей”, который на данный момент наряду с иными нормативными актами в некоем роде заполняет пробел, образованный отсутствием унифицированного регламента качества и поведенческих норм в данной сфере, разработанных в документе, более известном на западе как “Professional Code of Conduct”. В нем представлены: лицензирование физических лиц, установление единиц стандартов диагностики и лечения, мониторинг состояния и оценка ключевых показателей эффективности деятельности медучреждения после предоставления лицензии. Создание такого аналога для нашей системы здравоохранения должно стать приоритетной задачей как залога поднятия качества, обеспечения неприкосновенности здоровья личности и определения гражданско-правовой ответственности исполнителя за причинение вреда здоровью. Весьма важно отметить, что данный документ, с другой стороны, призван обеспечить правовую защиту врачам, уязвимым в данных правоотношениях при нынешней системе, поскольку отсутствие закреплённых нормативных стандартов диагностики и лечения в нашей стране означает, что излишняя повышенная индивидуальная ответственность ложится на врача. При соблюдении же стандартов, установленных подобным документом, в случае непредвиденных обстоятельств (осложнения, смерть) ответственность не возлагается на врача, поскольку он действовал по пунктам, следуя регламенту как инструкции.

Возвращаясь к Закону РА “О защите прав потребителей”, статьёй 5 последнего устанавливаются нормы качества услуги, закреплённые следующим образом: “Исполнитель обязан оказать услугу, качество которой соответствует договору. При отсутствии в договоре условий о качестве услуги Исполнитель обязан оказать услугу, пригодную для целей, для которых такая услуга обычно используется. Если нормативными документами установлены обязательные требования к качеству услуги, Исполнитель обязан оказать услугу, соответствующую этим требованиям” [11]. Следует отметить факт асимметрии информации на рынке медицинских услуг, откуда и исходит специфика по-

добных услуг– исполнитель, часто, сам определяет ту услугу, в которой нуждается пациент, что затрагивает вопрос о добросовестности исполнителя, необходимости оказания данной услуги и, следовательно, её безопасности. Далее тот же Закон закрепляет “Право потребителя на безопасность услуги” в следующей редакции: “Потребитель имеет право на то, чтобы услуга при обычных условиях её использования, утилизации была безопасна для жизни и здоровья потребителя. Требования к обеспечению безопасности услуги для жизни и здоровья потребителя являются обязательными и устанавливаются в порядке, предусмотренном Законом. ... Если для безопасного использования товара (работы, услуги), его хранения, транспортировки и утилизации необходимо соблюдать специальные правила, изготовитель (исполнитель) обязан указать эти правила в сопроводительной документации на товар (работу, услугу), на этикетке, маркировкой или иным способом, а продавец (исполнитель) обязан информировать об этих правилах потребителя.” [12]. Относительно медицинских услуг данная норма закрепляет право и необходимость заказчика/пациента быть осведомлённым надлежащим образом о соблюдении правил для реабилитации после получения услуги. Далее статья 11 того же Закона устанавливает право потребителя быть информированным о приобретаемой услуге: “Исполнитель обязан своевременно предоставить потребителю необходимую и достоверную информацию об услугах, обеспечивающую возможность их правильного выбора.” [13]. В перечень обязательно содержащейся информации об услугах входят [14]: обозначения нормативных документов, обязательным требованиям которых должны соответствовать услуги; противопоказания для применения при отдельных видах заболеваний; цены и условия приобретения услуг; правила и условия эффективного и безопасного использования услуг; информация о сертификации соответствия услуг, подлежащих обязательной сертификации соответствия; информация о правилах оказания услуг.

Для обобщения приведём результаты анализа, проведенного Тихомировым А. В.- одним из российских специалистов, который выделяет следующие права пациента-потребителя, вытекающие из Закона РФ “О защите прав потребителей”: 1) право на безопасность услуг (ст. 7); 2) право на информацию об Исполнителе и об услугах (ст. 8-10); 3) право на соблюдение Исполнителем срока оказания услуги (ст. 27); 4) право на соблюдение Исполнителем качества оказываемых услуг

(ст. 29); право на информацию об обстоятельствах, которые могут повлиять на качество оказываемой услуги (ст. 36); право не обладать специальными познаниями (ст. 12); право на выбор и использование санкций за неисполнение или ненадлежащее исполнение обязательств по договору [14]. Выделенные данные в очередной раз подтверждают схожесть армянского и российского рынков медицинских услуг и отсутствие регламентирования качества в обоих.

Представляется, что вышеназванные положения распространяются как на медицинские услуги, оказываемые на возмездной договорной основе, так и на бесплатные иные медицинские действия вне зависимости от частной либо публичной собственности учреждения, организационно-правовой формы и т.д., ввиду императивного характера норм, обеспечивающих достойное оказание любой медицинской помощи.

Учитывая, что медицинская услуга является “подразделом” медицинской помощи и абстрагируясь от вышеприведённого, можно заключить, что правами заказчика/услугополучателя являются:

- ❖ выбор врача/медицинского учреждения;
- ❖ всецелая осведомлённость о состоянии своего здоровья, Исполнителя услуги, дальнейших действий по достижению желаемого эффекта от услуги, возможного результата, рисках и осложнениях, необходимых действиях для содействия со своей стороны;
- ❖ выражение согласия (лично либо при помощи законного представителя в письменной форме);
- ❖ получение качественной услуги в соответствии с условиями, сроками, оговорёнными в договоре;
- ❖ содержание в условиях, соответствующих санитарно-гигиеническим требованиям;
- ❖ соблюдение конфиденциальности о факте обращения за медицинской помощью, о состоянии здоровья, диагнозе и оказанных услугах со стороны Исполнителя.

Помимо прав заказчика (потребители) медицинских услуг приобретают обязанности, которые корреспондируются соответствующим правам контрагента-исполнителя медицинских услуг:

- ❖ содействовать, выполнять требования исполнителя, обеспечивающие качественное оказание медицинской услуги, в том числе сообщение необходимых для этого сведений (об аллергических реакциях на лекарственные

препараты, о перенесенных заболеваниях, о любых изменениях в состоянии здоровья в незамедлительном порядке и т.д.), соблюдение режима;

- ❖ оплатить услугу, в соответствии с условиями и сроками, оговорёнными в договоре, согласно статье 779 ГК РА.

Поскольку речь зашла об исполнителе медицинских услуг, раскроем его правовой статус в правоотношениях по оказанию возмездных медицинских услуг прежде, чем перейти к его правосубъектности. Итак, **исполнитель** медицинских услуг – более статичная сторона правоотношений, выполняет публичную оферту, а следовательно, и предоставляет общие для различных адресатов условия договора. Согласно определению, приведённому в Законе РА “О защите прав потребителей”, “Исполнитель – юридическое лицо или индивидуальный предприниматель, выполняющий работу или оказывающий услугу потребителям по договору” [15]. Таким образом, одной из сторон договора возмездного оказания медицинских услуг всегда выступает профессиональная медицинская организация или медицинский работник. Согласно законодательству РФ: “Медицинская организация – юридическое лицо, независимо от организационно-правовой формы осуществляющее в качестве основного (уставного) вида деятельности медицинскую деятельность на основании лицензии, выданной в порядке, установленном законодательством Российской Федерации о лицензировании отдельных видов деятельности. Положения настоящего Федерального закона, регулирующие деятельность медицинских организаций, распространяются на иные юридические лица независимо от организационно-правовой формы, осуществляющие наряду с основной (уставной) деятельностью медицинскую деятельность и применяются к таким организациям в части, касающейся медицинской деятельности. В целях настоящего Федерального закона к медицинским организациям приравниваются индивидуальные предприниматели, осуществляющие медицинскую деятельность” [16]. Медицинским работником, в свою очередь, согласно тому же закону выступает физическое лицо, которое имеет медицинское или иное образование и работает в медицинской организации, в трудовые (должностные) обязанности которого входит осуществление медицинской деятельности, либо физическое лицо, которое является индивидуальным предпринимателем, непосредственно осуществляющим медицинскую деятельность [16]. Данные определения являют-

ся весьма исчерпывающими на наш взгляд. Однако, следует отметить, что толкование данных норм наряду с толкованием определения медицинской деятельности не даёт однозначного ответа на вопрос регулируют ли данные нормы деятельность представителей нетрадиционной медицины (гомеопатия, акупунктура, натуропатия, лекари) и, если их деятельность считать медицинской, являются ли они медицинскими работниками согласно определению, приведённому выше.

В законодательстве РА на данный момент аналогичные определяющие нормы прослеживаются в законопроекте “О здравоохранении” от 2005 года, прошедшего первое чтение. Согласно последнему, медицинское учреждение определяется статьёй 4-ой как юридическое лицо, индивидуальный предприниматель или организация здравоохранения, которые имеют лицензию на осуществление медицинской помощи и обслуживание [17]. Данное положение должно конкретизировать порядок получения и орган, выдающий лицензию. Далее, той же статьёй даётся определение медицинского работника как физического лица, осуществляющего медицинскую помощь и обслуживание, и имеющего для этой цели соответственное образование и квалификацию [18]. По нашему мнению, данную норму следует дополнить тем, что помимо квалификации, осуществление медицинской деятельности должно входить в трудовые (должностные) обязанности лица, если он является работником медицинской организации, и является его непосредственными функциями, если он является индивидуальным предпринимателем. Говоря о предпринимательской деятельности, отметим, что согласно действующему Закону РА “О предприятиях и предпринимательской деятельности”, субъектом предпринимательской деятельности (предпринимателем) являются индивидуальный предприниматель, собственник (учредитель) предприятия или уполномоченный им в установленном законодательством РА порядке для осуществления предпринимательской деятельности орган (граждане Республики Армения и других государств, лица без гражданства, юридические лица и предприятия, не имеющие статуса юридического лица). Таким образом, абстрагируясь на рынок медицинских услуг, принято различать публично-правовые образования, индивидуальных предпринимателей, юридических лиц, а также медицинских работников, осуществляющих деятельность без регистрации в качестве субъекта предпринимательства. Относительно юридических лиц – они могут осуществлять предпринимательскую деятельность на рынке

медицинских услуг пройдя государственную регистрацию и получение лицензии в соответствии с Законом РА “О лицензировании”, устанавливающего статьёй 43 виды деятельности, подлежащие лицензированию. Физическим лицам же, как было отмечено выше, для занятия медицинской деятельностью в РА необходимо наличие высшего либо среднего медицинского образования, диплома и специального звания. Также в некоторых случаях необходимо наличие лицензии, сертификатов, трудового стажа. Более того, согласно статье 20 Закона РА “О Медицинской помощи, обслуживании населения”, некоторые медицинские сотрудники в целях охраны здоровья людей, предупреждения заразных и профессиональных заболеваний до принятия на работу и в период работы обязаны периодически подвергаться медицинскому обследованию. Следует отметить, что по инициативе Министерства здравоохранения РА были предложены пути улучшения кадровой квалификации, переподготовки и регистрации. С 4 мая 2016 года вступили в силу поправки к Закону “О медицинском обеспечении населения РА”, обуславливающие внедрение кредитной системы непрерывного медицинского образования и профессионального развития, а также внедрение Единого государственного регистра медицинских работников. Данный шаг является важным и весьма передовым для развития рынка медицинских услуг РА.

Необходимо разграничить понятия: лица, оказывающие медицинскую помощь, и лица, осуществляющие медицинскую деятельность. Непосредственную медицинскую помощь или комплекс действий, направленных на поддержание, восстановление и укрепление здоровья, оказывает медицинский работник (врач, медсестра, санитар). Систематическую медицинскую деятельность же (учреждение медицинского назначения, предоставление помещения, оборудования, медикаментов, инструментария и т.д.) осуществляет медицинская организация либо индивидуальный предприниматель, зарегистрированный в данных целях в государственном реестре. Учитывая данное разграничение в отношении медицинской организации и медицинского работника, приведём разграничение Санникова Л. В., где вносится понятие услугодателя как должника в обязательстве об оказании услуг и исполнителя услуги как непосредственно оказывающего услугу, если в качестве последнего выступают работники услугодателя (индивидуального предпринимателя или юридического лица) [18]. Данное разделение даёт возможность определить удельные веса ответствен-

ностей исполнителя и медицинского учреждения в общей коллективной ответственности при наступлении неблагоприятных последствий в результате оказания медицинской услуги, что более детально будет раскрыто в следующей главе нашего труда.

Согласно определению в законодательстве РА: “Лица, осуществляющие медицинскую помощь, обслуживание, имеют право оказывать соответствующую медицинскую помощь и осуществлять медицинское обслуживание в пределах избранных ими видов при получении лицензии в порядке, установленном законодательством Республики Армения.

Право заниматься врачебной деятельностью имеют лица, получившие в Республике Армения соответствующее образование, специализацию, а также лицензию на занятие определенными видами врачебной деятельности в порядке, установленном законодательством Республики Армения.

Лицам, получившим медицинское образование в других государствах, осуществление медицинской деятельности в Республике Армения разрешается в порядке, установленном Правительством Республики Армения в соответствии с международными договорами Республики Армения.

Лица, осуществляющие медицинскую помощь, обслуживание в порядке, установленном законодательством Республики Армения, имеют право:

- а) объединяться в профессиональные союзы и при их посредстве участвовать в разработке государственных целевых программ по охране здоровья, страхованию, в лицензировании медицинской деятельности, защите своих прав и в осуществлении других задач, предусмотренных уставом союза;
- б) защищать профессиональную честь и достоинство;
- в) страховать профессиональную деятельность” [19].

Данные права являются императивными и распространяются на весь широкий спектр деятельности лиц, осуществляющих медицинскую помощь. На локальном же уровне, в рамках договора возмездного оказания медицинских услуг, как было отмечено выше, основными правами исполнителя являются встречные обязанности заказчика – содействие и оплата услуг. Также, в случае невыполнения заказчиком своих обязанностей у исполнителя возникают производные права. Иными словами, исполнитель наделяется правом отказа от выполнения своей обязанности по оказанию медицин-

ской услуги в том случае, когда пациент не содействует в необходимой тому мере. К примеру, пациент не предоставляет результаты исследований, которые должны быть выполнены в другом медицинском учреждении; пациент не принял необходимые меры по подготовке к процедуре; заказчик не выполнил иные договорные обязательства (оплата услуги, явление в уговоренный срок для процедуры) и т.д. В подобных случаях, когда оказание медицинской услуги невозможно по вине заказчика, связано с нежеланием пациента выполнять предписания врача, что приводит к невозможности качественного оказания медицинской помощи или пациент отказывается от продолжения лечения и т.п., услуги подлежат оплате в полном объеме, если иное не предусмотрено Законом или договором возмездного оказания услуг согласно статье 779 ГК РА.

Наряду с правами лиц, осуществляющих медицинскую помощь, обслуживание, законодательство РА устанавливает и обязанности последних. В рамках процесса регулирования возмездного оказания медицинских услуг можно выделить следующие нормы.

“Лица, осуществляющие медицинскую помощь, обслуживание обязаны:

- а) обеспечить соответствие установленным критериям количественных и качественных характеристик медицинской помощи, обслуживания;
- б) информировать каждого о данном виде, методах, объемах, порядке и условиях предоставления медицинской помощи, обслуживания;
- в) по требованию каждого человека или других оплачивающих медицинскую помощь лиц предоставлять необходимые сведения о количественных и качественных характеристиках медицинской помощи и обслуживания, оказываемых больному, и о произведенных в этих целях расходах;
- г) обеспечить сохранение тайны по факту обращения человека за помощью к врачу, сведений о состоянии его здоровья, выявленных в процессе обследования, диагностики и лечения, кроме случаев, предусмотренных законодательством Республики Армения;
- д) представлять статистические и иные сведения в порядке, установленном законодательством Республики Армения;
- е) проявлять в отношении больных заботу и уважение” [20].

Также, поскольку речь идёт о договоре оказания

услуг, регулирование прав и обязанностей сторон будет осуществляться с помощью подраздела ГК РА, посвящённого договорам возмездного оказания услуг. Итак, согласно статье 777, основной обязанностью исполнителя является оказание услуги. Следующей статьёй того же документа закрепляется норма личного оказания услуги исполнителем, если договором не было оговорено иное [21] (вышеприведённый пример различия услугодателя и исполнителя).

Вышепредставленные права и обязанности сторон получили своё отражение и в типовом образце договора возмездного оказания медицинских услуг, представленного в приложении Приказа Министерства здравоохранения РА N104-A от 1-ого февраля 2011 года. Однако, учитывая факт непосредственной взаимосвязанности предмета договора со здоровьем человека, данный типовый образец договора следует дополнить некоторыми положениями. Одним из подобных положений является институт обеспечения исполнения обязательств и рынка медицинских услуг – гарантированное исполнение обязательств заказчика по оплате медицинских услуг. В случае неотложной необходимости в получении медицинской услуги со стороны неплатежеспособного заказчика, закрепление понятия гаранта как стороны, несущей материальную ответственность за исполнение обязательств заказчика, является значительным шагом на пути повышения доступности медицинских услуг для населения, следовательно, и повышения эффективности механизмов рынка медицинских услуг и системы здравоохранения в РА в целом.

Более того, ввиду важности факта, следует в очередной раз подчеркнуть необходимость выполнения обязанности исполнителя по обеспечению осведомлённости заказчика. Поскольку медицинские услуги обладают отличительными особенностями по сравнению с иными видами услуг, договор возмездного оказания медицинских услуг может и должен предусматривать вероятность причинения вреда здоровью пациента. В противном случае это исключило бы вероятность профессионального врачебного риска, диктуемого интересами здоровья пациента. Исполнитель должен выполнить все обязанности надлежащим образом, нести ответственность за соблюдение корректности своих действий и за предусмотрительность в отношении факторов, независимых от него, и их последствий. Следовательно, в типовом образце договора возмездного оказания медицинских услуг необходимо включать критерии корректности исполнения услуги, мерах

по предотвращению возможных сопутствующих вредных последствий. Однако, даже в случае исполнения всех обязанностей надлежащим образом, существует риск причинения вреда здоровью пациента. И в данном случае, с правовой точки зрения встаёт вопрос об определении соответствия действий исполнителя стандартам оказания подобных услуг и определение ответственности за причинение вреда здоровью в случае несоответствия. Выполнение обязанностей исполнителями медицинских услуг и определение ответственности за причинение вреда здоровью пациента в качестве актуальной темы для организации эффективного правового регулирования рынка медицинских услуг в РА нуждается в тщательном рассмотрении и

дальнейшем развитии ввиду наличия множества пробелов и неосвещённых аспектов. Тема приобретает ещё большую актуальность ввиду того, что пациент добровольно наделяет врача большой ответственностью, связанной с риском причинения вреда здоровью (пациента), более того, ввиду возможности влияния факторов, независимых от действий врача. Тем самым, подчёркивается факт уязвимости медицинских работников в данных правоотношениях. Следовательно, дальнейшее исследование с целью имплементации необходимых правовых механизмов регулирования правоотношений сторон по оказанию медицинских услуг является приоритетной задачей на пути создания эффективного рынка медицинских услуг в РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приложение Приказа Министра здравоохранения РА N 104-A от 01. 02. 2011. Образец договора возмездного оказания медицинских услуг. Авторский перевод
2. Закон РА “О защите прав потребителей”, принят 26. 06. 2001, Гл. 1, Основные понятия
3. Конституция РА от 05. 07. 1995// Официальный Вестник РА, 1998, статья 34
4. Европейская социальная хартия 1996// Электронный источник, Часть I, статьи 11, 13
5. Международный пакт об экономических, социальных и культурных правах. 19 дек. 1966, Нью-Йорк// Бюллетень Верховного Совета РФ, 1994, № 12, статья 12
6. Всеобщая декларация прав человека. 1948, Международное право, Часть 1, статья 25
7. Конвенция № 102 о минимальных нормах социального обеспечения// Электронный источник. Раздел I, “Медицинская помощь”
8. Лиссабонская декларация о правах пациента. Принята 34-й Всемирной Медицинской Ассамблеей в Лиссабоне, сент./окт. 1981, Основные права пациента
9. Международный кодекс медицинской этики. Принят 3-ей Генеральной Ассамблеей Всемирной Медицинской Ассоциации в Лондоне, окт. 1949; Дополнен 22-ой Всемирной Медицинской Ассамблеей, Сидней, Австралия, авг. 1968; 35-ой Всемирной Медицинской Ассамблеей, Венеция, Италия, окт. 1983
10. Закон РА «О Медицинской помощи, обслуживании населения». Принят 04. 03. 1996, Глава 2, статья 5.
11. Закон РА “О защите прав потребителей”, принят 26. 06. 2001, Гл. 1, статья 5
12. Закон РА “О защите прав потребителей”, принят 26. 06. 2001, Гл. 1, статья 8
13. Закон РА “О защите прав потребителей”, принят 26. 06. 2001, Гл. 1, статья 11
14. Андреев Ю.Н. Платные медицинские услуги. Правовое регулирование и судебная практика. М.: «Ось-89». (Серия «De jure»), 2007, Гл. II, Параграф 4: Права и обязанности сторон по договору возмездного оказания медицинских услуг
15. Закон РА “О защите прав потребителей”, принят 26. 06. 2001, Гл. 1, Основные понятия
16. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21. 11. 2011 N 323-ФЗ (ред. от 03. 04. 2017)
17. Законопроект РА “О здравоохранении”. Первое чтение. Ч-501-08. 02. 2005-ՍՍ-010/1, Авторский перевод
18. Санникова Л.В. Обязательства об оказании услуг в российском гражданском праве: Автореф. дис. ... докт. юрид. наук, М., 2007
19. Закон РА “О защите прав потребителей”, принят 26. 06. 2001, Гл. 3, статья 18
20. Закон РА “О защите прав потребителей”, принят 26. 06. 2001, Гл. 3, статья 19
21. Гражданский Кодекс РА от 05. 05. 1998// Официальный Вестник РА, 1998, Гл. 39

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ԲԺՇԿԱԿԱՆ ԾԱՌԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՎՃԱՐՈՎԻ ՄԱՏՈՒՑՄԱՆ ՊԱՅՄԱՆԱԳՐԻ ԿՈՂՄԵՐԻ ԻՐԱՎԱԿԱՆ ԿԱՐԳԱՎԻՃԱԿԸ

Չոհրաբյան Տ.Ա.

Հայ-Ռուսական համալսարան, Զաղաքացիական իրավունքի և քաղաքացիական դատավարության ամբիոն

Բանալի բառեր՝ բժշկական ծառայություն, բժշկական ծառայությունների վճարովի մատուցման պայմանագիր, առողջապահական համակարգ, բժշկական ծառայությունների շուկա, իրավական կարգավորում, բժշկական ծառայությունների կատարող, բժշկական ծառայությունների պատվիրատու:

ՀՀ-ում ձեռնարկատիրական հարաբերությունների և մասնավորապես բժշկական ծառայությունների շուկայի արագ զարգացմամբ պայմանավորված, բժշկական ծառայությունների վճարովի մատուցման շուրջ առաջացող հարաբերությունների արդյունավետ իրավական կարգավորումը հնարավոր է դառնում կիրառվել միայն վերջիններս բժշկական

ծառայությունների վճարովի մատուցման պայմանագրում ամրագրելով: Այս հոդվածում ներկայացված և վերլուծված են տվյալ պայմանագրի էությունը և ածանցյալ մաս հանդիսացող՝ կողմերի իրավունքներ և պարտականությունները: Հոդվածում ներառված են ՀՀ օրենսդրությունում «բժշկական ծառայությունների վճարովի մատուցման պայմանագիր» հասկացության ամրագրման, ինչպես նաև կատարողների մասնագիտական վարքագծի չափանիշների և ծառայությունների որակի կանոնակարգերի մշակման առաջարկությունները:

RESUME

LEGAL STATUS OF PARTIES IN THE AGREEMENT FOR COMMUTATIVE MEDICAL SERVICES PROVISION

Zohrabyan T.A.

Russian-Armenian University, Department of Civil Law and Civil Procedure Law

Keywords: medical service, agreement for commutative medical services provision, healthcare system, legal regulation, legislation, medical services market, medical service provider, customer for medical service.

Due to the rapid development of entrepreneurial relations in Armenia, specifically considering the development of the medical services market, effective legal regulation can be ap-

plied through setting parties' behavior in the agreement for commutative medical services provision. This article discloses and analyzes the very essence, the derivative of the contract - the generated rights and obligations of the parties. The article also contains proposals on the consolidation of the concept of "agreement for commutative medical services provision" in the legislation of RA, and development of unified code for quality regulations and behavioral standards of performers.

ՀՏԴ՝ 61(071.1):614.253(479.25)

ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՀԵՏԱԳՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԻՐԱՎԱԿԱՆ ԿԱՐԳԱՎՈՐՈՒՄԸ

Արևշատյան Կ.Գ.

ԵՊԲՀ, հետքուհական կրթության առողջապահության կառավարման և տնտեսագիտության ամբիոն

Բանալի բառեր՝ կլինիկական հետազոտություններ, փորձարկվող, «Պատշաճ կլինիկական գործունեության» կանոններ, էթիկայի հանձնաժողով, շահերի բախում:

Կլինիկական հետազոտությունների անցկացումը յուրօրինակ և անփոխարինելի նշանակություն ունի մարդու՝ որպես բարձրագույն արժեքի առողջության պահպանման և վերականգնման հարցում: Այն է՝ փորձարկումների միջոցով և արդյունքում հասնել մարդու առողջության պահպանման ու վերականգնման համար արդեն իսկ գործող կամ նոր մեթոդների ու միջոցների ներդրմանը: Բժշկական փորձարկումներ անցկացնելիս առաջացող իրավական խնդիրների վերհանման անհրաժեշտությունն այն է, որ փորձարկում իրականացնելու ընթացքում ուղղակիորեն շոշափվում են մարդու սահմանադրական հիմնարար իրավունքներն ու ազատությունները, ինչպիսիք են՝ մարդու կյանքի իրավունքը, նրա արժանապատվությունը հարգելու իրավունքը, ֆիզիկական և հոգեկան անձեռնմխելիության իրավունքը: Ներկայումս բժշկությունը չի կարող գործել առանց փորձարկումների կիրառման ինչպես նոր, այնպես էլ վաղուց հայտնի հիվանդությունների բուժման լավագույն ուղիները որոշելու և ախտորոշելու համար:

Այն դեպքերում, երբ չեն համընկնում հետազոտության սուբյեկտի և օբյեկտի շահերը, հաճախ առաջանում է իրավաբանական կոնֆլիկտ: Այդ պատճառով էլ իրավաստեղծ և իրավակիրառ համակարգի առջև դրված է բժշկական փորձարկումների ոլորտի իրավական հնարավոր կարգավորման և համապատասխան նորմերի մշակման խնդիրը:

Հայաստանի Հանրապետությունում կլինիկական հետազոտություններով պայմանավորված իրավահարաբերությունների կարգավորումն իրականացվում է օրենսդրական հարթության վրա: Հայաստանի Հանրապետության Սահմանադրության 25-րդ հոդվածը վերաբերում է մարդու ֆիզիկական և հոգեկան անձեռնմխելիության իրավունքին [1]: Զանի որ կլինիկական հետազոտությունների անցկացումն ուղղակիորեն կապված է մարդու անձեռնմխելիության սահմանադրական իրավունքի հետ, ուստի քննարկվող հոդվածի 4-րդ մասով սահմանված է, որ ոչ ոք չի կարող

առանց իր ազատ և հստակ արտահայտած համաձայնության ենթարկվել գիտական, բժշկական կամ այլ փորձերի, և մարդը նախապես պետք է տեղեկացվի նման փորձերի հնարավոր հետևանքների մասին:

«Բնակչության բժշկական օգնության և սպասարկման մասին» 1996թ. մարտի 4-ի ՀՀ օրենքի 21-րդ հոդվածի համաձայն՝ Հայաստանի Հանրապետությունում բժշկական օգնություն և սպասարկում իրականացնելիս թույլատրվում է նոր դեղերի, մեթոդների, ձևերի, միջոցների կիրառումը և կենսաբժշկական հետազոտությունների անցկացումը՝ Հայաստանի Հանրապետության կառավարության (այսուհետ՝ Կառավարություն) կողմից սահմանված կարգով [4]:

Ի կատարումն սահմանադրական նորմի՝ մարդկանց բուժման նպատակով նոր դեղերի, մեթոդների, ձևերի, միջոցների կիրառումը, ցանկացած կենսաբժշկական հետազոտություն կարող է իրականացվել միայն նրանց իրազեկված գրավոր համաձայնության դեպքում, և մարդն իրավունք ունի հրաժարվելու հետազոտությանը մասնակցելուց դրա ցանկացած փուլում:

Կլինիկական հետազոտության տեսակները

Կլինիկական հետազոտություններն առաջին հերթին դասակարգվում են՝ ըստ բուժառուի վարման սովորական մեթոդաբանությունում միջամտության առկայության, այսինքն՝ հետազոտման սովորական ընթացակարգի և բուժառուի բուժման: Մասնավորապես դրանք են.

ա) *Օբսերվացիոն (վնասկան) հետազոտություն.* կլինիկական հետազոտություն, ըստ որի՝ հետազոտողը հավաքում է տվյալները՝ պարզապես հետևելով իրադարձությունների բնական ընթացքին՝ դրանցում ակտիվ միջամտություն չունենալով:

բ) *Ոչ ինտերվենցիոն (առանց միջամտության) հետազոտություն.* հետազոտություն, ըստ որի՝ դեղամիջոցը նշանակվում է սովորական տարբերակով՝ շուկայում դրա իրացման թույլտվության պայմաններին համապատասխան: Այլ հսկողական և ախտորոշիչ ընթացակարգեր չեն կիրառվում բուժառուների համար, իսկ հավաքված տվյալները վերլուծելու համար կի-

րառվում են համաճարակաբանական մեթոդները [10]:

գ) *Ինտերվենցիոն հետազոտություն*. Նոր, չգրանցված դեղորայքային արտադրանքի, իմունակենսաբանական միջոցների, բժշկական սարքավորումների հետազոտություն, կամ հետազոտություն, որում դեղորայքային արտադրանքը, իմունակենսաբանական միջոցները, բժշկական սարքավորումները նշանակվում են կամ կիրառվում են պրակտիկայում արդեն իսկ գործող եղանակներից տարբերակվող ձևով (օրինակ՝ դեղի նոր չափաբաժինը, ներարկման նոր մեթոդը, բուժառուների նոր խումբը և այլն):

Կլինիկական հետազոտությունները դասակարգվում են նաև ըստ հետազոտության նպատակի: Այս դասակարգումն առաջարկվել է Ամերիկայի Միացյալ Նահանգների Առողջապահության ազգային ինստիտուտների (the U.S. National Institutes of Health (NIH)) կողմից, և տարբերակվում է կլինիկական հետազոտությունների վեց տեսակ [14]: Դրանք են՝

1) *Կանխարգելիչ հետազոտություններ (prevention trials)*, որոնք անցկացվում են մարդկանց հիվանդությունների ամենաարդյունավետ կանխարգելիչ միջոցները գտնելու համար, այն մարդկանց, որոնք այդ հիվանդությամբ երբեք չեն հիվանդացել կամ նախկինում վարակված անձանց դեպքում նախադեպը կանխելու համար: Նման հետազոտություններում կարող են ուսումնասիրվել դեղորայքային արտադրանքը, պատվաստանյութերը, վիրամիկները, հանքային նյութերը, ապրելակերպի փոփոխությունները:

2) *Սկրինինգային հետազոտություններ (screening trials)*, որոնք անցկացվում են որոշակի հիվանդությունների կամ վիճակների լավագույն ուղիները գտնելու համար:

3) *Ախտորոշիչ հետազոտություններ (diagnostic trials)*, որոնք անցկացվում են որոշակի հիվանդությունների կամ վիճակների լավագույն ախտորոշիչ ուղիները գտնելու համար:

4) *Թերապևտիկ հետազոտություններ (treatment trials)*, որոնք անցկացվում են փորձարարական դեղերի, դեղերի նոր համադրության, ինչպես նաև վիրաբուժական կամ ճառագայթային ախտորոշման նոր մեթոդների արդյունավետությունն ու անվտանգությունն ուսումնասիրելու համար:

5) *Կյանքի որակի հետազոտություններ (quality of life trials)*, որոնք անցկացվում են բրոնխիալ հիվանդություններով տառապող հիվանդների կյանքի որակը բարձրացնող մեթոդներն ուսումնասիրելու համար:

6) *Ընդլայնված հասանելիության ծրագրեր (compassionate use trials կամ expanded access)*, որոնք օգտագործվում են բացառիկ դեպքերում և ենթադրում են փորձարարական դեղամիջոցի կիրառում լուրջ կամ կյանքին սպառնացող հիվանդություններով տառապող հիվանդների շրջանում, որոնք, ըստ իրենց բնույթի, չեն կարող ներառվել կլինիկական փորձարկումներում: Նման ծրագրերում ընդգրկվում են հիմնականում այն հիվանդները, որոնց հիվանդությունները բուժելու համար բուժման արդյունավետ միջոցներ գոյություն չունեն, կամ նրանք, որոնց նկատմամբ արդեն իսկ կիրառված չափորոշիչները և բուժման հայտնի մեթոդները օգտակար չեն եղել:

Բացի նշված դասակարգումներից, գոյություն ունեն կլինիկական հետազոտությունների այլ դասակարգումներ:

Կլինիկական փորձարկումների իրականացման թույլտվության տրամադրումը, մերժումը, դադարեցումը

Կլինիկական փորձարկումների իրականացման թույլտվությունը տալիս է Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարությունը (այսուհետ՝ Նախարարություն)՝ հաստատելով փորձարկման ծրագիրը և կից փաստաթղթերը, փորձագիտական դրական եզրակացության և կլինիկական փորձարկումների էթիկայի հանձնաժողովի դրական եզրակացությունների հիման վրա: Այստեղ անհրաժեշտ է հավելել, որ 2011թ. մայիսի 17-ի թիվ 05-Ն որոշմամբ Նախարարությունը հաստատել է դեղերի կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելու թույլտվություն ստանալու համար անհրաժեշտ փաստաթղթերի ցանկը [8]: Դրանք են՝

1. դիմում ՀՀ առողջապահության նախարարի անունով կլինիկական հետազոտություն անցկացնելու թույլտվություն ստանալու մասին,
2. կլինիկական հետազոտության (փորձարկման) ծրագիրը հայերենով, թարգմանության դեպքում՝ անգլերեն կամ ռուսերեն բնօրինակը,
3. հետազոտվող անձի (փորձարկվողի) անհատական գրանցման քարտը,
4. հետազոտողի մատյանը՝ դեղի անվտանգության և արդյունավետության նախակլինիկական և կլինիկական ուսումնասիրության արդյունքների ժողովածուն հայերենով, թարգմանության դեպքում՝ անգլերեն կամ ռուսերեն բնօրինակը,
5. հետազոտվող անձին տրամադրվող տեղեկատվության ցանկը հայերենով, թարգմանության դեպքում՝ անգլերեն կամ ռուսերեն բնօրինակը,

6. հետազոտվող անձի գրավոր տեղեկացված համաձայնությունը հայտերևով, թարգմանության դեպքում անգլերեն կամ ռուսերեն բնօրինակը,
7. հետազոտողի/ների/ մասնագիտական կրթության և աշխատանքային փորձի վերաբերյալ տեղեկություններ,
8. կլինիկական հետազոտության պատվիրատուի և կատարողի միջև կնքված պայմանագրի պատճենը,
9. հետազոտության մասնակիցների առողջության ապահովագրությանը վերաբերող փաստաթղթերը (առկայության դեպքում):

Կլինիկական փորձարկումների թույլտվությունը տրամադրում, ինչպես նաև այդ նպատակով իրականացվող փորձաքննության կարգերը և պահանջվող փաստաթղթերի ցանկերը հաստատում է Կառավարությունը: Կլինիկական փորձարկումների նյութերի փորձաքննություն իրականացնող փորձագետ(ներ)ը և էթիկայի հանձնաժողովի անդամները յուրաքանչյուր կլինիկական փորձարկման համար պարտավոր են ստորագրել Նախարարության սահմանած հայտարարագիրը շահերի բախման, գաղտնիության ապահովման վերաբերյալ: Հանձնաժողովի այդ հայտարարագիրը ստորագրելուց հրաժարված անդամի լիազորությունները դադարեցվում են:

Շահերի բախումն առաջ է գալիս այն ժամանակ, երբ հանձնաժողովի անդամը անձնական կամ կազմակերպչական շահեր է հետապնդում այնպիսի որոշումների կայացման մեջ, որոնք առնչվում են կլինիկական հետազոտությունների արդյունքների դրական լինելուն: Շահերի բախման առկայությունը որոշվում է էթիկայի հանձնաժողովի նիստում քվեարկության միջոցով, որտեղ որոշումն ընդունվում է ձայների պարզ մեծամասնությամբ: Իսկ հանձնաժողովի անդամների ձայների հավասարության դեպքում հանձնաժողովի նախագահի ձայնը վճռորոշ է:

Կլինիկական փորձարկումների նյութերի փորձաքննություն իրականացնող փորձագետի լիազորությունները դադարեցվում են, եթե վերոնշյալ հայտարարագիրը ստորագրելուց հետո Նախարարությանը հայտնի են դարձել տվյալ կլինիկական փորձարկման մասով շահերի բախման առկայության վերաբերյալ չհայտարարագրված տվյալներ: Կլինիկական փորձարկումների նյութերի փորձաքննություն իրականացնող փորձագետի լիազորությունները դադարեցվում են այդ տվյալները Նախարարությանը հայտնի դառնալուց հետո՝ երեք աշխատանքային օրվա ընթացքում:

Կլինիկական փորձարկումների թույլտվության տրամադրումը մերժվում է, եթե՝

1. ներկայացված են թերի և կամ պահանջվող տեղեկատվությունն ամբողջությամբ չպարունակող փաստաթղթեր,
2. նախակլինիկական և կլինիկական հետազոտությունների արդյունքները բացասական են կամ ոչ բավարար,
3. առկա է (են) փորձագիտական և կամ էթիկայի հանձնաժողովի բացասական եզրակացություն(ներ)ը,
4. օտարերկրյա կամ միջազգային մասնագիտական կառույցներից և այլ երկրների դեղերի ոլորտը կարգավորող իրավասու մարմիններից ստացված են հիմնավորված ու հավաստի բացասական տվյալներ,
5. խախտված են «Դեղերի մասին» ՀՀ օրենքի 14-րդ հոդվածով նախատեսված մի շարք պահանջներ [5]:

Կլինիկական փորձարկումների մասին ներկայացված տվյալների ճշգրտության և հավաստիության համար պատասխանատու է կլինիկական փորձարկումների պատվիրատուն, որը պարտավոր է Նախարարության սահմանած կարգով և ժամկետներում հայտնել փորձարկումների ընթացքում արձանագրված ծայրահեղ վնասակար կողմնակի ազդեցության դեպքերի (մահվան, կյանքին սպառնացող, հոսպիտալացում պահանջող, անգործունակություն, ֆիզիկական խեղում կամ բնածին արատ առաջացնող), փորձարկումներն սկսելու, դադարեցնելու կամ ավարտելու մասին, ինչպես նաև ներկայացնել Նախարարության սահմանած հաշվետվություն:

Կլինիկական փորձարկումների նկատմամբ վերահսկողությունն իրականացվում է Հայաստանի Հանրապետության օրենսդրությամբ սահմանված կարգով: Դրանց նկատմամբ մասնագիտական դիտարկումները կազմակերպում է Նախարարությունը՝ օրենսդրությամբ սահմանված կարգով, որն էլ իրավասու է պատվիրատուից պահանջելու՝ փոխել կլինիկական փորձարկման ծրագիրը կամ դադարեցնել այն: Մասնագիտական դիտարկումներն իրականացնելու և կլինիկական փորձարկումները դադարեցնելու, ինչպես նաև կլինիկական փորձարկումների ծրագրում փոփոխություններ կամ լրացումներ կատարելու կարգը սահմանում է Նախարարությունը:

Կլինիկական փորձարկումը դադարեցվում է, եթե վտանգված են փորձարկվողի առողջությունը և կամ կյանքը, խախտված են «Դեղերի մասին» ՀՀ օրենքով կլինիկական փորձարկումներին ներկայացվող պահանջները, բժշկական էթիկայի՝ ՀՀ առողջապահության նախարարության ընդունած «Պատշաճ

կլինիկական գործունեության» պահանջների նորմերը, ինչպես նաև դեղը կամ հետազոտվող դեղագործական արտադրանքը բավարար արդյունավետ և անվտանգ չէ:

Նախարարությունը վարում է իր իսկ սահմանած ձևին համապատասխան թույլատրված և մերժված կլինիկական փորձարկումների գրանցամատյան՝ ներառելով տվյալներ պատվիրատուի, փորձարկվող արտադրանքի, փորձարկման նպատակի, սկզբի և ավարտի մասին և ապահովում գրանցամատյանի հրապարակայնությունը իր պաշտոնական կայքում:

Կլինիկական փորձարկման թույլտվության տրամադրումը մերժելու կամ դադարեցնելու մասին որոշումը կարող է բողոքարկվել ՀՀ «Վարչարարության հիմունքների և վարչական վարույթի մասին» ՀՀ օրենքով սահմանված կարգով [6] կամ դատական կարգով:

«Պատշաճ կլինիկական գործունեության» կանոնները (անգլերեն՝ «Good Clinical Practice» rules)

«Դեղերի մասին» ՀՀ օրենքի՝ «Կլինիկական փորձարկումները (հետազոտությունները)» վերտառությամբ 14-րդ հոդվածի համաձայն՝ կլինիկական փորձարկումները (հետազոտությունները) իրականացվում են Նախարարության սահմանած «Պատշաճ կլինիկական գործունեության» կանոններին համապատասխան:

«Պատշաճ կլինիկական գործունեության» կանոնները տեղադրվում են Նախարարության պաշտոնական ինտերնետային կայքում:

Պատշաճ կլինիկական գործունեությունը կլինիկական փորձարկումների նախագծումն է, ղեկավարումը, անցկացումը, դիտարկումը, վերստուգումների և տվյալների գրանցումը, վերլուծությունը, հաշվետվության պահանջները, որոնցով երաշխավորվում են տվյալների և արձանագրված արդյունքների հավաստիությունն ու ճշգրտությունը, ինչպես նաև փորձարկվողների իրավունքների, անվտանգության և տվյալների գաղտնիության պաշտպանության ապահովումը:

Կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելու իրավունք ունեցող հաստատությունները

Կառավարության 2002թ. հունվարի 24-ի թիվ 63 որոշմամբ հաստատվել է Հայաստանի Հանրապետությունում նոր դեղերի կլինիկական հետազոտությունների անցկացման կարգը [7], համաձայն որի՝ կլինիկական հետազոտություններն անցկացվում են դեղի անվտանգությունը ու արդյունավետությունը

հաստատելու, ինչպես նաև հնարավոր կողմնակի ազդեցությունների մասին տվյալներ ստանալու նպատակով:

Հարկ է ընդգծել, որ դեղի անվտանգությունն ասելով՝ հասկանում ենք առողջությանը վնասելու հնարավոր անթույլատրելի ռիսկի բացակայություն, իսկ արդյունավետությունն ասելով՝ դեղի սպասվելիք դրական ազդեցության դրսևորման աստիճանի բնութագիր:

Կլինիկական հետազոտություններն անցկացվում են այդ նպատակով ընտրված բժշկական հաստատությունների բազայի հիման վրա: Կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելու իրավունք ունեցող բժշկական հաստատությունների ցանկը հաստատվում է Նախարարության կողմից՝ հաշվի առնելով՝

1. տվյալ բժշկական հաստատությունում գիտական հետազոտությունների անցկացման փորձը,
2. բժշկական հաստատության համապատասխան սարքավորումներով հագեցվածությունը,
3. բժշկական անձնակազմի մասնագիտական և գիտական պատրաստվածության մակարդակը:

Փորձարկվող՝ որպես կլինիկական հետազոտությունների սուբյեկտ, վերջինիս իրավունքները, կլինիկական փորձարկումներին մասնակցող անձանց հնարավորության սահմանափակումները

Հետապոտվող անձը (փորձարկվողը) կլինիկական հետազոտությանը մասնակցող հիվանդ կամ առողջ կամավորն է, որի վրա իրականացվում է հետապոտվող կամ համեմատվող դեղի փորձարկումը: Որպես կլինիկական հետազոտությունների սուբյեկտ՝ կարող են հանդես գալ ոչ միայն Հայաստանի Հանրապետության քաղաքացիները, այլև Հայաստանում բնակվող օտարերկրյա քաղաքացիները և քաղաքացիություն չունեցող անձինք:

Ի կատարումն սահմանադրական համապատասխան նորմի՝ կլինիկական փորձարկումներին մասնակցությունը կամավոր է:

Կլինիկական փորձարկումները կարող են իրականացվել ոչ միայն փորձարկվող անձի, այլև նրա օրինական ներկայացուցչի գրավոր համաձայնությամբ՝ փորձարկվող անձի կամ նրա օրինական ներկայացուցչի հետ կնքված պայմանագրի առկայության դեպքում: Փորձարկվողը (օրինական ներկայացուցիչը) պետք է գրավոր տեղեկացված լինի փորձարկվող արտադրանքի, դրա անվտանգության, սպասվող արդյունավետության, վտանգի չափի, փորձարկման պայմանների, նպատակի, տևողության, առողջությանը վնաս հասցնելու դեպքում պատվիրատուի գործողու-

թյունների, կյանքի և առողջության ապահովագրության պայմանների, նրա մասնակցության գաղտնիությունն ապահովող երաշխիքների մասին:

Կլինիկական հետազոտությանը մասնակցող անձը (փորձարկվողը) կլինիկական հետազոտություն անցկացնող բժշկի կողմից նախապես մանրամասն տեղեկացվում է հետազոտության բնույթի, նշանակության, մեթոդների և հնարավոր վտանգի, ինչպես նաև իրազեկվում է փորձարկման յուրաքանչյուր փուլում դրանից հրաժարվելու իր իրավունքի մասին, որից հետո տալիս է գրավոր համաձայնություն իր մասնակցության վերաբերյալ: Հետևապես փորձարկվողը կամ նրա օրինական ներկայացուցիչն իրավունք ունի ցանկացած փուլում հրաժարվելու կլինիկական փորձարկումներին մասնակցելուց:

Հարկ է ընդգծել, որ կլինիկական փորձարկումներում չեն կարող ներգրավվել՝

1. ձերբակալված, կալանավորված և ազատագրված դատապարտված անձինք,
2. զինծառայողները,
3. անչափահասները, բացառությամբ այն դեպքերի, երբ փորձարկվող դեղագործական արտադրանքը նախատեսված է անչափահասների համար, և եթե նույն դեղագործական արտադրանքի՝ չափահասների շրջանում անցկացված կլինիկական փորձարկումների արդյունքները դրական են եղել: Անչափահասին կլինիկական փորձարկումներում ներգրավելու համաձայնությունը տալիս է օրինական ներկայացուցիչը՝ գրավոր կարգով,
4. հղի կանայք, բացառությամբ այն դեպքերի, երբ անհրաժեշտ տվյալները կարող են ստացվել միայն հղիների վրա փորձարկումներ անցկացնելիս, և երբ վտանգը հղի կնոջ կամ պտղի համար նվազագույն է,
5. կերակրող մայրերը:

Կլինիկական փորձարկումների արդյունքում փորձարկվող անձին պատճառված վնասը փոխհատուցվում է Հայաստանի Հանրապետության օրենսդրությամբ սահմանված կարգով:

Որպես փորձարկվող հանդես գալու քանակական արգելքը

Հայաստանի Հանրապետության ընթացիկ օրենսդրությամբ դեռևս սահմանված չէ որպես փորձարկվող հանդես գալու քանակական արգելք, որը մեր կարծիքով լուրջ բացթողում է և պետք է քայլեր ձեռնարկել այդ օրենսդրական բացը լրացնելու ուղղությամբ:

Մասնավորապես առաջարկում ենք օրենսդրու-

թյամբ սահմանել դրույթ առ այն, որ արգելվում է հանդես գալ որպես փորձարկվող, եթե անձը նախկինում մեկ անգամ հանդես է եկել այդ կարգավիճակում:

Այս օրենսդրական կարգավորումն ուղղված կլինի փորձարկվող մարդու՝ որպես բարձրագույն արժեքի կյանքի և առողջության պահպանմանը և հնարավոր չվատթարացմանը, ինչպես նաև նրա սահմանադրական իրավունքների՝ կյանքի ու ֆիզիկական և հոգեկան անձեռնմխելիության իրավունքի խախտման բացառմանը:

Կլինիկական հետազոտությունների դեպքում ֆինանսական փոխհատուցմամբ պայմանավորված կարգավորումները և կնքվող պայմանագիրը

Հայաստանի Հանրապետությունում կլինիկական հետազոտությունները կարող են անցկացվել ինչպես անվճար հիմունքներով, այնպես էլ վճարովի: Փորձարկվողը (օրինական ներկայացուցիչը) կարող է դրամական հատուցում ստանալ ինչպես հետազոտությունը պատվիրողից, այնպես էլ հետազոտողից նախապես կնքված պայմանագրով սահմանված կարգով: Ընդգծենք, որ ցանկացած հետազոտության հիմքում պետք է դրվի հետազոտվողի (օրինական ներկայացուցիչի) տեղեկացված գրավոր համաձայնությունը:

Հետազոտողի և հետազոտվողի փոխհարաբերությունները կարգավորվում են նրանց միջև կնքվող գրավոր պայմանագրով: Այն խառը պայմանագիր է, քանի որ այն օրենքով կամ այլ իրավական ակտերով նախատեսված մի քանի պայմանագրերի տարրեր պարունակող պայմանագիր է [2]:

Խառը պայմանագրի կողմերի հարաբերությունների նկատմամբ համապատասխան մասերով կիրառվում են այն պայմանագրի մասին կանոնները, որոնց տարրերը պարունակվում են խառը պայմանագրում, եթե այլ հանգամանք չի բխում կողմերի համաձայնությունից կամ խառը պայմանագրի էությունից:

Կլինիկական հետազոտությունների նյութերի փորձաքննությունը

Ինչպես արդեն նշել ենք, հետազոտողը կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելու թույլտվություն ստանալու համար Նախարարություն է ներկայացնում դիմում, որին կցվում է կլինիկական հետազոտությունների համար անհրաժեշտ փաստաթղթերի փաթեթը՝ Նախարարության կողմից հաստատված ցանկին համապատասխան: Հետազոտողի կողմից ներկայացված փաստաթղթերը

պետք է պարունակեն հետևյալ տվյալները՝

ա) դեղի անվտանգության և արդյունավետության նախակլինիկական ուսումնասիրության արդյունքները,

բ) համոզիչ տվյալներ դեղի օգտագործման դրական արդյունքի մասին, որը գերազանցում է դեղի օգտագործումից անհատին սպառնացող վտանգը,

գ) էթիկայի հարցերի հանձնաժողովի դրական եզրակացությունը:

Հետազոտողի կողմից ներկայացված փաստաթղթերը Նախարարությունում ենթարկվում են փորձաքննության վաթսուս օր տևողությամբ ժամկետով՝ երկու փուլով: Առաջին փուլում կատարվում է նախնական փորձաքննություն, որը պարզաբանում է ներկայացված փաստաթղթերի համապատասխանությունը հաստատված պահանջներին՝ դրանց ձևավորման ճշտության և ամբողջականության տեսանկյունից, իսկ երկրորդ փուլում կատարվում է կլինիկական հետազոտությունների ծրագրի փորձաքննություն՝ այն հաստատելու նպատակով:

Ներկայացված փաստաթղթերի փորձաքննության ընթացքում դեղերի կլինիկական հետազոտությանը վերաբերող լրացուցիչ տվյալների անհրաժեշտության կամ ներկայացված նյութերի վերաբերյալ դիտողությունների առկայության դեպքում Նախարարությունը պատվիրատուից կարող է պահանջել լրացուցիչ փաստաթղթեր կամ վերացնել հայտնաբերված թերությունները: Լրացուցիչ փաստաթղթերը պատրաստելու և թերությունները վերացնելու համար ծախսված ժամանակը չի մտնում փորձաքննության համար սահմանված ժամկետի մեջ:

Եթե պատվիրատուն վաթսուս օրվա ընթացքում չի վերացնում հայտնաբերված թերությունները, չի ներկայացնում պահանջված լրացուցիչ տվյալները կամ չի հիմնավորում ժամկետների ուշացումը, ապա կլինիկական հետազոտության նյութերը հանվում են փորձաքննությունից: Հետագայում պատվիրատուի ցանկությամբ կլինիկական հետազոտության նյութերը կարող են սահմանված կարգով կրկին ներկայացվել փորձաքննության:

Նախարարությունը փորձաքննության արդյունքների հիման վրա որոշում է ընդունում կլինիկական հետազոտության թույլտվության մասին և երեք օրվա ընթացքում գրավոր տեղեկացնում է պատվիրատուին: Նախարարության կողմից հաստատված կլինիկական հետազոտությունների ծրագրում փոփոխություններ կատարելու անհրաժեշտության դեպքում պատվիրատուն դիմում է ներկայացնում Նախարարություն, որտեղ սահմանված կարգով ներկայացված նյութերն ուսումնասիրվում են, և ընդունվում է որոշում այդ

փոփոխություններն ընդունելու մասին:

Կլինիկական հետազոտությունների ընթացակարգը

Կլինիկական հետազոտության արդյունքում ստացված տվյալների ճշգրտության և հավաստիության համար պատասխանատու է հետազոտողը: Հետազոտողը պարտավոր է՝

ա) անմիջապես տեղեկացնել Նախարարությանը, էթիկայի հարցերի հանձնաժողովին կլինիկական հետազոտությունների ծրագրում կատարվող փոփոխությունների, ինչպես նաև հետազոտությունների ընթացքում առաջացած անկանխատեսելի կողմնակի ազդեցությունների և երևույթների մասին,

բ) անմիջապես դադարեցնել կլինիկական հետազոտության ընթացքը՝ հետազոտվող անձի կյանքին կամ առողջությանն սպառնացող վտանգի դեպքում,

գ) ապահովել հետազոտվող անձին վերաբերող տվյալների գաղտնիությունը,

դ) կլինիկական հետազոտության արդյունքում ստացված տվյալները գրանցել, մշակել և պահպանել այնպես, որ հնարավոր լինի հսկել դրանց ճշգրտությունը և հավաստիությունը:

Կլինիկական հետազոտություններն ընթանում են Նախարարության և էթիկայի հարցերի հանձնաժողովի մշտական հսկողությամբ: Հետազոտությունների դիտարկումներն անցկացվում են յուրաքանչյուր երեք ամիսը մեկ անգամ կամ ըստ անհրաժեշտության: Ստուգման ընթացքում սահմանված կարգին չհամապատասխանող երևույթներ հայտնաբերելու դեպքում դրանց մասին կազմվում է արձանագրություն, որը ծանոթանալու համար հանձնվում է հետազոտողին և կամ պատվիրատուին:

Արձանագրությունը ստանալուց հետո հետազոտողը և կամ պատվիրատուն պարտավոր են երեսուրյա ժամկետում վերացնել կլինիկական հետազոտության ստուգման ընթացքում հայտնաբերված թերություններն ու դրանց մասին տեղեկացնել Նախարարությանը:

Ի դեպ, Նախարարությունը հաստատված ծրագրի խախտումներ հայտնաբերելու դեպքում չի հաստատում դեղի կլինիկական հետազոտության արդյունքները և ընդունված որոշման մասին երեք օրվա ընթացքում գրավոր տեղեկացնում է հետազոտողին և կամ պատվիրատուին: Իսկ այն դեպքերում, երբ խախտվել է էթիկայի նորմերի և կլինիկական հետազոտությունների ծրագիրը, կեղծվել են տվյալները, ի հայտ են եկել անկանխատեսելի կողմնակի ազդեցություններ և երևույթներ, հետազոտվող անձի

կյանքին կամ առողջությանը վտանգ է սպառնում, Նախարարությունը կասեցնում է փորձարկման ընթացքը:

Հետազոտողն անցկացված կլինիկական հետազոտության արդյունքում ստացված տվյալների հիման վրա հաշվետվություն է ներկայացնում Նախարարություն: Նախարարությունը ներկայացված հաշվետվությունը մեկ ամսվա ընթացքում ենթարկում է մասնագիտական փորձաքննության և դրական եզրակացության դեպքում հաստատում այն: Նախարարությունն ընդունված որոշման մասին երեք օրվա ընթացքում գրավոր տեղեկացնում է պատվիրատուին:

Կլինիկական փորձարկումների էթիկայի հանձնաժողովը, վերջինիս գործառույթները և գործունեության նպատակները

Կլինիկական փորձարկումների էթիկայի հանձնաժողովը հասարակական հիմունքներով գործող, չվարձատրվող մարմին է: Այն բաղկացած է առնվազն 5 հոգուց, որի կազմում ընդգրկվում են բժիշկ, դեղագետ, իրավաբան, հիվանդների իրավունքների պաշտպանությամբ զբաղվող հասարակական կազմակերպությունների ներկայացուցիչներ: Կլինիկական փորձարկումների էթիկայի հանձնաժողովի անդամների ընտրության կարգը, անհատական կազմը և աշխատակարգը սահմանում է Նախարարությունը:

Կլինիկական փորձարկումների էթիկայի հանձնաժողովի անդամի պաշտոնավարման ժամկետը հինգ տարի է, որը կարող է պաշտոնավարել միայն անընդմեջ մեկ ժամկետ, իր լիազորություններն իրականացնելիս անկախ է և ենթարկվում է միայն Հայաստանի Հանրապետության Սահմանադրությանը և օրենքներին:

Կլինիկական փորձարկումների էթիկայի հանձնաժողովի անդամի լիազորությունները Նախարարությունը դադարեցնում է, եթե սահմանված հայտարարագիրը ստորագրելուց հետո նրան հայտնի են դարձել տվյալ կլինիկական փորձարկման մասով շահերի բախման առկայության վերաբերյալ չհայտարարագրված տվյալներ: Կլինիկական փորձարկումների էթիկայի հանձնաժողովի անդամի լիազորությունները դադարեցվում են այդ տվյալները Նախարարությանը հայտնի դառնալուց հետո՝ երեք աշխատանքային օրվա ընթացքում:

Կլինիկական փորձարկումների էթիկայի հանձնաժողովի անդամի կողմից սահմանված հայտարարագիրը ստորագրելու դեպքում հանձնաժողովի անդամը չի մասնակցում տվյալ կլինիկական փորձարկման մասով եզրակացություն տրամադրելու գործընթացին:

Կլինիկական փորձարկումների էթիկայի հանձնաժողովի գործունեության նպատակներն են՝

ա) Հայաստանի Հանրապետությունում դեղերի և հետազոտվող դեղագործական արտադրանքի կլինիկական փորձարկումների ընթացքում բոլոր շահագրգիռ անձանց (ինչպես հետազոտվող անձանց (փորձարկվող), այնպես էլ բժիշկ-հետազոտողների) իրավունքների առավելագույն պաշտպանությունը՝ փորձարկվողների առողջությունը պահպանելու և բնակչությանը համապատասխան երաշխիքներ ներկայացնելու համար,

բ) դեղերի կլինիկական փորձարկումներին մասնակցելու կամավորության, մասնակիցների անվտանգության երաշխիքների ապահովումը,

գ) Հայաստանի Հանրապետությունում դեղերի կլինիկական հետազոտությունների անցկացման թույլտվություն ստանալու նպատակով ներկայացված փաստաթղթերի, այդ փաստաթղթերում կատարված փոփոխությունների և լրացումների նպատակահարմարության գնահատումը՝ էթիկական նորմերի պահպանման տեսանկյունից:

Կլինիկական փորձարկումների էթիկայի հանձնաժողովը, հիմք ընդունելով կլինիկական փորձարկումներին մասնակցելու կամավորության, ինչպես նաև փորձարկվողի (օրինական ներկայացուցչի) տեղեկացված լինելու պարտադիր սկզբունքները, իրականացնում է հետևյալ գործառույթները.

ա) դեղերի և հետազոտվող դեղագործական արտադրանքի կլինիկական փորձարկումների անցկացման գնահատում՝ էթիկական տեսանկյունից Նախարարության ընդունած «Պատշաճ կլինիկական գործունեության» պահանջների և դրա արդյունքում դրական կամ բացասական եզրակացությունների տրամադրումը,

բ) կլինիկական փորձարկման ծրագրի և այլ փաստաթղթերի փոփոխությունների ու լրացումների գնահատում՝ էթիկական տեսանկյունից ըստ Նախարարության ընդունած «Պատշաճ կլինիկական գործունեության» պահանջների և դրա արդյունքում դրական կամ բացասական եզրակացությունների տրամադրումը:

Կլինիկական փորձարկումների ոլորտի կարգավորման միջազգային գործիքները

Հարկ է նշել, որ ներկայումս կա նորմատիվ-իրավական ակտերի որոշակի բազա, որում մատնանշված են փորձարկումների անցկացման կանոնները, և որը հիմք է տալիս հաստատելու որոշակի նորմատիվային-

-իրավական հիմունքներ՝ բժշկական փորձարկումներ անցկացնելու վերաբերյալ:

Միջազգային նշանակության կարևորագույն փաստաթղթերն են՝

1. 1947թ. Նյուրնբերգյան օրենսգիրքը [11],
2. 1964թ. Յելսինկյան հռչակագիրը [12],
3. 1997թ. Մարդու իրավունքների և արժանապատվության պաշտպանության վերաբերյալ կոնվենցիա՝ պայմանավորված կենսաբանության և բժշկության նվաճումների կիրառմամբ (մարդու իրավունքների և կենսաբժշկության վերաբերյալ կոնվենցիա) [9]:

Նյուրնբերգյան օրենսգիրք: 1946թ. դեկտեմբերի 9-ից մինչև 1947թ. օգոստոսի 20-ը Գերմանիայի Նյուրնբերգ քաղաքում տեղի ունեցած՝ «Ամերիկայի Միացյալ Նահանգներն ընդդեմ Կարլ Բրանդթի» գործով միջազգային ռազմական դատարանը դատապարտեց Նացիստական քսան բժիշկների, մեկ իրավաբանի և երկու օժանդակ աշխատողի՝ առնվազն 3.500.000 կենդանի մարդկանց վրա ոչ կամավոր անմարդկային փորձեր անցկացնելու համար՝ գերմանական իրավական համակարգը վերածելով բռնակալության և զանգվածային ոչնչացման գործիքի: Այս օրենսգիրքը մարդկության պաշտպանության ձգտման արդյունք է՝ ապագայում արգելելու նման հանցագործությունները:

Քննարկվող միջազգային փաստաթղթի ներածության մեջ ասված է. «Մեր առջև դրված փաստացի ցուցմունքների դժվարությունը ստիպում է հանգել այն եզրակացության, որ մարդու վրա իրականացվող փորձարկումների որոշ տեսակներ միայն այն դեպքում են համապատասխանում բժշկական մասնագիտության էթիկական նորմերին, եթե դրանց իրականացումը սահմանափակված է համապատասխանորեն հստակ որոշված շրջանակներով»: Յետագայում օրենսգիրքը ստեղծողները ներկայացնում են այնպիսի հիմնավոր սկզբունքներ, որոնց պահպանումը բժշկական փորձարկումների ժամանակ պետք է բավարարի բարոյականության, էթիկայի և օրենքի պահանջները: Օրենսգրքի ստեղծմանը նշանակալի մասնակցություն են ունեցել ամերիկացի բժիշկ-փորձագետներ Լեո Ալեքսանդրը և Էնդրյու Իվինը, որոնք մասնակցել են Նյուրնբերգյան գործընթացին: Յետևապես փաստաթղթի հիմքում դրված են բժիշկ-փորձագետների՝ գործընթացի ընթացքում ձեռք բերած անձնական փորձարարական հետազոտությունների մշակումները:

Նյուրնբերգյան օրենսգիրքը առաջին միջազգային փաստաթուղթն է, որում բժշկական փորձարկումներով զբաղվող գիտնականների համար ամրագրվեցին

մարդկանց վրա բժշկական փորձարկումներ անցկացնելու բարոյական նորմեր պարունակող սկզբունքները:

Նյուրնբերգյան դատարանի կողմից Նյուրնբերգյան օրենսգրքում ամրագրված հիմնական սկզբունքը հանգում էր նրան, որ մարդու վրա փորձարկումներ անցկացնելու համար անհրաժեշտ է ունենալ վերջինիս կամավոր համաձայնությունը, որն էլ պետք է ստանալ փորձարկումների բնույթի, ընթացքի, նպատակների, մեթոդների, իրականացման ձևի, բարդությունների և վտանգների, ֆիզիկական կամ հոգեկան առողջության վրա ազդող հնարավոր հետևանքների վերաբերյալ մարդուն լիարժեք տեղեկատվություն փոխանցելուց հետո միայն:

Նյուրնբերգյան օրենսգիրքում տեղ գտած հիմնական տասը սկզբունքներն են.

1. Փորձարկումներ անցկացնելու համար հիմք պետք է լինի մարդու տեղեկացված կամավոր համաձայնությունը:
2. Փորձարկումը հասարակության համար պետք է ապահովի դրական արդյունքներ, որոնք անհնար կլինի ստանալ այլ մեթոդներով և եղանակներով, այն չպետք է բնույթով պատահական կամ ոչ էական լինի, այն պետք է անհրաժեշտություն լինի:
3. Փորձարկումը պետք է հիմնված լինի կենդանիների վրա արված փորձարկումների արդյունքում ստացված լաբորատոր հետազոտությունների վրա՝ ունենալով կոնկրետ հիվանդության կամ բարդության զարգացման պատմությունը: Փորձարկման անցկացումը պետք է այնպես իրականացնել, որ ակնկալվող արդյունքները արդարացնեն դրա անցկացման փաստը:
4. Փորձարկումը անցկացնելու ընթացքում անհրաժեշտ է խուսափել բոլոր հնարավոր ֆիզիկական և հոգեկան տանջանքներից ու վնասվածքներից:
5. Ոչ մի փորձարկում չպետք է անցկացվի հենց այնպես, եթե հիմքեր կան կարծելու, որ փորձարկման ենթարկվողին հաշմանդամություն կամ մահ կպատճառվի: Բացառություն կարող են լինել այն դեպքերը, երբ բժիշկ-փորձագետները երաշխավորում են իրենց փորձարկումների անցկացման որակը:
6. Փորձարկում անցկացնելու ռիսկի աստիճանը երբեք չպետք է գերազանցի խնդրի մարդասիրական կարևորությունը, որի լուծմանն է ուղղված տվյալ փորձարկումը:
7. Փորձարկմանը պետք է նախորդի համապատասխան պատրաստվածությունը, դրա անցկացումը պետք է ապահովված լինի այնպիսի

սարքավորումներով, որոնք անհրաժեշտ կլինեն փորձարկմանը մասնակցողին պաշտպանելու պատճառով վնասվածքից, հաշմանդամությունից կամ մահից:

8. Փորձարկումը պետք է անցկացվի բացառապես գիտական որակավորում ունեցող անձանց կողմից: Փորձարկման ամբողջ ընթացքում պահանջվում է այն անցկացնողների առավելագույն զգոնությունը և արհեստավարժությունը /պրոֆեսիոնալիզմ/:
9. Փորձարկումն անցկացնելու ընթացքում փորձարկման ենթարկվողը պետք է հնարավորություն ունենա դադարեցնելու այն, եթե նրա կարծիքով իր ֆիզիկական կամ հոգեկան վիճակը թույլ չի տալիս շարունակել փորձարկումը:
10. Փորձարկումն անցկացնելու ընթացքում փորձարկումն իրականացնող պատասխանատուն պետք է պատրաստ լինի այն դադարեցնելու ցանկացած փուլում, եթե նրա մասնագիտական նկատառումները, խոհեմությունը և զգուշությունը հիմք են տալիս ենթադրելու, որ փորձարկումը շարունակելը կարող է փորձարկմանը մասնակցողին վնասվածք, հաշմանդամություն կամ մահ պատճառել:

Յեւսիսկյան հռչակագիր: Այն ընդունվել է 1964թ. Ֆինլանդիայում Բժշկական համաշխարհային ասոցիացիայի 18-րդ համաժողովի կողմից և վերաբերում է մարդկանց վրա բժշկական փորձարկումներ իրականացնելու հարցերին, լրամշակվել է 1975թ. Ճապոնիայում, ահա թե ինչու այն երբեմն կոչվում է նաև «Յեւսիսկո-տոկիոյական հռչակագիր»: Յեւսիսկյան հռչակագիրը հաջորդաբար լրամշակվել է 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2002, 2004, 2008 և 2013 թվականներին:

Յեւսիսկյան հռչակագիրը Նյուրնբերգյան օրենսգրքի շարունակությունն է՝ կատարելագործելով դրանում ներկայացված սկզբունքները՝ մասնավորապես այդ գաղափարներն ուղղակիորեն ուղղորդելով դեպի կլինիկական հետազոտական աշխատանքները:

Նյուրնբերգյան օրենսգրքը ընդունելուց հետո ընկած ժամանակահատվածում իրադրությունը նշանակալի փոխվել էր ինչպես բժշկական բնագավառում, այնպես էլ մարդու իրավունքների և հիմնարար ազատությունների պաշտպանության ոլորտում: Յեւսիսկյան հռչակագրի առաջնային նպատակը կլինիկական գիտական հետազոտություններ անցկացնելու վերաբերյալ բժիշկներին տրվող ցուցումներն են: Դրանում մասնավորապես ասված է. «Բժշկի առաքելությունը՝ մարդկանց առողջության պահպանումն է: Բժշկի գիտելիքները և խիղճը պետք է

ծառայեն այդ առաքելության իրագործմանը»:

Ինչպես Նյուրնբերգյան օրենսգրքում, այնպես էլ Յեւսիսկյան հռչակագրում կլինիկական հետազոտական աշխատանքներ անցկացնելու հիմնական հիմքը փորձարկումներին մասնակցողի կողմից տրված տեղեկացված կամավոր համաձայնությունն է: Յեւսիսկյան հռչակագրով փորձարկումներին կարող են մասնակցել նաև անգործունակ անձինք, այդ թվում՝ անչափահասները, ինչպես նաև ֆիզիկապես կամ հոգեպես անմեղսունակ անձինք:

Համաձայն Յեւսիսկյան հռչակագրի՝ մարդկանց վրա կենսաբժշկական հետազոտություններ անցկացնելու նպատակը պետք է լինեն ախտորոշման, բուժման կամ կանխարգելման միջոցառումների կատարելագործումը և հիվանդությունների ախտածագման մասին գիտելիքների խորացումը:

Ի տարբերություն Նյուրնբերգյան օրենսգրքում ներկայացված սկզբունքների՝ Յեւսիսկյան հռչակագրով փորձարկումները կարող են անցկացվել ոչ միայն արդեն իսկ հայտնի և փորձարկված բուժման մեթոդներով, այլև այլընտրանքային մեթոդներով: Մասնավորապես եթե գործող մեթոդներն անարդյունավետ են, բժիշկը, ստանալով բուժառուի տեղեկացված կամավոր համաձայնությունը, պետք է իրավունք ունենա փորձարկելու չկիրառված և կանխարգելիչ, ախտորոշիչ և բուժական նոր միջոցներ, եթե բժշկի կարծիքով այդ միջոցները հույս են տալիս փրկելու մարդու կյանքը, վերականգնելու առողջությունը կամ մեղմացնելու տառապանքը: Հնարավորության դեպքում այդ միջոցները պետք է ուսումնասիրվեն՝ հաշվի առնելով դրանց անվտանգությունն ու արդյունավետությունը, և ամբողջ տեղեկատվությունը պետք է արձանագրվի գրավոր և հասանելի լինի հանրությանը:

Մարդու իրավունքների և արժանապատվության պաշտպանության վերաբերյալ կոնվենցիա՝ պայմանավորված կենսաբանության և բժշկության նվաճումների կիրառմամբ (մարդու իրավունքների և կենսաբժշկության վերաբերյալ կոնվենցիա): Կոնվենցիան ընդունվել է Եվրոպայի խորհրդի խորհրդարանական վեհաժողովի կողմից 1997թ. ապրիլի 4-ին Իսպանիայի Օվեդո քաղաքում և միջազգային-իրավական փաստաթուղթ է՝ կենդանի մարդկանց մասնակցությամբ՝ բժշկական հետազոտություններ անցկացնելու խնդիրների վերաբերյալ: Կոնվենցիայի ներածության մեջ ասված է. «Սույն կոնվենցիան ստորագրած Եվրոպայի խորհրդի անդամ պետությունները, այլ պետություններ և Եվրոպական Միությունը լի վճռականությամբ և խորին համոզմունքով ցանկություն են հայտնում միավորվելու

և պաշտպանելու մարդուն՝ առաջին հերթին որպես անհատի և նրա արժանապատվությունը, հիմնարար իրավունքներն ու ազատությունները՝ պայմանավորված կենսաբանության և բժշկության ձեռքբերումներով: Ըստ նշված կոնվենցիայի՝ մարդու իրավունքները, ազատություններն ու արժանապատվությունը պետք է պահպանվեն կենսաբժշկական նվաճումների՝ բժշկական փորձարկումներ անցկացնելու ժամանակ, քանի որ մարդու շահերն ու բարեկեցությունը պետք է գերակայեն հասարակության և գիտության շահի նկատմամբ:

Իսկ 2000թ. վերանայված տարբերակում պահանջվում է հաշվի առնել այն պետությունների բնակիչների շահերը, որոնց տարածքում անցկացվել է հետազոտությունը, և որի բնակիչները՝ որպես փորձարկողներ, մասնակցել են կենսաբժշկական հետազոտությանը, քանի որ խնդիրներ էին առաջանում պայմանավորված նրանով, որ «հարուստ» պետություններն իրենց կենսաբժշկական փորձարկումները տեղափոխում են այլ, ավելի «աղքատ» պետություններ, իսկ արդյունքներն օգտագործում են իրենց երկրում, քանի որ աղքատ երկրների համար նորոգյալները տնտեսական տեսանկյունից դառնում են ոչ մատչելի:

Համաձայն քննարկվող կոնվենցիայի 5-րդ հոդվածի՝ բժշկական միջամտությունը կարող է իրականացվել միայն այն բանից հետո, երբ համապատասխան անձը կտա իր կամավոր տեղեկացված համաձայնությունը՝ նախապես ստանալով համապատասխան տեղեկատվություն միջամտության նպատակների և բնույթի, ինչպես նաև հնարավոր հետևանքների և ռիսկի մասին: Տվյալ անձը իրավասու է ցանկացած պահին հրաժարվելու իր համաձայնությունից:

Հայաստանի Հանրապետությունը, 2001 թվականից լինելով Եվրոպայի խորհրդի անդամ երկիր, մինչև օրս չի ստորագրել և չի վավերացրել քննարկվող կոնվենցիան [13]:

Պատասխանատվությունը կլինիկական փորձարկումների ոլորտում

Հարկ է նշել, որ «Դեղերի մասին» ՀՀ օրենքով

սահմանված կլինիկական փորձարկումների իրականացման պահանջները խախտելը, արդյունքները կեղծելը կամ թաքցնելը արգելվում է և առաջացնում է օրենքով սահմանված պատասխանատվություն:

Մասնավորապես ՀՀ քրեական օրենսգրքի 26-րդ գլուխը վերաբերում է բնակչության առողջության դեմ ուղղված հանցագործություններին: 280.1-րդ հոդվածով քրեական պատասխանատվություն է նախատեսվում դեղերի կլինիկական փորձարկումների արդյունքները կեղծելու կամ թաքցնելու համար [3]:

ՀՀ քրեական օրենսգրքի հատուկ մասի 7-րդ բաժնի 16-րդ՝ «Կյանքի և առողջության դեմ ուղղված հանցագործություններ» վերտառությամբ գլխում 127-րդ հոդվածով քրեական պատասխանատվություն է նախատեսվում անձին առանց իր ազատ կամաարտահայտության և իրազեկված ու պատշաճ ձևակերպված համաձայնության բժշկական կամ գիտական փորձերի ենթարկելու համար:

Անձին առանց իր ազատ կամաարտահայտության և իրազեկված ու պատշաճ ձևակերպված համաձայնության բժշկական կամ գիտական փորձերի ենթարկելու համար քրեական պատասխանատվություն է նախատեսված նաև Աղրբեջանի (1999թ. քրեական օրենսգիրք, հոդված 138), Էստոնիայի (2002թ. քրեական օրենսգիրք, հոդված 1245), Ղազախստանի (1997թ. քրեական օրենսգիրք, հոդված 114), Ուկրաինայի (2001թ. քրեական օրենսգիրք, հոդված 142), Ֆրանսիայի (1992թ. քրեական օրենսգիրք, հոդված 223-8) և այլ երկրների ներպետական օրենսդրությամբ:

Ամփոփելով վերը շարադրվածը՝ կարելի է և պետք է փաստել, որ կլինիկական հետազոտություններն ի թիվս այլ նպատակների ունեն մարդու կյանքը և առողջությունը վերականգնելու և պահպանելու նպատակ: Կլինիկական հետազոտություններին մասնակցելու մարդու տեղեկացված կամաարտահայտությունը վերջինիս սահմանադրական իրավունքներից է և պետության առաջնային պարտականություններից մեկը: Իսկ կլինիկական հետազոտությունների առևտրականացումը ոչ մի կերպ չի կարող ստվերել դրա անհրաժեշտությունը՝ ուղղված մարդու կյանքի և առողջության վերականգնմանը և պահպանմանը:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. ՀՀ Սահմանադրություն (փոփոխություններով)՝ ընդունված 06.12.2015թ. - <http://www.concourt.am/armenian/constitutions/index2015.htm>
2. ՀՀ Քաղաքացիական օրենսգիրք՝ ընդունված 05.05.1998թ., 437-րդ հոդված - <http://www.parliament.am/legislation.php?sel=show&ID=1556&lang=arm>
3. ՀՀ Քրեական օրենսգիրք՝ ընդունված 18.04.2003թ. - <http://www.parliament.am/legislation.php?sel=show&ID=1349&lang=arm>
4. «Բնակչության բժշկական օգնության և սպասարկման մասին» ՀՀ օրենք՝ ընդունված 04.03.1996թ. - <http://www.parliament.am/legislation.php?sel=show&ID=1688&lang=arm>
5. «Դեղերի մասին» ՀՀ օրենք՝ ընդունված 17.05.2016թ. - <http://www.parliament.am/legislation.php?sel=show&ID=1349&lang=arm>

- parliament.am/legislation.php?sel=show&ID=5512&lang=arm
6. «Վարչարարության հիմունքների և վարչական վարույթի մասին» ՀՀ օրենք՝ ընդունված 18.02.2004թ. - <http://www.parliament.am/legislation.php?sel=show&ID=1937&lang=arm>
 7. «Հայաստանի Հանրապետությունում նոր դեղերի կլինիկական հետազոտությունների անցկացման կարգը հաստատելու մասին» ՀՀ կառավարության 24.01.2002թ. թիվ 63 որոշում: - ՀՀԴՏ 2002.02.14/7(182)
 8. «Դեղերի կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելու թույլտվություն ստանալու համար անհրաժեշտ փաստաթղթերի ցանկը և էթիկայի հանձնաժողովի կանոնադրությունը հաստատելու մասին» ՀՀ առողջապահության նախարարի 17.05.2011թ. թիվ 05-Ն հրաման - <http://www.pharm.am/index.php/am/2015-04-06-15-25-53/661-2015-05-06-17-01-41>
 9. Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine - <http://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/164>
 10. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medical products for human use, Official Journal L - 311, 28/11/2004, p. 67 - 128
 11. Медицина- Организация системы здравоохранения - <http://медпортал.com/sistemyi-zdravoohraneniya-organizatsiya/nyurnbergskiy-kodekspervyiy-mejdunarodnyiy.html>
 12. Ассоциация организаций по клиническим исследованиям (АОКИ) - http://acto-russia.org/index.php?option=com_content&task=view&id=21
 13. Chart of signatures and ratifications of Treaty 164 (Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine) - http://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/164/signatures?p_auth=hjCHolNn
 14. Glossary of Clinical Trials Terms - <https://clinicaltrials.gov/ct2/info/glossary>

РЕЗЮМЕ

ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

Аревшатян К.Г.

ЕГМУ, Кафедра управления и экономики здравоохранения

Ключевые слова: *клинические исследования (испытания), участник клинических исследований, правила «надлежащая клиническая практика», комитет по этике, конфликт интересов.*

Клинические исследования имеют свою уникальную и незаменимую роль в сфере сохранения и восстановления здоровья человека. Целью испытаний и достигнутых результатов является внедрение новых или уже существующих методов и инструментов для сохранения и восстановления здоровья человека. Важность правовых проблем, возникающих при проведении клинических испытаний заключается в том, что их процесс напрямую зависит от реализации конституционных прав и свобод человека, таких, как право на жизнь, право на уважение человеческого достоинства, право на физическую и психическую неприкосновенность. В настоящее время трудно представить прогресс медицины без проведения клинических испытаний, они необходимы для определения оптимальных способов диагностики и лечения новых и уже существующих заболеваний.

Регулирование правоотношений, возникающих в ходе клинических испытаний, в Республике Армения осуществляется на законодательном уровне. Статья 25 Конституции Республики Армения посвящена праву человека на физическую и психическую неприкосновенность. Проведение клинических испытаний непосредственно связано с конституционным правом на человеческое достоинство; четвертый пункт обсуждаемой статьи предусматривает, что никто не должен подвергаться без его свободно и четко выраженного согласия научным, медицинским и другим экспериментам, а также человек должен быть предварительно извещен о возможных последствиях таких опытов.

Существует несколько классификаций клинических ис-

пытаний. Первая классификация учитывает наличие вмешательства в обычную тактику ведения пациента, то есть в стандартные процедуры обследования и лечения больного. *Обсервационное (наблюдательное) исследование* – это клиническое исследование, в котором исследователь собирает данные путём простого наблюдения событий в их естественном течении, не вмешиваясь в них активно. *Неинтервенционное исследование* – исследование, в котором лекарственное средство назначается обычным способом в соответствии с условиями, изложенными в разрешении на рыночную реализацию. *Интервенционное исследование* – исследование новых, незарегистрированных лекарственных препаратов, иммунобиологических средств, медицинской техники, либо исследование, в котором лекарственные препараты, иммунобиологические средства, медицинская техника назначаются или применяются способом, отличным от условий, изложенных в зарегистрированной инструкции по их применению.

Критерием другого способа классификации является цель исследования. Указанный способ классификации был предложен Национальным институтом здоровья США (NIH), и он включает шесть различных типов клинических исследований: *профилактические исследования, скрининговые исследования, диагностические исследования, терапевтические исследования, исследования качества жизни, программы расширенного доступа.*

История медицинских исследований на людях насчитывает не одно столетие, однако до определенного времени этико-правовые проблемы, связанные с их осуществлением, не привлекали к себе такого пристального внимания со стороны общества и самих исследователей, как это имеет место сегодня. Следует, впрочем, отметить, что сами исследователи были одними из первых, кто обратил внимание на наличие этих проблем и предложил подходы к их решению.

SUMMARY

LEGAL REGULATION OF CLINICAL TRIALS

*Arevshatyan K.G.**YSMU, Department of Health Care Management and Economics*

Keywords: *clinical studies (trials), participant of the trials, “Good Clinical Practice” rules, Ethics Committee, conflict of interests.*

The clinical researches have their unique and irreplaceable role in the sphere of preserving and restoring of human health. The aim of the trials and achieved results is to introduce the new or already existing methods and tools for preservation and restoration of human health. Revealing the importance of legal problems arising in the conduct of clinical trials is that the process of these trials is directly affected by the implementation of human constitutional rights and freedoms, such as the right to life, the right to respect for human dignity, the right to physical and mental integrity. Nowadays medicine cannot function without the use of the trials, it is necessary to determine the best ways of diagnosis and treatment for the new and popular diseases.

The regulation of legal relations arising during clinical trials in the Republic of Armenia is carried out on the legislative level. Article 25 of the Constitution of the Republic of Armenia is dedicated to the human right to physical and mental integrity. The conduct of clinical trials is directly related to the constitutional right to human dignity, the fourth paragraph of the discussed article stipulates that no one may be subjected to scientific, medical or other experiments without his or her freely and clearly expressed consent. The person shall be priorly informed about the potential consequences of such experiments.

There are several ways of classification of clinical trials. One way of classifying clinical trials is by the way the researchers behave. For example, in a clinical observational study, the investigators observe the subjects and measure their outcomes. The researchers do not actively manage the study. Non-intervention study is a study in which the drug is administered in the usual way in accordance with the conditions set forth in the marketing authorization. In an interventional study, the investigators give the research subjects a particular medicine or other intervention to compare the treated subjects with those receiving no treatment or the standard treatment. Then the researchers measure how the subjects' health changes.

Another way of classifying trials is by their purpose. The U.S. National Institutes of Health (NIH) organizes trials into six different types: prevention trials, screening trials, diagnostic trials, treatment trials, quality of life trials (supportive care trials), compassionate use trials or expanded access trials.

The history of medical research in humans has been around for centuries, but until a certain time the ethical and legal problems associated with their implementation have not attracted such close attention on the part of society and the researchers themselves, as is the case today. It should be noted, however, that the researchers themselves were among the first to pay attention to the existence of these problems and suggested approaches to their solution.

ՀՏԴ 61(071.1):372.8

ԵՎՐՈՊԱԿԱՆ ՉԱՓԱՅՆՈՒԹՅԱՆ (ԳԵՆԵՐԱՏՈՐՆԵՐԻ) ԿԻՐԱՌՈՒՄԸ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՏԵՍԱԿԱՆ ԱՌԱՐԿԱՆԵՐԻ ԴԱՍԱՎԱՆԴՄԱՆ ԳՈՐԾԸՆԹԱՑՈՒՄ

Նավասարդյան Գ.Ա.

ԵՊԲՀ, տեսական առարկաների ուսումնամեթոդական խորհուրդ

«Գիտելիքի առաջընթացը

Նախկին տեսակետների

մշտական վերանայումն է»:

Ժան Պիաժե

Բանալի բառեր՝ ինտեգրացիա, վերջնարդյունք, ուսանողակենտրոն դասավանդում, թեստային գնահատում:

Ժամանակակից բարձրագույն բժշկական կրթությունը ձևավորվում է գիտելիք-հմտություն-կոմպետենցիա (կարողություն) եռամիասնությամբ: Այն իր հերթին ենթադրում է դասավանդման ինտեգրատիվ մեթոդաբանության կիրառումը կրթական բոլոր աստիճաններում:

Երևանի պետական բժշկական համալսարանի որդեգրած կրթական քաղաքականության ներկայիս ուղղվածությունը կրթական և առողջապահական ծառայությունների միջազգայնացման արդյունավետության բարձրացումն է, արտաքին շուկայում համալսարանի ճանաչելիության բարելավումը:

Վերոբերյալ ուղղությունների հաջող ընթացքն ապահովելու գործում իրենց կարևոր մասնաբաժինն ունեն համալսարանի տեսական ամբիոնները: Տեսական ամբիոնների ուսումնամեթոդական խորհուրդը շարունակաբար զբաղվում է այդ խնդիրներով, քննարկում գոյություն ունեցող իրավիճակը, տալիս հանձնարարականներ և կիրառում մոնիտորինգ՝ արդյունքները գնահատելու և բարելավման նոր ուղիներ նշելու ուղղությամբ:

Արդյունավետ կրթություն ապահովելու մեր ռազմավարությունը հենվում է ոչ թե «one size fits all» (մի տեսակը համապատասխանում է բոլորին) գաղափարի, այլ դասավանդման և ուսուցման մեթոդաբանությունը շարունակաբար նորացնելու, լրամշակումների, եվրոպական կրթական դաշտի լավագույն փորձի ներդրման տրամաբանության վրա: Հանձնաժողովի նիստերում աշխատաժողովների, PP ներկայացումների, զեկույցների ձևաչափերով քննարկվել են I-III կուրսերի ամբիոններում կրթական միջավայրի, թեստերի վալիդության, ուսանողակենտրոն դասավանդման, ուղղաձիգ, հորիզոնա-

կան, երկայնաձիգ ինտեգրացիայի մեթոդաբանության, բազմաբաղադրիչ գնահատում կիրառելու առկա վիճակը, ամբիոնների առաջարկություններն ու տեսլականը կրթական գործընթացը լավագույնս կազմակերպելու ուղղությամբ:

Վերջին տարիներին մեթոդական խորհրդի կատարած աշխատանքի և ներկայումս համալսարանի պատկան մարմինների նախաձեռնած տասնամյա ծրագրի համադրումը նպատակամետ են դարձնում ժամանակակից որակյալ բարձրագույն կրթության մի շարք չափանիշներին անդրադառնալը և դրանց վերլուծության անհրաժեշտությունը: Հարկ է ընդգծել, որ կրթական տեխնոլոգիաների բազմազանությունը որակյալ բարձրագույն կրթության կազմակերպման պահանջներից մեկն է: Իսկ դա նշանակում է դասավանդման և ուսուցման գործընթացում բազմազան կլաստերային մոտեցումների որդեգրում և կիրառում: Տեսական ամբիոններում հատկապես արդյունավետ են գործում հետևյալ տեխնոլոգիաները.

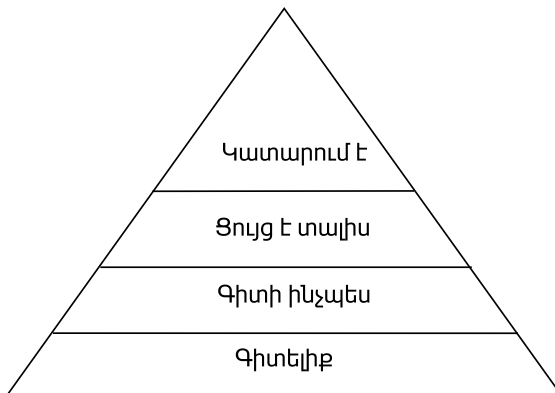
- ա) հարցախաղ, դերային խաղեր,
- բ) իրադրական խնդիրներ,
- գ) ձևավորող գնահատում,
- դ) ինտեգրատիվ ուսուցման գործիքակազմ,
- ե) սովորողի հետազոտական աշխատանք:

Նշյալ կրթական տեխնոլոգիաները պետք է գործեն գիտելիք-հմտություն-կարողություն եռյակի հարթակում: Համալսարանի ամբիոնների պրոֆեսորադասախոսական կազմի ոչ բոլոր անդամներն են իրազեկված բարձրագույն բժշկական կրթության առանցքային այս հարցերի և խնդիրների մասին: Այսպես՝ եթե ինչ-որ չափով հասկանալի և կիրառելի են «գիտելիք», «հմտություն» հասկացությունները, ապա «կարողություն» եզրույթը տարաբնույթ մեկնաբանությունների տեղիք է տալիս, մինչդեռ հենց այս հասկացությունն է ամփոփում եռաչափ ինտեգրացիայի, շարունակական («ցկյանս»), վերջնարդյունքներից բխող

կրթության բովանդակությունը:

Կոմպետենցիան (ձեռնահաստություն, կարողություն) բնորոշվում է որպես գիտելիքների, հմտությունների, գործնական փորձի, մասնագիտական հայացքների հավաքակազմ, որը սովորողին հնարավորություն է տալիս կոնկրետ պայմաններում իրականացնելու մասնագիտական խնդրի լուծումը:

Սովորողի գիտելիքները և ունակությունները համարժեք գնահատելու համար դասավանդման պրոցեսում նպատակահարմար է առաջնորդվել Միլերի առաջարկած բուրգի սխեմայով:



Բուրգն ընդգրկում է այն բոլոր կրթական քայլերը (ալգորիթմը), որի հիման վրա հարկ է կազմակերպել տեսական և կլինիկական առարկաների գործնական պարապմունքները: Դասի առաջին քայլը տվյալ նյութի (թեմայի) շրջանակում գիտելիքի ստուգումն է: Դասախոս-ուսանող, ուսանող-դասախոս ինտերակտիվ հարցուպատասխանով վեր են հանվում հենքային գիտելիքները, դրանց կապը քննարկվող նյութի էթոպաթոզենտիկ մեխանիզմների, ինչպես նաև կլինիկական մտածողության ձևավորման հետ: Գիտելիքի որակը կարելի է գնահատել թեստային հարցերի միջոցով: Հարկ է ընդգծել, որ հարցման դեպքում չպետք է սահմանափակվել միայն բազմընտրանի թեստերով, նախընտրելի է կիրառել տարատեսակ թեստային հարցեր, օրինակ՝ «ճիշտ-սխալի», «կարճ պատասխանով» թեստեր, տվյալ խնդրի շուրջ ակնարկի (եսսե) ներկայացում և այլն:

Հաջորդ մակարդակը ձեռք բերած գիտելիքի կիրառումն է. սովորողը պետք է իմանա ինչպես մեկնաբանել մոդելավորման արդյունքները կամ իրադրական խնդրի տվյալները: Սովորողների կոգնիտիվ ֆունկցիան և վարքագիծը ավելի ցուցադրական և ամբողջ խմբի մասնակցությամբ (թիմային աշխատանք) կծեփավորվեն նյութին վերաբերող աղյուսակների, նկարների, միկրո-, մակրոպրեպարատների, անիմացիաների վերլուծությամբ, դասընկերների հարցադրումներին պատասխանելով: Կլինիկական առարկաների դեպքում

այս նպատակով օգտագործվում են մանեկեններ և կամ սիմուլյատորներ (մանեկեններ կարելի է կիրառել նաև տեսական առարկաների դասավանդման գործընթացում): Այլ կերպ ասած, այս փուլում սովորողը ցույց է տալիս իր գիտելիքները, հմտությունները, ինտեգրելու, վերլուծություն կատարելու իր կարողությունը:

Սովորողի մասնագիտական աճի, պահանջվող կոմպետենցիաների ձեռքբերմանը մեծապես կնպաստի գործնական պարապմունքների ընթացքում (կամ արտաժամյա) գիտական ընթերցումների անցկացումը ուսումնասիրվող թեմայի արդի, հեռանկարային խնդիրների շուրջ (հետազոտական աշխատանքի բաղադրյալ, որը նույնպես պահանջված է ժամանակակից բարձրագույն կրթության գործիքակազմում): Տեսական առարկաների ուսումնամեթոդական հանձնաժողովի գործունեությունը բարձրագույն բժշկական կրթության եվրոպական չափանիշային համադրելի դարձնելուն ուղղված գործողություններն ընդգրկում են հետևյալ հարթությունները.

1. Դասավանդվող նյութի կրթական աստիճանի վերջնարդյունքներին համապատասխան ուղղորդում (ինչ պիտի իմանա, կարողանա, կատարի սովորողը):
2. Մատուցվող նյութի արդիականություն, նորագույն տվյալների ուսուցում, սովորողի ստեղծագործական ունակությունների խթանում:
3. Ուսանողակենտրոն դասավանդում (սովորողը ուսումնական պրոցեսի ակտիվ մասնակիցն է, շահառուներից մեկը, հաճախ՝ ուղղորդողը. ինչ և ինչպե՞ս սովորեցնել):
4. Ուսանողը «գիտի և հասկանում է», ինչպես նաև «կարող է կիրառել ձեռք բերված գիտելիքը». եռյակը դարձնել ուսումնառության ակնկալվող արդյունքների որակի հիմնական ցուցանիշ:
5. Գործնական պարապմունքների վարման վերանայում, ուսուցման տարբեր բաղադրիչների զուգակցում, իրադրական խնդիրների, նկարների, պրեպարատների վերլուծություն, տարբեր տեսակի թեստերի կիրառում, ուսուցանվող պրոցեսի մոդելավորում (փորձարարական, համակարգչային):
6. Հեռահար և ինքնակրթության մեխանիզմների մշակում. ինտերնետային գրադարան, համակարգչային դասարան, պորտֆոլիոյի ներդրում և այլն:
7. Մշակել գործիքակազմ ուսանողներին հետազոտական աշխատանքում առավելագույնս ընդգրկելու նպատակով:
8. Դասավանդման ու ուսուցման մեթոդաբանություն՝

շարունակական կատարելագործման և միջազգային կրթական դաշտին համապատասխանացնելու նպատակով որպես գործնական միջոց կիրառել կարգաբերումը (tuning):

Տեսական ամբիոններում դասավանդման նման կլաստերային մոտեցումը մեծապես կնպաստի ԵՊԲՀ-ում կոնցեպտուալ կրթության (միջավայր-օրգանիզմ-հիվանդություն-բուժում համալիր) ձևավորմանը, որով կուրվագծվի նաև մեզանում

բարձրագույն բժշկական կրթության ապագայի ճանապարհային բարտեզը:

Ընդգծելք, որ.

ա) Կրթության եվրոպական տարածք ընդգրկվելը նշանակում է ոչ թե պատճենում, այլ կրթական գործունեության փոխհարստացում:

բ) Իրական կրթությունը ենթադրում է ոչ միայն գիտելիքների պաշարում, այլև ստեղծագործական (դիվերգենտ) մտածողության ձեռքբերում:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Մարկոսյան Ա.Ս. «Բոլոնիայի գործընթացի համատեքստում ԵՊԲՀ կրթության որակի բարձրացման ուղղված բարեփոխումների քննադատություն», Բ.Գ.Թ. սեղմագիր, Երեւան, 2013, էջ. 18-20
2. Մասնագիտական ուսումնական հաստատությունների որակի ներքին ապահովման համակարգի ձեւավորման ուղեցույց, Երեւան, 2011, էջ 36-38
3. Նավասարդյան Գ. «Բժշկական բարձրագույն կրթության բակալավրիատի աստիճանում ուսանողակներին դասավանդման որոշ ուղենիշների շուրջ», Բժշկություն, գիտություն եւ կրթություն, Երեւան, 2012, ապրիլ, թ.11, էջ. 99-102
4. Ж. ван Тартвийк, Э.В. Дриззен "Портфолио для оценки и обучения", В

журн. "Медицинское образование и профессиональное развитие", N1, 2013, с. 26-41

5. Инновационные технологии в системе непрерывного медицинского образования. В журн. "Медицинское образование и профессиональное развитие", N1, 2010, с. 33-43
6. Лесняк Е.Н. Инновационная технология текущего и итогового контроля знаний и умений студентов. Сб. мат. X Международного форума "Новые технологии и оценки качества образования", Москва, 2015, с. 123-125
7. Effective Teaching Strategies. Higher Ed. Teaching Learning Faculty Focus, 2016, April

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ ЕВРОПЕЙСКИХ КРИТЕРИЕВ ТЕОРЕТИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИН ПО МЕДИЦИНЕ

Навасардян Г.А.

ЕГМУ, Учебно-методический совет по теоретическим дисциплинам

Ключевые слова: интеграция, студент-ориентированное преподавание, тестовая аттестация.

В процессе осуществления политики обеспечения конкурентоспособного высшего медицинского образования в ЕГМУ теоретические кафедры играют ощутимую роль.

С целью достижения должного качества конечных результатов обучения по теоретическим предметам, учебно-методический совет ведет работу по обеспечению признания

(ГЕНЕРАТОРОВ) В ПРОЦЕССЕ ИЗУЧЕНИЯ

на европейском академическом уровне учебных программ, приводя их в соответствие с европейскими программами и тем самым делая их конкурентоспособными.

В соответствии с предъявленными требованиями в применении учебных технологий, особое внимание уделяется таким положениям, как студентоцентрическое обучение, триединство (знание-навыки-компетенция), улучшение многокомпонентной системы оценки, инструментов интегрированного обучения, исследовательской деятельности студента.

SUMMARY

THE APPLICATION OF EUROPEAN STANDARDS (GENERATORS) IN THE ACADEMIC PROCESS OF MEDICAL THEORETICAL DISCIPLINES

Navasardyan G.A.

YSMU, educational-methodical committee of the theoretical disciplines

Keywords: integration, outcome, student-centered.

Theoretical departments have their own role in the process of realization of the policy adopted by the YSMU to secure competitive higher medical education. In order to ensure due quality of the final results in the process of teaching theoretical disciplines, certain work is organized by the educational-methodical committee to make the educational programs comparative/synthetic and competitive and to ensure academic recognition at the European level. The following problems are of utmost

significance in the process of introduction and application of the educational technologies in compliance with the above suggested requirements:

- ◆ student-centered training;
- ◆ knowledge-skill-competition trinity;
- ◆ multi-component assessment;
- ◆ integrative training tools (prerequisite and corequisite courses);
- ◆ improving student research activity.

«ԲԺՇԿՈՒԹՅՈՒՆ, ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ԿՐԹՈՒԹՅՈՒՆ» ՀԱՆՐԵՍՈՒՄ ՀՐԱՏԱՐԱԿՎՈՂ ՆՅՈՒԹԵՐԻՆ ՆԵՐԿԱՅԱՑՎՈՂ ՊԱՅԱՆՋՆԵՐԸ

1. Հոդվածները պետք է ապահովեն գիտական և ուսումնամեթոդական բարձր մակարդակ, բացահայտեն բժշկության ժամանակակից խնդիրները, լուսաբանեն մասնագետների գիտամանկավարժական և կլինիկական աշխատանքների բովանդակությունը և փորձը, ինչպես նաև ապահովեն տեղեկատվություն և գործնական բնույթի խորհրդատվություն:
2. Հոդվածը պետք է խմբագրություն ներկայացնել հայերեն, ռուսերեն կամ անգլերեն: Հայերեն ներկայացնելու դեպքում 1 էջի (ոչ պակաս) սահմաններում տրվում է ռուսերեն և անգլերեն, անգլերեն ներկայացնելու դեպքում՝ հայերեն և ռուսերեն, ռուսերեն ներկայացնելու դեպքում՝ անգլերեն և հայերեն ամփոփումներ՝ բանալի բառերով:
3. Հոդվածին կից ներկայացվում է՝
 - ◆ համալսարանի ամբիոնի վարիչի, իսկ այլ հիմնարկներից ներկայացնելու դեպքում՝ հիմնարկի ղեկավարի կողմից տրված նամակը,
 - ◆ հայտնագործության կամ ռացիոնալիզատորական առաջարկի դեպքում՝ հեղինակային իրավունքի հաստատված պատճենը կամ վկայականը:
4. Խմբագրություն են ուղարկվում հոդվածի 2 տպագիր օրինակները՝ 210×297մմ (A4) ձևաչափով. ներկայացվում է Arian AMU տառատեսակով, տառերի չափը՝ 12pt, միջտողային տարածքը՝ 1, խուսափել տողադարձերից:
5. Հոդվածն անհրաժեշտ է ներկայացնել նաև էլեկտրոնային տարբերակով՝ լազերային սկավառակով (CD) հավաքված Microsoft Word ծրագրով: Սկավառակի վրա անհրաժեշտ է նշել առաջին հեղինակի ազգանունը, անունը և հոդվածի վերնագիրը:
6. Հոդվածը աղյուսակների, նկարների, գրականության ցանկի և ամփոփման հետ պետք է կազմի 5-15 էջ: Պրոբլեմային և ամփոփիչ հոդվածների ծավալը պետք է լինի 8-25 էջի սահմաններում:
7. Հոդվածի առաջին էջում գրվում է ՀՏԴ-ն, հոդվածի անվանումը, հեղինակ(ներ)ի անվան, հայրանվան սկզբնատառերը և ազգանունը, հիմնարկի անվանումը, որտեղ կատարվել է աշխատանքը և բանալի բառերը (5-8):
Հոդվածում պետք է ընդգրկվեն թեմայի արդիականությունը և նպատակը, նյութը և մեթոդները, արդյունքները, քննարկումը, գրականության ցանկը և ամփոփումները (2 լեզուներով): Կենդանիների հետազոտությունների դեպքում, պետք է զետեղվի հետևյալ հիմնավորումը. «Հետազոտությունը կատարվել է Բիոէթիկայի ինստիտուցիոնալ կոմիտեի հետազոտվող կենդանիների օգտագործման և խնամքի ղեկավար սկզբունքների համաձայն», մարդկանց հետազոտության դեպքում հարկավոր է զետեղել հետևյալ վավերացումը. «Հետազոտությունը համապատասխանում է Բիոէթիկայի ինստիտուցիոնալ կոմիտեի դրույթներին և Հելսինկյան դեկլարացիայի սկզբունքներին»:
8. Հոդվածի վերջին էջում գրվում են հեղինակի և համահեղինակների ստորագրությունները և առաջին հեղինակի հեռախոսի համարը:
9. Հոդվածում բանաձևերը պետք է հավաքված լինեն Microsoft Equation-ով, իսկ քիմիական բանաձևերը՝ համապատասխան խմբագրիչներով: Իլյուստրացիաները (լուսանկարներ, քարտեզներ և այլն) պետք է լինեն 3Mpx-ից ոչ պակաս խտությամբ և ներկայացվեն թվային-էլեկտրոնային տարբերակով: Յուրաքանչյուր իլյուստրացիայի տակ նշվում է վերջինիս համարը: Աղյուսակները պետք է հավաքվեն Microsoft Word ծրագրով: Աղյուսակները և գրաֆիկները չեն ընդունվում նկարների տեսքով. դրանք պետք է հավաքված լինեն Microsoft Excel ծրագրով: Հոդվածում աղյուսակները և նկարները նշվում են տեքստի համապատասխան տեղում՝ կլոր փակագծի մեջ՝ ընդգրկելով դրանց համարները:
10. Գրականության ցանկը տրվում է հոդվածի վերջում, առանձին էջի վրա՝ ըստ պահանջվող կարգի (ոչ ավելի, քան 30 աղբյուր, իսկ ամփոփիչ հոդվածում՝ մինչև 90)՝ սկզբից նշելով հայրենական, ապա օտարերկրացի հեղինակներին՝ ըստ այբբենական կարգի: Անգլերեն ներկայացվող հոդվածներում այլ լեզուներով գրական աղբյուրները թարգմանվում են անգլերեն՝ փակագծերում ներկայացնելով բնօրինակի լեզուն՝ օրինակ (Russian): Մեջբերվող գրականության ցանկը ձևավորվում է հետևյալ կերպ.
 - ◆ գրքերի համար նշվում են հեղինակի (հեղինակների) ազգանունը և անվան-հայրանվան սկզբնատառերը, գրքի լրիվ անվանումը, որտեղ է հրատարակվել, հրատարակչությունը, հաստատման տարեթիվը, էջերի քանակը:
 - ◆ Ամսագրային հոդվածների համար՝ հեղի-

նակի (հեղինակների) ազգանունը և անվան-հայրանվան սկզբնատառերը, հոդվածի լրիվ անվանումը, ամսագրի անվանումը՝ համաձայն ընդունված հապավումների, հատորը, ամսագրի կամ թողարկման համարը, հրատարակման տարեթիվը, հոդվածի առաջին և վերջին էջը:

- ◆ Գրքերում (հավաքածուներում) զետեղված հոդվածների համար՝ հեղինակի (հեղինակների) ազգանունը, անվան-հայրանվան սկզբնատառերը, գրքում հոդվածի լրիվ անվանումը (‘.....’ գրքում), գրքի անվանումը, որտեղ է հրատարակվել, հրատարակչությունը, առաջին և վերջին էջը:
- ◆ Ատենախոսությունների և սեղմագրերի համար՝ հեղինակի ազգանունը, անվան-հայրանվան սկզբնատառերը, ատենախոսության անվանումը՝ համաձայն ընդունված հա-

պավման (օրինակ՝ կենսաբանական.գիտ. թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության/սեղմագրի), քաղաքը, կազմակերպությունը, որտեղ է կայացել պաշտպանությունը, տարեթիվը, էջերի քանակը:

Տեքստում գրականության հղումները ներկայացվում են քառակուսի փակագծերում՝ ըստ գրականության ցանկի համարի: Անգլերեն հոդվածներում գրականության ցանկը ներկայացվում է միայն անգլերեն լեզվով:

11. Չի թույլատրվում ներկայացնել այլ ամսագրեր ուղարկված կամ արդեն տպագրված հոդված:
12. Հանդեսի միևնույն համարում նույն անձը կարող է լինել ոչ ավելի քան 2 հոդվածի հեղինակ:
13. Խմբագրության կողմից տպագրության չընդունված հոդվածները ետ են վերադարձվում միայն հեղինակի պահանջով:

Հեղինակ	Էջ
Աղաջանովա Ե.Մ.	25, 73
Արևշատյան Կ.Գ.	119
Բաբլոյան Ա.Ս.	30
Գալստյան Յ.Մ.	18
Գևորգյան Մ.Ի.	25
Դումանյան Կ.Յ.	18
Եղունյան Մ.Ա.	34, 41
Կուշոյան Լ.Ս.	88
Հայրապետյան Ա.Կ.	34, 41
Հովհաննիսյան Վ.Գ.	18
Ղազարյան Յ.Ա.	30
Մարկոսյան Ռ.Լ.	25
Մելքոնյան Ա.Մ.	73
Միրզոյան Յ.Յ.	34, 41
Նավասարդյան Գ.Ա.	131
Նավասարդյան Լ.Վ.	25
Ոսկանյան Լ.Ա.	46
Չիչոյան Ն.Բ.	18
Պապոյան Վ.Ս.	46, 51
Պատրիկյան Դ.Ա.	34, 41
Սարգսյան Ա.Ա.	30
Սարուխանյան Մ.Գ.	30
Աբրահամյան Է.Դ.	13
Ավետիսյան Է.Է.	63

Հեղինակ	Էջ
Ադամյան Ս.Գ.	13
Արությունյան Կ.Ք.	13
Բեխորաշվիլի Ն.Կ.	106
Վարդանյան Ս.Ա.	93
Գորդեև Լ.Ս.	63
Ենգիբարյան Ա.Ա.	93
Զախարովա Է.Ք.	106
Զոգրաբյան Դ.Ա.	111
Կազարյան Դ.Ս.	3
Կազարյան Ս.Մ.	56
Կարապետյան Ն.Կ.	3
Մանուկյան Ա.Գ.	3
Մատթեոսյան Ք.Ս.	93
Մինասյան Ա.Վ.	13
Մկրտչյան Լ.Ն.	3
Րայսյան Մ.Դ.	106
Տվիստյուշկին Վ.Մ.	63
Տարոստինա Ս.Վ.	63
Թեր-Մարկոսյան Ա.Ս.	13
Խուսափարդյան Ա.Կ.	93
Խուսափարդյան Դ.Ն.	13
Շաշմաչյան Ք.Ա.	82
Ghubatyan A.A.	79
Navasardyan L.V.	79

