



ԲԺՇԿՈՒԹՅՈՒՆ

ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ԿՐԹՈՒԹՅՈՒՆ

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

ISSN 1829-1775



Թ. 34 ՆՈՅԵՄԲԵՐ 2022



ԳԼՅՈՒԿՈԿՈՐՏԻԿՈՒԴԻՆԴՈՒԿՑՎԱԾ ՕՍՏԵՈՊՈՐՈՉԻ
ԱՐԴԻԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ, ԿԱՆԽԱՐԳԵԼՄԱՆ ԵՎ ԲՈՒԺՄԱՆ
ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ՄՈՏԵՑՈՒՄՆԵՐԸ **ԷԶ 37**



ԼՅԱՐԴԱՅԻՆ ԴՐՍԵՎՈՐՈՒՄՆԵՐԸ COVID-19 ՎԻՐՈՒՍԱՅԻՆ ՎԱՐԱԿԻ ԴԵՊԵՈՒՄ
ԵՎ ՌԵՄԴԵՍԻՎԻԻ ԱՉԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԼՅԱՐԴԻ ՖՈՒԼԿՑԻԱՅԻ ՎՐԱ ԱՅԴ
ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ **ԷԶ 42**



ՖՈՐՄՈՒԼՅԱՐԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԸ՝ ՈՐՊԵՍ ԴԵՂԵՐԻ ԱՐԴՅՈՒՆԱԿԵՏ
ԿԻՐԱՌՄԱՆ ԳՈՐԾԻՔ **ԷԶ 68**



ԵՐԵՎԱՆԻ Մ. ՀԵՐԱՏՈՒ 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**

ՆՈՅԵՄԲԵՐ - թ. 34
NOVEMBER - No. 34

ԵՐԵՎԱՆ - 2022
YEREVAN - 2022

ԽՄԲԱԳՐԱԿԱՆ ԿԱԶՄ

Գլխավոր խմբագիր, խորհրդի նախագահ՝

Մուրադյան Ա.Ա. (Հայաստան)

Գլխավոր խմբագրի տեղակալ, խորհրդի նախագահի տեղակալ՝

Տեր-Մարկոսյան Ա.Ա. (Հայաստան)

Պատասխանատու քարտուղար՝

Բայկով Ա.Վ. (Հայաստան)

Խմբագրական խորհուրդ՝

Ավետիսյան Ս.Ա. (Հայաստան)

Ավագյան Տ.Գ. (Հայաստան)

Բաբոյան Ա.Ս. (Հայաստան)

Ենկոյան Կ.Բ. (Հայաստան)

Էսկանդարյան Հ.Ա. (Շվեյցարիա)

Հակոբյան Վ.Պ. (Հայաստան)

Միրզոյան Ռ.Ս. (Ռուսաստան)

Սկրտչյան Լ.Ս. (Հայաստան)

Սկրտչյան Ս.Լ. (Շվեդիա)

Նավասարդյան Գ.Ա. (Հայաստան)

Շաքարյան Ա.Ա. (Հայաստան)

Շուքուրով Ֆ.Ա. (Տաջիկստան)

Պետրոսյան Ե. (Կանադա)

Սահակյան Լ.Ա. (Հայաստան)

Սիսակյան Հ.Ս. (Հայաստան)

Ստեփանյան Ս.Ա. (Հայաստան)

Մուքիայան Հ.Վ. (Հայաստան)

Տատինյան Վ.Գ. (Հայաստան)

Տուրլեյսկի Կ. (Լեհաստան)

Սրբագրիչներ՝

Հարությունյան Ա.Ա. (Հայաստան)

Մարդիյան Ս.Ա. (Հայաստան)

Համակարգչային ձևավորող-օպերատոր՝

Աղաջանյան Ա.Ա. (Հայաստան)

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief: Muradyan A.A. (Armenia)

Deputy Editor: Ter-Markosyan A.S. (Armenia)

Executive secretary: Baykov A.V. (Armenia)

Editorial advisory board:

Avetisyan S.A. (Armenia)

Avagyan T.G. (Armenia)

Babloyan A.S. (Armenia)

Yenkoyan K.B. (Armenia)

Eskandaryan H.A. (Switzerland)

Hakopyan V. P. (Armenia)

Mirzoyan R.S. (Russia)

Mkrtchyan L.N. (Armenia)

Mkrtchian S.L. (Sweden)

Navasardyan G.A. (Armenia)

Shakaryan A.A. (Armenia)

Shukurov F.A. (Tajikistan)

Petrosyan Y. (Canada)

Sahakyan L.A. (Armenia)

Sisakyan H.S. (Armenia)

Stepanyan S.A. (Armenia)

Sukiasyan H.V. (Armenia)

Tatintsyan V.G. (Armenia)

Turlejski K. (Poland)

Technical Editors: Harutyunyan A.S. (Armenia)

Mardiyan M.A. (Armenia)

Layout/Design: Aghajanyan A.S. (Armenia)

Լրատվական գործունեություն իրականացնող՝
«Երևանի Մ. Զեբաջու անվան պետական բժշկական համալսարան»

հիմնադրամ

Հասցե՝ Երևան, Կոռյունի 2, 0025

Հեռախոս՝ (+374 10) 58 25 32

Էլ. փոստ՝ msej@ysmu.am

Գրանցման համար՝ 222.160.840254

Պետոեզիստորի վկայականի համար՝ 03Ա990254,

տրված՝ 23.12.2014թ.

Տպաքանակ՝ 150

Համարի թողարկման պատասխանատու՝

Բայկով Ա.Վ.

Թողարկման տարեթիվ՝ 2022

Տպագրումը՝ «Վառմ» ՍՊԸ

Հասցե՝ ք. Երևան, Ս. Մեծի 48, 43

Հեռ.՝ (+374 10) 91 19 29 00

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ	
ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՏԱՐԲԵՐ ՇՐՋԱՆԱՆՈՒՄ ԱՃՈՂ ԿԱՏՎԱՐԱՂՁ ՄՈՒՄԻՆԻ (NEPETA MUSSINII, SPRENG) ԵՎ ԿԱՏՎԱՐԱՂՁ ԳՈՐԾԱԴՆԱՎՈՒՆ (NEPETA SULPHUREA, C.KOCH) ՏԵՍԱԿԱՆԵՐԻ ՕՂԱՉՈՐ ՀՈՒՄՔԵՐԻ ՀԱՆՁՆՔԻ ԲԱՐԱՐՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄԱՍԻՐՈՒՄԸ ԵՎ ԷԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԱՐՏՈՏՎԱԾՈՒԹՅԱՆ ԳՆԱՀԱՏՈՒՄԸ	3
РОЛЬ ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА В ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ	7
THE ROLE OF DEEP BRAIN STIMULATION IN THE RECOVERY OF STROKE PATIENTS	13
QT INTERVAL DURATION AND VENTRICULAR ARRHYTHMIAS IN YOUNG MALE PATIENTS WITH PRIMARY MITRAL VALVE PROLAPSE DISEASE	18
PRIMARY LYMPHEDEMA	24
О ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ПОВТОРНОЙ РАДИОТЕРАПИИ ПРИ РЕЦИДИВАХ И ПРОДОЛЖЕННОМ РОСТЕ РАННЕ ОБЛУЧЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ	29
ԳԼՅՈՒԿՈՎՈՐՏԻԿՈՒԴԻՆԴՈՒԿՅԱԾ ՕՍՏԵՈԴՈՐՈՇԻ ԱՐԴԻԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ, ԿԱՆԱՐԳԵԼՄԱՆ ԵՎ ԲՈՒԺՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ՄՈՏԵՑՈՒՄՆԵՐԸ	37
ԼՅԱՐԴԱՅԻՆ ԴՐՍԵՎՈՐՈՒՄՆԵՐԸ COVID-19 ՎԻՐՈՒՍԱՅԻՆ ՎԱՐԱԿԻ ԴԵՊՆՈՒՄ Ա ՌԵՄԵՍԻՎԻՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԼՅԱՐԴԻ ՖՈՒՆԿՑԻԱՅԻ ՎՐԱ ԱՅԴ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ	42
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КОРНЕВОГО И КОРОНКОВОГО ДЕНТИНА ЗУБА У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ШЕГРЕНА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)	47
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИМПРЕГНАЦИИ ДЕНТИНА ЗУБОВ НАНОЧАСТИЦАМИ ГИДРОКСИДА МЕДИ-КАЛЬЦИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ КАРИЕСА	51
КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВНУТРЕННИХ НАРУШЕНИЙ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ ПРИКУСА	56
СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕЦЕССИИ ДЕСНЫ	60
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ЦИРКОНИЙ	64
ՖՈՐՄՈՒԼԱՐԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԸ՝ ՈՐԴԵՍ ԴԵՐԵՐԻ ԱՐՅՈՒՆԱԿԵՏ ԿԻՐԱՄԱՆ ԳՈՐԾԻԶ	68
ԶՈՒՐ ԵՎ ԱՌՈՐՁՈՒԹՅՈՒՆ	87

<https://doi.org/10.56936/18291775-2022.34-3>

ՀՏԴ՝ 615.322:581.5

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՏԱՐԲԵՐ ՇՐՋԱՆՆԵՐՈՒՄ ԱՃՈՂ ԿԱՏՎԱԴԱՂՁ ՄՈՒՍԻՆԻ (NEPETA MUSSINII, SPRENG) ԵՎ ԿԱՏՎԱԴԱՂՁ ԳՈՐՇԱԴԵՂՆԱՎՈՒՆ (NEPETA SULPHUREA, C.KOCH) ՏԵՍԱԿՆԵՐԻ ՕԴԱՉՈՐ ՀՈՒՄՔԵՐԻ ՀԱՆՔԱՅԻՆ ԲԱՂԱԴՐՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒՄԸ ԵՎ ԷԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԱՐՏՈՏՎԱԾՈՒԹՅԱՆ ԳՆԱՀԱՏՈՒՄԸ

Արշակյան Ն.Ի.

ԵՊԲՀ, ֆարմակազնոսական ամբիոն

Ստացված է՝ 19.05.2022, գրախոսված է՝ 28.06.2022, ընդունված է՝ 19.10.2022

Բանալի բառեր: *Nepeta L., մակրոտարրեր, միկրոտարրեր, ատոմային-աբսորբցիոն սպեկտրալուսաչափություն:*

Ներկայումս գիտական տեսանկյունից չափազանց կարևորվում է բույսերում հանքային տարրերի կուտակման դինամիկայի ուսումնասիրումը, քանի որ մասնագիտական աղբյուրները փաստում են, որ մակրոտարրերը և միկրոտարրերը ունակ են կանխելու մի շարք հիվանդությունների զարգացումը, իսկ որոշները (ռադիոնուկլիդներ, ծանր մետաղներ) ընդհակառակը՝ դրսևորում են թունավոր և կանցեռոգեն հատկություններ [2]:

Հանքային տարրերը կարևոր դերը են խաղում կենդանի օրգանիզմների կենսագործունեության մեջ: Դրանք առանցքային դեր ունեն այնպիսի կենսական կարևոր գործընթացներում, ինչպիսիք են նյութափոխանակությունը, կենսասինթեզը, հանդիսանում են ֆերմենտների կոֆակտորներ, մտնում են նաև վիտամինների, հորմոնների, պիգմենտների բաղադրության մեջ, ուստի նրանց անբավարարությունը կարող է բերել զարգացման և աճի խանգարումների [7]:

Բույսերում միկրոտարրերի նկատմամբ պահանջը և դրանց քանակները, ի տարբերություն հանքային և օրգանական սնուցող նյութերի, շատ փոքր է, սակայն, տեղանքի հողագրական, ջրագրական առանձնահատկություննով և էկոլոգիական աղտոտվածությամբ պայմանավորված, այդ քանակները կարող են տատանվել՝ գերազանցելով թույլատրելի սահմանները: Հաշվի առնելով վերջին տասնամյակում դեղաբույսերի, դրանցից ստացվող

դեղանյութերի և դեղաձևերի նկատմամբ աճող հետաքրքրությունը, կարևորվում է դրանց նկատմամբ որակի վերահսկողության պահանջների խստացումը: Այս տեսանկյունից՝ դեղաբույսերի դեղաբանական ակտիվության և արդյունավետության գնահատման կարևոր պահանջներից մեկը պետք է հանդիսանա դեղաբուսահումքում հանքային տարրերի քանակական որոշումը [10]: Պատշաճ լաբորատոր գործընթացի (GLP) շրջանակներում դեղաբուսական հումքի որակի հսկումը, ծանր մետաղներով և ռադիոնուկլիդներով աղտոտվածության աստիճանի որոշումը ժամանակակից մեթոդներով և սարքավորումներով, ներկայումս ԱՀԿ-ի դեղաբուսական հումքերի որակի հսկման պարտադիր պահանջներից մեկն է և կարևորվում է բուսական պատրաստուկների ստանդարտավորման գործընթացում [9]:

Հաշվի առնելով խնդրի արդիականությունը, մեր ուսումնասիրության նպատակը դարձավ ՀՀ ֆլորայի Էնդեմիկ տեսակների՝ կատվադաղձ Մուսինի (*Nepeta mussinii*, Spreng) և կատվադաղձ գորշադեղնավունի (*Nepeta sulphurea*, C.Koch) օդաչոր հումքերի հանքային կազմերի ուսումնասիրումը:

Հետազոտության նյութը և մեթոդները

Հետազոտության նյութեր են եղել Վայքի (Վ) (բարձրությունը ծովի մակարդակից՝ 1300մ, 39°41'10"N, 45°28'0"W) Նախալեռնային, Ծաղկահովտի (Ծ) (բարձրությունը ծովի մակարդակից՝ 2100մ, 40°38'10"N, 44°13'23"W) լեռնային գոտիներից *Nepeta mussinii* (Spreng.) և Մանթաշ (Մ) գետի հովտից (բարձրությունը ծովի մակարդակից 1960մ, 40°38'58"N, 44°03'03"W) հավաքված *Nepeta sulphurea* (C. Koch) տեսակների հումքերը: Հումքերը մթերվել են 2017թ հուլիսին ծաղկման փուլում՝ դեղաբուսական հումքերի մթերման և չորացման գործընթացները կանոնակարգող միջազգային հրահանգների համաձայն [8]: Հումքերի հերթադրվածությունը և նույնականացումն իրա-

* ՆԱՍԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՏԵ

Ն.Ի. Արշակյան

ԵՊԲՀ, ֆարմակազնոսական ամբիոն

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոռյունի 2

Էլ. փոստ՝ arshakyan-naira@mail.ru

Հեռ.՝ (+374) 55 23 68 63

Աղյուսակ 1.

Էսենցիալ և պայմանական էսենցիալ տարրերի պարունակությունը (մգ/կգ, %) 3 տարածաշրջաններից մթերված օղաչոր հումքերում

շրջան տարր	Ծաղկահովիտ		Վայք		Մանթաշ	
	%	մգ/կգ	%	մգ/կգ	%	մգ/կգ
K	22,203±0,039	23287,607±204,538	26,105±0,158	23287,6 ±156,375	17,854±0,024	16618,41±21,229
Na	0,195±0,005	201,023±5,795	0,144±0,024	138,488 ±22,554	0,156±0,013	139,653±11,776
Mg	1,643±0,037	1735,122±21,423	1,763±0,021	1740,77±21,022	3,123±0,014	2904,73±13,167
Ca	6,603±0,016	6982,214±17,846	6,004±0,183	5934,003±182,362	12,804±0,113	11916,81±106,15
Zn	0,0273±0,002	28,571±2,341	0,0206±0,002	19,783±1,901	0,031±0,0017	27,934±1,139
Cu	0,0005±0,00003	0,533±0,033	0,0008±0,00003	0,795±0,032	0,0012±0,0003	0,897±0,267
Mn	0,0304±0,0018	31,746±1,802	0,027±0,0014	26,708±1,362	0,044±0,0038	37,243±3,434
Fe	0,754±0,019	793,5±19,509	0,465±0,017	454,847±17,938	0,153±0,009	139,653±9,311
Pb	<0,001	<1,06	<0,001	<0,99	<0,001	<0,9
Cr	<0,001	<1,06	<0,001	<0,99	<0,001	<0,9
Co	<0,0001	<0,11	<0,0001	<0,099	0,0001	<0,09
Ni	<0,0001	<0,11	<0,0001	<0,099	0,0001	<0,09
Cd	<0,0001	<0,11	<0,0001	<0,099	<0,0001	<0,09

կանացվել է ՀՀ ԳԱԱ Բուսաբանության ինստիտուտի հերբարիումում (Գրանցման համարներն են՝ ERE 194781 (Ծաղկահովիտ), ERE 194782 (Մանթաշ), ERE 194783 (Վայք)):

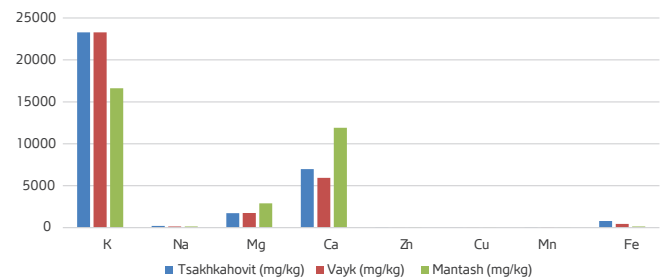
Հումքերի մոխրային զանգվածների հանքային կազմերը որոշվել են ՀՀ Գիտությունների ազգային ակադեմիայի Երկրաբանական գիտությունների ինստիտուտի Անալիզների քիմիական մեթոդների լաբորատորիայում՝ ատոմային-աղսորդի սպեկտրոֆոտոմետրիայի մեթոդով (AAC-1N, Carl Zeiss, Germany):

Հետազոտության արդյունքները վիճակագրական մշակման են ենթարկվել Ստյուդենտի t թեստի համաձայն:

Հետազոտության արդյունքները և քննարկումը

Նախնական ստանդարտավորման շրջանակներում կատարված հետազոտության արդյունքում որոշվել են հումքերի մոխրային զանգվածների հանքային կազմերը: Հայտնաբերվել են 13 կենսածին տարրեր, որոնցից 4-ը մակրոտարրեր են (K, Na, Ca, Mg), որոնք կազմում են մոխրի գերակշիռ զանգվածը (Ծ՝ 30,63 %, Վ՝ 34 %, Մ՝ 33,92 %), 5-ը՝ միկրոտարրեր (Fe, Cu, Cr, Co, Zn), (Ծ՝ 0,7785 %, Վ՝ 0,4819 %, Մ՝ 0,1821 %) 3-ը՝ ուլտրամիկրոտարրեր (Mn, Cd, Pb, Ni), այդ թվում՝ 6-ը էսենցիալ (Fe, Cu, Zn, Mn, Cr, Co) և 2-ը՝ պայմանական էսենցիալ (Ni, Cd) [5, 6]: Ուսումնասիրված հումքերի բոլոր նմուշների դեպքում դիտվել է տարրերի քանակական նպարունակության նվազման հետևյալ օրինաչափությունը՝ K>Ca>Mg>Fe>Na>Mn>Zn>Pb>Cr>Cu>Cd>Co>Ni:

Հետազոտության համեմատական վերլուծության արդյունքները ցույց տվեցին (աղ.1, նկ. 1), որ բոլոր 3 մարզերից մթերված նմուշները էկոլոգիապես մաքուր են՝ թունավոր տարրերի (Pb, Cd) և հայտնաբերված էսենցիալ և պայմանական էսենցիալ տարրերի քանակները չեն գերազանցել ԱՀԿ-ի ուղեցույցներով ծանր մետաղների համար կանոնակարգված թույլատրելի խտության սահմանները: Ոչ մի նմուշում As չի հայտնաբերվել [4, 11, 12]:



Նկ.1. ՀՀ տարրեր տարածաշրջաններից մթերված օղաչոր հումքերում էսենցիալ և պայմանական էսենցիալ տարրերի պարունակության (մգ/կգ, %) գծապատկերը

Տվյալների վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ բոլոր 3 տարածաշրջաններից մթերված հումքերն ունեն քիմիական տարրերի գրեթե նույն որակական կազմերը, պարզապես տարբերվում են քանակապես:

Ըստ որոշ հեղինակների՝ բույսի նորմալ զարգացման համար Fe և Mn տարրերի հարաբերությունը դրանում պետք է լինի 1,5-2,5 [3]: Այս օրինաչափությունը կիրառելով կատվադադի մթերված հումքերի դեպքում գրանցվեցին հետևյալ արդյունքները՝ Ծաղկահովտում Fe-Mn փոխհարաբերությունը կազմեց 25,0, Վայքից մթերված հումքի

դեպքում 17,03, Մանթաշի հումքի նմուշում 3,75: Նշված 3 մարզերում այս հարաբերակցությանը գերազանցող ցուցանիշը վկայում է հողի մեջ մանգանի համեմատ երկաթի բարձր քանակության և հավաքված հումքերի՝ երկաթ կուտակելու ունակության մասին:

Ընդհանուր առմամբ, բույսերում էսենցիալ տարրերը հիմնականում ստացվում են հողից [8]: Ըստ էության, բոլոր նմուշներում մակրոտարրերից առավելագույն քանակներով հանդես են գալիս K, Ca, Mg, Na, տարրերը: Ընդ որում, նատրիումի համեմատաբար քիչ քանակներ գրանցվեցին միայն Վայքի նմուշում, որը բնորոշ է այս տարածաշրջանին և պայմանավորված է հողում այս տարրի և նրա միացությունների խտությամբ և այս հողերում նատրիում պարունակող անլուծելի միացությունների առկայությամբ, որոնք գործնականում անհասանելի են բույսերին: Վայքի նմուշում դիտվել է K-ի մեծ քանակ, որը այդ վայրի շագանակագույն հողերում K_2O -ի հավասար բաշխվածության շնորհիվ է: Ծաղկահովտի նմուշում հատկապես բարձր էին Na-ի և Fe-ի քանակները: Մանթաշի նմուշում Mg, Ca, Zn, Mn-ի քանակները՝ տեղանքի ողողվող գե-

տահովտադարավանդային հողերի հատկություններով պայմանավորված, որոնք աչքի են ընկնում կլանված Mg-ի բարձր պարունակությամբ և կարբոնատների առկայությամբ [1]:

Եզրակացություններ

Հայաստանի բնակլիմայական տարբեր գոտիներում աճող կատվադաղձ Մուսիկի և գորշադեղնավուն տեսակներից մթերված հումքերն ունեն հանքային տարրերի գրեթե նույն որակական կազմը, պարզապես տարբերվում են քանակապես: Հետազոտված բոլոր հումքերը էկոլոգիապես մաքուր են. ոչ մի նմուշում չի հայտնաբերվել As, իսկ հայտնաբերված մյուս թունավոր տարրերի (Pb, Cd) քանակները չեն գերազանցել թույլատրելի խտության սահմանները:

Բնակլիմայական պայմանները և տեխնածին գործոնները էականորեն պայմանավորում են բույսերում մակրոտարրերի և միկրոտարրերի գոյացումը և պարունակությունը:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Մուրադյան Վ. Ս. <<Հողերի աշխարհագրություն>>: ԵՊՀ, Երևան, 2016
2. Бубенчикова В. Н. Левченко В.Н. Аминокислотный и минеральный состав трав Хондрилы ситниковидной. Современные проблемы науки и образования. 2015, N5, <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21450>
3. Ильин В.Б., Сысо А.И. Микроэлементы и тяжелые металлы в почвах и растениях Новосибирской области. Новосибирск, 2001, с. 228
4. Хачирова Ф. С. Фармакогностическое изучение Котовника крупноцветкового флоры Карачаево-Черкесской республики, 2009, с. 109
5. Bhattacharya P.T., Misra S.R., Hussain M. Nutritional Aspects of Essential Trace Elements in Oral Health and Disease: Volume 2016, Article ID 5464373/12 pages/ <https://doi.org/10.1155/2016/5464373/>
6. Frieden E. The evolution of metals as essential elements [with special reference to iron and copper] In: Friedman M., editor. Protein-Metal Interactions. Vol. 48. New York, NY, USA: Springer; Advances in Experimental Medicine and Biology, 1974, 1-31
7. Maiga S. B., Paim S., Nguyen C. T., Roy G., Galanis N. Heat transfer enhancement by using nanofluids in forced convection flows. International Journal of Heat and Fluid Flow, 2005, 26, 530
8. Mamadaliyeva N.Z., Sharapov F.S., Satyal P., Azimova S.S., Wink M. Chemical Composition of the Essential Oils of Some Central Asian Nepeta Species (Lamiaceae) by GLC-MS, 2016, <https://www.researchgate.net/publication/311724592>
9. Quality control methods for herbal materials. World Health Organization, 2011
10. Tokalioğlu S. Determination of trace elements in commonly consumed medicinal herbs by ICP-MS and multivariate analysis Food Chemistry, 2012, 134, 2504-2508
11. Trace elements in human nutrition and health, trace elements in human nutrition and health. 1.Trace elements - metabolism 2. Trace elements - standards 3.Nutrition 4.Nutritional requirements ISBN 92 4 156173 4 (NLM Classification: QU 130). World Health Organization, 1996.
12. Trace-Elements in Human Nutrition. Report of a WHO Expert Committee. Geneva, Switzerland. World Health Organization, 1996, 361.

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОГО СОСТАВА ВОЗДУШНО-СУХОГО СЫРЬЯ КОТОВНИКА МУСИНИ (NEPETA MUSSINII, SPRENG) И ОЦЕНКА ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАГРЯЗНЕННОСТИ КОТОВНИКА СЕРНОЖЕЛТОГО (NEPETA SULPHUREA, С. КОСН), ПРОИЗРАСТАЮЩИХ В РАЗНЫХ РЕГИОНАХ АРМЕНИИ

Аршакян Н.И.

ЕГМУ, Кафедра фармакогнозии

Ключевые слова: *Nepeta L*, макроэлементы, микроэлементы, атомно-абсорбционная спектрофотометрия.

Современная медицина особое внимание уделяет изучению достижений народной медицины. Об этом свидетельствуют многочисленные документы и указатели ВОЗ в этой сфере. Приоритетным направлением научной и практической фармации является изучение ресурсов лекарственных растений и создание новых препаратов на их основе. Главная задача для достижения этой цели-стандартизация лекарственного растительного сырья. Цель этой работы - определение числовых показателей качества сырья: влаж-

ность, зола общая, зола нерастворимая в 10% -ной соляной кислоте, экстрактивные вещества. Материалом для исследования служило сырье вышеуказанных растений, собранных в июне 2017 года с территории г. Вайк (Вайотц Дзор), села Цахкаовит (Арагацотн), села Манташ (Ширак). Исследования проводились по указаниям руководства ВОЗ «Quality control methods for herbal materials». Определены числовые показатели качества сырья, которые могут быть использованы для предварительной стандартизации: влажность, зола общая, зола нерастворимая в 10%-ной соляной кислоте, экстрактивные вещества.

SUMMARY

STUDY OF THE MINERAL COMPOSITION OF THE AIR-DRIED RAW MATERIALS OF THE MUSINI (NEPETA MUSSINII, SPRENG) AND ASSESSMENT OF THE ECOLOGICAL CONTAMINATION OF THE (NEPETA SULPHUREA, C. KOCH) GROWING IN DIFFERENT REGIONS OF ARMENIA

Arshakyan N.I.

YSMU, Department of Pharmacognosy

Keywords: *Nepeta L*, macroelements, microelements, atomic absorption spectrophotometry.

The aim of this study was to determine weight loss on drying, extractable matter, total ash and acid-insoluble ash. Thirteen biogenic elements of ash masses were found, 4 of them were macroelements (K, Na, Ca, Mg), 5 of them were microelements (Fe, Cu, Cr, Co, Zn), and 3 of them were ultramicroelements (Mn, Cd, Pb, Ni). The six elements (Fe, Cu, Zn, Mn, Cr, Co) were essential and the two (Ni, Cd) were conditionally essential. The highest result of the raw material weight loss during drying process was in samples from Vayk – 11.34%, the lowest one was in samples from Tsakhkahovit – 7.84%. The highest content of total ash was in samples from Tsakhkahovit – 10.59%, and the lowest one was in those from Mantash – 9.31%. The highest amount of 10% HCl

insoluble ash was in samples from Tsakhkahovit – 2.37%, and the amount of 10% HCl insoluble ash in the samples from Mantash and Vayk was equal (2.29%). The highest content of extractable matters was found in the raw material obtained from Tsaghkahovit – 12.52%, from Vayk – 11.6%, and from Mantash – 11.5%.

The highest result of the raw material weight loss during drying process was observed in analytical sample obtained from Vayk. The highest content of total ash, 10% HCl insoluble ash, and extractable matters was observed in samples from Tsakhkahovit. All samples cultivated from 3 regions are ecologically clean.

<https://doi.org/10.56936/18291775-2022.34-7>

УДК: 612.4.018+615.217+616-092

РОЛЬ ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА В ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Минасян А.В.

ЕГМУ, кафедра физиологии

Получена: 20.05.2022, рецензирована: 24.06.2022, принята: 19.10.2022.

Ключевые слова: паратгормон, гипофункция околощитовидных желез, аорта, кардио-васкулярная система, кальциевые каналы, цАМФ.

В последние десятилетия сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают 1-е место в общей структуре причин смертности и инвалидизации населения [21, 17]. Среди факторов риска развития ССЗ особое значение придается нарушению метаболизма кальция (Ca). Дефицит Ca может привести к развитию широкого спектра ССЗ, в том числе артериальной гипертензии (АГ) [12, 16, 23] и аритмии [15]. Предыдущими исследованиями кафедры физиологии показано модулирующее влияние паратиреоидного гормона (ПТГ) на функциональное состояние сосудов [7, 4], нейронов [6, 2] и сердца [5]. Несмотря на важное научно-практическое значение полученных в этом направлении данных, механизмы реализации эффектов ПТГ на сократительную способность сосудов и реактивность сердечно-сосудистой системы (ССС) в условиях ПТГ-зависимого нарушения кальций-фосфорного обмена (КФО) недостаточно изучены. Вышеизложенное делает необходимым дальнейшее исследование роли широко распространенных ПТГ-зависимых гипо- и гиперкальциемических состояний в деятельности ССС, что, в определенной степени, позволит использовать их в клинической практике.

Целью настоящей работы является изучение механизмов влияния ПТГ на сократительную способность аорты (ССА), а также состояние системных гемодинамических реакций в условиях нарушения КФО, индуцированного удалением околощитовидных желез (ОЩЖ).

Материал и методы

Исследования проводились на 130 половозрелых крысах-самцах массой 200-250 г. Все животные находились в идентичных условиях содержания.

Исследование ССА у крыс производили в норме и в условиях специфического нарушения КФО, индуцированного гипофункцией ОЩЖ, под действием ПТГ, а также с применением фармакологических препаратов (верапамила и теофиллина). Животные были разделены на 4 группы: 1-ю группу составили интактные крысы (контроль, n=17), 2-ю – крысы с паратиреопривной гипокальциемией (n=15), 3-ю группу – интактные крысы, исследование ССА которых проводилось под действием ПТГ (10^{-10} М, n=17) а 4-ю группу составили крысы, исследование ССА которых проводилось в условиях добавления в перфузионный раствор верапамила (10^{-5} М, n=15) и теофиллина (10^{-4} М, n=15). Влияние верапамила (10^{-5} М, n=15) и теофиллина (10^{-4} М, n=15) на ССА изучали также и в сочетании с ПТГ (10^{-10} М). У всех крыс после декапитации (под эфирным наркозом) и забора крови для определения уровней Ca, Ca^{2+} и P в сыворотке крови удаляли отрезок аорты для изучения изотонической ССА в условиях *in vitro* методом изолированных органов [9]. Удаленный отрезок аорты разрезали на кольца шириной в 2 мм. В исследованиях использовалось 6 колец, соединенных шелковыми нитями. Длина цепи колец составляла 2,5 см. В качестве перфузионного раствора использовался аэрированный карбогеном буферный раствор Кребса-Хенселейта, имеющий при $t=36,5^{\circ}-37^{\circ}\text{C}$ и $pH=7,38-7,42$ следующий состав: NaCl – 6,89 г; KCl-335 мг; $CaCl_2$ 277 мг; $MgSO_4 \cdot 7 H_2O$ – 246 мг; KH_2PO_4 – 136 мг; $NaHCO_3$ – 2,1 г; глюкоза – 1,08 г на 1 л дистиллированной воды. У всех крыс регистрировалась изотоническая ССА с использованием прибора «Isotonische Messeinrichtung» (Germany), индуцированная адреналином (10^{-5} М) и папаверином (10^{-4} М) (табл.).

В острых опытах непрямым методом измерения были изучены также изменения артериального давления (АД) и пульса у крыс. Регистрация систолического, диастолического, среднего АД (САД) и частоты сер-

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

А.В. Минасян

ЕГМУ, кафедра физиологии

Адрес: РА, Ереван, 0025, ул. Корюна 2

Эл. почта: minasyanan@mail.ru

Тел.: (+374) 91 23 49 40

Таблица

Показатели амплитуды и длительности сокращений (в условиях действия 10^{-5} М адреналина) и расслаблений (в условиях действия 10^{-4} М папаверина) колец изолированной аорты интактных и паратиреопривных крыс; в условиях действия ПТГ (10^{-10} М); верапамила (10^{-5} М); верапамила (10^{-5} М) в сочетании с ПТГ (10^{-10} М); теофиллина (10^{-4} М); теофиллина (10^{-4} М) в сочетании с ПТГ (10^{-10} М)

Серии исследований	Регистрируемые эффекты (М±m)				Количество
	Амплитуда адреналинового (10^{-5} М) сокращения (см)	Амплитуда папаверинового расслабления (10^{-4} М) (%)	Длительность адреналиновых сокращений (мин.)	Длительность папавериновых расслаблений (мин.)	
Контрольная группа	15,6±0,74	84,77±3,21	13±1,36	18,3±1,4	17
Паратиреопривная группа	9,2±1,9*	84,36±4,61	23±3,8*	24±3,5	15
ПТГ	4,65±0,57*	89±7	15,88±1,23	14,12±1,15*	17
Верапамил	0	0	0	0	15
Верапамил + ПТГ	4,17±0,63*	106,9±6,9*	12,93±1,4*	12,33±0,96*	15
Теофиллин	0,93±0,085*	197,53±31,54*	8,8±1,09*	10,67±0,45*	15
Теофиллин + ПТГ	4,31±0,33*	140,86±11,42*	8,46±0,76*	15,53±0,45*	15

Примечание: * - $p<0,05$

дечных сокращений (ЧСС) осуществляли с использованием хвостовой манжетки и тонометра (фирма LETICA, модель LE5001, Испания). Животные были разделены на две группы: контрольную ($n=10$) и опытную ($n=10$). Опытную группу составляли животные, которым после нембуталовой анестезии (40 мг/кг, в/б) удаляли ОЩЖ. Сравнивались гемодинамические показатели у интактных и паратиреопривных крыс. Полученные данные обрабатывались с помощью t-теста Стьюдента, используя усредненные данные с помощью компьютерной программы «STATISTICA 6.0». Достоверным считались данные $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования представлены в таблице. Исследования показали, что у животных с удаленными ОЩЖ наблюдается достоверное снижение индуцированной адреналином сократительной активности колец аорты по сравнению с интактными животными. Так, если в контроле амплитуда сокращения в среднем составляла 15,6±0,74 см, то у опытной группы животных она уменьшалась до 9,2±1,9 см ($p<0,05$). Производилась также регистрация индуцированного папаверином расслабления сосуда по амплитуде и длительности. Результаты опытов показали незначительное снижение амплитуды расслабления у паратиреопривных крыс (84,36±4,61% против 84,77±3,21% в контроле, $p>0,05$). Вместе с тем, наблюдалось удли-

нение эффектов сокращения и расслабления изолированных колец аорты в ответ на введение адреналина и папаверина соответственно до 23±3,8 минут против 13±1,36 минут в контроле ($p<0,05$) и 24±3,5 минут против 18,3±1,4 минут в контроле ($p>0,05$).

Проведенные нами исследования и анализ полученных данных позволили заключить, что если ослабление реактивности ССА паратиреопривных крыс является следствием системных изменений и связанных с ними нарушений обмена Са на уровне, в том числе, гладкомышечных клеток (ГМК), то аналогичной направленности эффект, зарегистрированный в условиях действия ПТГ *in vitro* является, в основном, результатом Са-зависимого механизма действия гормона. Такая возможность действия ПТГ основывается на следующих представлениях. Адреналин в концентрации 10^{-5} М вызывает сокращение аорты интактных крыс равное по амплитуде 15,6±0,74 см (табл.). На фоне ПТГ (10^{-10} М) та же концентрация адреналина вызывает сокращение аорты амплитудой 4,65±0,57 см, что составляет 27,3% от исходной величины амплитуды сокращения, зарегистрированного под влиянием адреналина. Производилась также регистрация индуцированного папаверином расслабления сосуда по амплитуде и длительности.

Под действием ПТГ эффект расслабления аортальных колец, индуцированный папаверином, более выражен. Амплитуда расслабления сосуда на фоне

ПТГ составляла $89 \pm 7\%$ против $84,77 \pm 3,21\%$ в контроле ($p < 0,05$). Вместе с тем, наблюдалось удлинение сократительных эффектов изолированных колец аорты в ответ на введение адреналина до $15,88 \pm 1,23$ минут против $13 \pm 1,36$ минут в контроле ($p > 0,05$) и укорочение расслабляющих эффектов изолированных колец аорты в ответ на введение папаверина до $14,12 \pm 1,15$ минут против $18,3 \pm 1,4$ минут в контроле ($p < 0,05$). Логично допустить, что подобное понижение ССА является следствием блокирующего действия ПТГ на звенья, осуществляющие реализацию сократительного эффекта адреналина. Общеизвестно, что адреналин вызывает сокращение сосудов путем активации α -адренорецепторов, которые связаны с Gq протеином. В результате активируется фосфолипаза C, образуется инозитол-3-фосфат (IP_3) и диацилглицерол, активирующий протеинкиназу C. Далее IP_3 вызывает выброс депонированных ионов Ca^{2+} из цитоплазматического ретикулума, а образовавшийся IP_4 - поступление Ca^{2+} в цитоплазму миоцитов через связывание с α -адренорецепторами. Далее образовавшийся комплекс открывает кальциевые каналы L-типа, что приводит к повышению содержания кальция в клетке, включению его в процесс взаимодействия актина с миозином и сокращению [14, 18]. Исходя из этого ослабление (в условиях действия ПТГ) вызванного адреналином сокращения аорты может быть следствием полного или частичного блокирования гормоном всех или одного из указанных звеньев реализации эффектов адреналина. Можно предположить, что ПТГ блокирует L-кальциевые каналы и связанные с их активацией сократительные ответы не влияя на другой путь повышения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} - выброс Ca^{2+} из депо. Следует учесть, что в ГМК преобладает механизм поступления Ca^{2+} извне. При таком допущении можно объяснить установленный в эксперименте факт сокращения аорты почти такой же амплитуды как под действием ПТГ, так и в условиях сочетанного применения ПТГ с блокаторм кальциевых каналов L-типа – верапамилом. Как видно из таблицы, раздельное применение верапамила приводило к почти полному блокированию вызванного адреналином сокращения аортальных колец, а в условиях сочетанного применения ПТГ с верапамилом усредненная величина амплитуды сокращения аорты составила $4,17 \pm 0,63$ см и фактически оказалась почти равной амплитуде сокращения аорты, зарегистрированной под влиянием ПТГ ($4,65 \pm 0,57$ см). Следовательно, можно заключить, что ПТГ частично снимает блокирующий эффект верапамила с восстановлением

способности аортальных колец к ответу на действие адреналина. Это в свою очередь позволяет предположить, что частичное восстановление паратгормоном ССА, блокированной верапамилом, является результатом действия ПТГ либо на те же механизмы, через которые реализует свой эффект верапамил, либо на другие механизмы, обуславливающие ССА.

При анализе же эффектов папаверинового расслабления аорты в условиях сочетанного применения ПТГ и верапамила было установлено еще большее увеличение амплитуды расслабления аорты, достигающее $106,9 \pm 6,9\%$ против $84,77 \pm 3,21$ в контроле ($p < 0,05$).

Из этого следует, что ПТГ на фоне верапамила приводит не только к восстановлению вызванного адреналином сокращения аорты, но и к усилению эффекта ее расслабления, индуцированного папаверином. Производилась также оценка длительности сокращения и расслабления колец изолированной аорты в исследуемых нами условиях. При сочетанном воздействии верапамила с ПТГ длительность адреналиновых эффектов уменьшилась, составив $12,93 \pm 1,4$ минут против $13 \pm 1,36$ в контроле. Согласно представленным данным, длительность вызванного папаверином расслабления аорты в контрольной серии составила $18,3 \pm 1,4$ минут, а под действием ПТГ уменьшалась до $14,12 \pm 1,15$ минут ($p < 0,05$). Аналогичная закономерность наблюдалась и в условиях сочетанного применения верапамила с ПТГ, где длительность расслабляющих эффектов на изолированные кольца аорты составила $12,33 \pm 0,96$ минут ($p < 0,05$).

Таким образом, напрашивается вывод о том, что адреналиновое сокращение аорты является не только следствием активации им основного L-кальцевого пути реализации эффекта, но и замаскированного этим мощным эффектом влияния адреналина через другие, рецептор-управляемые мембранные кальциевые каналы [8, 22]. Показано также ингибирующее влияние ПТГ на индуцированное вазопрессинном сокращение ГМК сосудов [11]. Кроме того установлено, что ПТГ не ингибирует T- и R-кальциевые каналы ГМК сосудов [20], через которые и могут реализоваться эффекты адреналина в условиях действия ПТГ и блокирования верапамилом L-кальциевых каналов. На основании указанных фактов мы допускаем возможность блокирующего действия ПТГ на кальциевые каналы L-типа ГМК. Дальнейшие исследования с применением фармакологического анализа эффектов ПТГ на ССА показали правомерность наших предположений относительно действия ПТГ в основном через Ca-зависи-

мые механизмы.

Аналогичные рассуждения применительны и при анализе вызванных адреналином эффектов, зарегистрированных в условиях раздельного и сочетанного применения ПТГ с теofilлином. Как и следовало ожидать, ССА в условиях действия той же дозы адреналина на фоне теofilлина (10^{-4} М) подверглась выраженной депрессии – амплитуда сокращений аорты по сравнению с контролем почти в 15 раз уменьшилась и составила $0,93 \pm 0,085$ см ($p < 0,05$).

Таким образом наблюдается однонаправленность эффектов, зарегистрированных под влиянием ПТГ и теofilлина, с той лишь разницей, что уменьшение степени сокращения аорты под действием теofilлина более выражено.

Механизмом действия теofilлина является блокада аденозиновых A_1 рецепторов и ингибирование фосфодиэстеразы, приводящее к повышению содержания цАМФ [19], что приводит к расслаблению ГМК вследствие дефосфорилирования киназы легких цепей миозина (КЛЦМ). В условиях сочетанного применения теofilлина и ПТГ эффект ослабления адреналинового сокращения должен быть более выраженным, чем при отдельном применении теofilлина, чего не происходит, и эффект сокращения продолжает регистрироваться так же, как и при отдельном применении ПТГ. Основываясь на механизме действия теofilлина [19], можно предположить, что восстановление сокращения аорты при сочетанном применении ПТГ с теofilлином может быть результатом активации фосфодиэстеразы под действием ПТГ с уменьшением цАМФ и усилением сокращения. Однако возможности такого развития процесса противоречат данные, свидетельствующие о том, что ПТГ активирует аденилатциклазу и образование цАМФ [10], что естественно должно привести, по описанному выше механизму, к цАМФ-зависимому ослаблению, а не усилению сокращения. Следовательно, результаты ингибиторного анализа с помощью теofilлина, в свою очередь, свидетельствуют о том, что восстановление эффекта сокращения аорты в условиях сочетанного применения ПТГ с теofilлином (табл.) есть следствие не активации заблокированного теofilлином цАМФ-зависимого механизма ослабления сокращения, а результат подключения к процессу сокращения аорты, который требует дополнительного изучения.

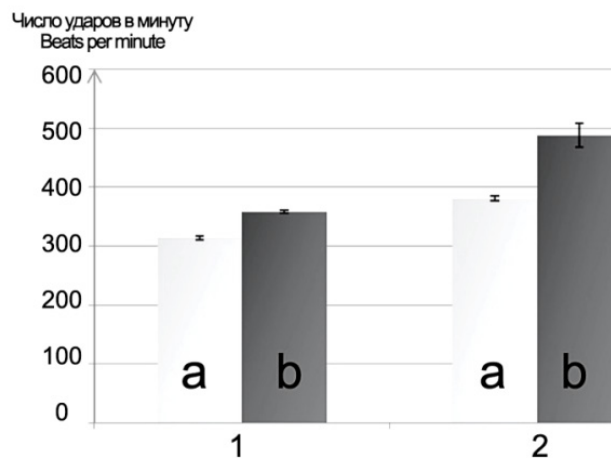


Рис. 1 Частота сердечных сокращений у контрольных (1) и паратиреопривных (2) крыс до (а) и после (b) внутривенного введения адреналина (10^{-5} М)

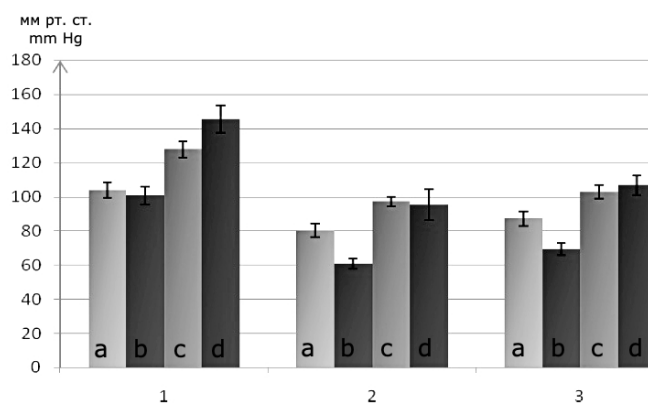


Рис. 2 Показатели систолического (1), диастолического (2) и среднего артериального давления (3) у контрольных и паратиреопривных крыс до и после внутривенного введения адреналина (10^{-5} М). Контрольная группа до (а) и после (с) внутривенного введения адреналина, паратиреопривная группа до (b) и после (d) внутривенного введения адреналина

Что касается эффектов папаверинового расслабления, то они в присутствии верапамила не проявлялись, а при сочетанном применении ПТГ с верапамилом становились более выраженными по сравнению с эффектами, зарегистрированными в условиях действия лишь ПТГ. Известно, что под действием папаверина активность КЛЦМ снижается, что и приводит к расслаблению ГМК сосудов [13]. Под действием ПТГ амплитуда папавериновых расслаблений может увеличиваться в связи с повышением в условиях действия ПТГ уровня цАМФ [10], обуславливающего дополнительное расслабляющее действие. При сочетанном применении ПТГ с верапамилом более выраженное папавериновое расслабление можно рассматривать

как результат блокирования верапамилом L-кальциевых каналов и ПТГ-обусловленного повышения уровня цАМФ.

В острых опытах были изучены также изменения АД и пульса у крыс непрямым методом измерения. Как видно из рисунков, у животных с удаленными ОЩЖ, наблюдалось достоверное снижение исходного систолического и диастолического давлений. Так, систолическое давление в контрольных опытах в среднем составляло $103,9 \pm 4,38$ мм рт. ст, а после паратиреоидэктомии наблюдалось незначительное понижение – $100,76 \pm 4,88$ мм рт. ст. ($p > 0,05$). Диастолическое давление существенно изменилось: если в контроле оно составляло $80,4 \pm 4,2$ мм рт. ст, то после паратиреоидэктомии снизилось до $60,8 \pm 2,79$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). САД тоже понизилось у паратиреопривных животных до $69,3 \pm 3,92$ мм рт. ст. против $87,2 \pm 4,189$ мм рт. ст. в контроле ($p < 0,05$). Согласно полученным нами данным, у животных с удаленными ОЩЖ наблюдалось достоверное увеличение ЧСС по сравнению с интактными животными ($313,16 \pm 3,24$ уд/мин против $357,8 \pm 2,26$ уд/мин, $p < 0,05$). Повышение ЧСС можно считать компенсаторной реакцией в ответ на снижение АД. В ответ на введение адреналина у паратиреопривных крыс отмечаются более существенные сдвиги, то есть более выраженное повышение АД и ЧСС по сравнению с контролем (рис. 2), а значит повышение реактивности сердечно-сосудистой системы.

Хотя эти реакции созвучны ослаблению ССА паратиреопривных крыс, реактивность аорты таких крыс на

добавление в среду адреналина отличается от реактивности ССС паратиреопривных крыс при внутривенном введении им адреналина: в исследованиях *in vitro* она понижена, а в опытах *in vivo* – повышена с достоверным увеличением ЧСС и показателей АД.

Последнее позволяет допустить, что у лиц с ПТГ-зависимым нарушением КФО, а также различным уровнем ПТГ, Са и Р в крови различные эндо- и экзогенные вазоактивные вещества, а также эмоциональные воздействия могут привести к неадекватному повышению ЧСС (рис. 1) и АД (рис. 2) с вытекающими из этого последствиями. Это может быть связано с тем, что в целостном организме в результате воздействия факторов внешней и внутренней среды меняется плотность и чувствительность различных рецепторных образований, модулирующих реакции организма. Подобное предположение подтверждается также предыдущими исследованиями, проведенными на кафедре физиологии ЕГМУ [1, 3], показавшими резкое повышение активности вегетативной нервной системы под воздействием различных факторов.

Полученные нами данные представляют не только теоретический, но и практический интерес. В частности, установленные в наших исследованиях изменения реактивности аорты и системных гемодинамических реакций у паратиреопривных животных и под влиянием ПТГ диктуют необходимость их учета в клинике ССЗ, сопровождающихся ПТГ-зависимыми нарушениями КФО, и выборе соответствующей тактики лечения таких больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сафарян Л.А., Татевосян Т.Г., Григорян В.З. и др. Биоэлектрическая активность корково-подкорковых образований у кроликов с экспериментальным гипопаратиреозом // Журнал Эксперт. и клин. мед., 1980, 20(2), 130-136
2. Худавердян Д.Н., Тер-Маркосян А.С. Нервная ткань – как мишень действия паратиреоидного гормона // Успехи физиологических наук, 1992, 23(1), 92-102
3. Худавердян Д.Н., Тер-Маркосян А.С. Паратгормон: регулятор функциональной активности нейронов // Журнал Биохимия, 2000, 62 (2), 207-212
4. Худавердян Д.Н., Тер-Маркосян А.С., Кишоян К.С. и др. (1990) Влияние паратгормона на транспорт Ca^{2+} в гладкотканых элементах сосудов // Биологический журнал Армении, 43(6), 516-518.
5. Худавердян Д.Н., Тер-Маркосян А.С., Мкртчян О.В. Паратгормон как регулятор функциональной активности сердца // Международный симпозиум «Оптимизация работы сердца и мозга», Тамбов, 2000, 129-131
6. Худавердян Д.Н., Тер-Маркосян А.С., Саргсян А.П. Механизм действия паратгормона на функциональную активность нервных клеток // Нейрохимия, 1989, 8 (2), 210-215
7. Худавердян Д.Н., Чурсина Ю.Я. Паратгормон: эндогенный модулятор функциональной активности сосудов // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова, 1996, N 82 (4), 102-107
8. Amberg G.C., Navedo M.F. Calcium dynamics in vascular smooth muscle. Microcirculation. 2013, 20(4):281-9. doi: 10.1111/micc.12046
9. Blattner R., Classen H.G., Dehnert H., Döring X. et al. Experiments on isolated smooth muscle preparations. //M., 1983, "Mir", p. 158-161
10. Fujii H. Association between Parathyroid Hormone and Cardiovascular Disease. Ther Apher Dial., 2018, 22(3):236-241. doi: 10.1111/1744-9987.12679
11. Garcia-Dorado D., Ruiz-Meana M., Inseste J. et al. Calcium-mediated cell death during myocardial reperfusion. // J. Cardiovascular Research, 2012, V. 94, N 2, p. 168-180
12. Hagström E., Ahlström T., Ärnlov J. et al. Parathyroid hormone and calcium are independently associated with subclinical vascular disease in a community-based cohort. Atherosclerosis. 2015, 238(2):420-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.027
13. Hocking K.M., Putumbaka G., Wise E.S. et al. Papaverine Prevents Vasospasm by Regulation of Myosin Light Chain Phosphorylation and Actin Polymerization in Human Saphenous Vein. PLoS One. 2016 May 2; 11(5):e0154460. doi: 10.1371/journal.pone.0154460
14. Irvine R.J., White J., Chan R. The influence of restraint on blood pressure in the rat. // J. Pharmacol. Toxicol. Methods, 1997 N 38, p. 157-162
15. Landstrom A.P., Dobrev D., Wehrens X.H.T. Calcium Signaling and Cardiac Arrhythmias. Circ. Res., 2017, 120 (12):1969-1993. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.117.310083

16. Pascale A.V., Finelli R., Giannotti R. et al. Vitamin D, parathyroid hormone and cardiovascular risk: the good, the bad and the ugly. J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown), 2018, 19(2):62-66. doi: 10.2459/JCM.0000000000000614
17. Ponikowski P., Anker S.D., AlHabib K.F. et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. ESC Heart Fail., 2014, 4-25. doi: 10.1002/ehf2.12005
18. Seiler S., Cremers B., Rebling N.M. et al. The phosphatonin fibroblast growth factor 23 links calcium-phosphate metabolism with left-ventricular dysfunction and atrial fibrillation. // European Heart Journal, 2011, N 32, p. 2688-2696
19. Sherlin Y.S., Vijayakumar T., Roy S.D.D. et al. Spectral bio-markers, hirshfeld analysis, molecular docking and cytotoxicity of bronchodilator drug 1, 3-dimethylxanthine: A vibrational approach. Materials Today: Proceedings, 2021, 34, 539-545
20. Simonetti G., Mohaupt M. Calcium and blood pressure. // J. Ther. Umsch., 2007 V. 5, p. 249-252
21. Timmis A., Townsend N., Gale C. et al. Cardiovascular Disease Statistics 2017. Eur. Heart J., 2018, 39(7):508-579. doi: 10.1093/eurheartj/ehx628
22. Touyz R.M., Montezano A.C. (2009) Vascular smooth muscle cells sense calcium: a new paradigm in vascular calcification. // J. Cardiovascular Research, V. 81(2), p. 237-239
23. Wang L., Manson J.E., Sesso H.D. Calcium intake and risk of cardiovascular disease: a review of prospective studies and randomized clinical trials. Am. J. Cardiovasc. Drugs, 2012, 12(2):105-16. doi: 10.2165/11595400-000000000-00000

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՊԱՐԱԹԻՐԵՈՒԴ ԴՈՐՄՈՆԻ ԴԵՐԸ ՄՐՏԱՆՈԹԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՄԵԶ

Մինասյան Ա.Վ.

ԵՊԲՀ, ֆիզիոլոգիայի ամբիոն

Բանալի բառեր՝ պարաթիրեոիդ հորմոն, սրտանոթային համակարգ, արտա, կալցիումական անցուղիներ, gCaV2:

Իրականացվել է հարվահանագեղծերի հեռացմամբ պայմանավորված և պարաթիրեոիդ հորմոնի ազդեցությամբ կալցիում-ֆոսֆորային փոխանակության խանգարումներով կենդանիների արտադրի կծկողական հատկությունների և համակարգային հեմոդինամիկական ռեակցիաների ամբողջական համեմատական ուսումնասիրություն, ինչպես նաև ՊԹՀ-ի ազդեցության մեխանիզմների ֆարմակոլոգիական վերլուծություն: Ստուգիչ և հարվահանագեղծված առնետների մեկուսացված արտադրի կծկողական ունակության *in vitro* վերլուծության, ինչպես նաև ՊԹՀ-ի (10^{-10} M), միոցինների թաղանթի L-կալցիումական անցուղիների շրջափակիչ վերապամիլի (10^{-5} M) և ֆոսֆոդիէսթերազի արգելակիչ թեոֆիլինի (10^{-4} M) ազդեցությամբ ուսումնասիրության արդյունքները ցույց են տվել ՊԹՀ-ի և նրանով պայմանավորված խանգարումների կարգավորիչ ազդեցության հնարավորությունը արտադրի՝ ադրենալինով (10^{-5} M)

հարուցված կծկման և պապավերինով (10^{-4} M) հարուցված թուլացման ազդեցությունների վրա: Հետագա *in vivo* հետազոտություններով հնարավորություն է տրվել հաստատելու հարվահանագեղծերի հեռացմամբ պայմանավորված կալցիում-ֆոսֆորային փոխանակության խանգարմամբ առնետների ՍՀՀ-ի մեծացման և զարկերակային ճնշման բոլոր ցուցանիշների նվազման փաստը: Սակայն նշված կենդանիների դեպքում ակնհայտ փոփոխությունը ադրենալինի ֆիզիոլոգիական խտությունների ներարկման դեպքում սրտի և անոթների ադրենոռեակտիվության արտահայտված մեծացումն էր: Տվյալ ֆենոմենի կլինիկական նշանակությունն անժխտելի է, և խորհուրդ է տրվում նման խանգարումներով կլինիկական դրսևորումների, արտահայտված մեծացման և հուզածին, սթրեսածին ազդեցությունների դեպքում հաշվի առնել անոթային լուրջ բարդությունների (կաթվածներ, ինֆարկտ) առաջացման հավանականությունը՝ պայմանավորված հիվանդների ՉԳ-ի պարաթիրեոիդ կախյալ կալցիում-ֆոսֆորային փոխանակության խանգարումներով:

SUMMARY

ROLE OF PARATHYROID HORMONE IN THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF CARDIO-VASCULAR SYSTEM

Minasyan A.V.

YSMU, Department of Physiology

Keywords: parathyroid hormone, cardio-vascular system, aorta, calcium channel, cAMP.

A comprehensive comparative study of the contractile ability of aorta and systemic hemodynamic responses has been performed in animals with impaired calcium-phosphorus metabolism, caused by removing the parathyroid glands and under the influence of parathyroid hormone (PTH). In addition, the analysis of its pharmacological mechanism of action has been performed. The results of aorta contractility *in vitro* studies in control and parathyroidectomized rats as well as under the influence of PTH physiological concentrations (10^{-10} M), L-blocker of Ca-channels of myocyte membrane - verapamil (10^{-5} M) and a phosphodiesterase inhibitor - theophylline (10^{-4} M) demonstrated the possible regulatory impact of PTH and related disorders to reduce the aorta contractility induced by adrenaline (10^{-5} M) and its relaxation caused by papaverine (10^{-4} M). Further, *in*

vivo studies revealed that the increase of heart rate (HR) and the decrease of blood pressure (BP) in rats with impaired calcium-phosphorus metabolism is caused by the parathyroidectomy. Special attention should be paid to the fact that we have observed increased reactivity of aortic myocytes in parathyroidectomized animals in response to the action of adrenaline and papaverine, as well as a sharp increase in adrenoreactivity of heart and blood vessels, thus the increase in HR and BP in response to the usual doses of adrenaline. The clinical significance of this phenomenon is undeniable. The possibility of a sharp increase of BP in patients with PTH-dependent disturbance of calcium-phosphorus metabolism and the potential of development of severe vascular complications (strokes, heart attacks) in the context of emotional and stress influences should be considered in clinically similar conditions.

<https://doi.org/10.56936/18291775-2022.34-13>

UDC: 616.831-005.1:616-009.2

THE ROLE OF DEEP BRAIN STIMULATION IN THE RECOVERY OF STROKE PATIENTS

Matinyan S.V.

YSMU, Department of Biochemistry

Received: 09.09.2022, reviewed: 05.10.2022, accepted: 19.10.2022

Keywords: stroke, deep brain stimulation, pain, dyskinesia.

Stroke is caused by the severe disruption of blood flow to the brain. Stroke symptoms include abrupt numbness, weakness, or paralysis in the face, arm, or leg. They can include disorientation, slurred speech, or difficulty comprehending speech. Pain is one of the most prominent symptoms of stroke, occurring in 19–74% of patients. The post-stroke pain caused by the brain lesion itself is persistent, often treatment-refractory, and the painful sensations can be a major problem, decreasing the affected patient's quality of life [9]. The most common post-stroke deficiency is hemiparesis of the upper contralateral limb. This condition affects the functional independence and satisfaction among 50 to 70% of patients with stroke. Approximately 80% of patients experience acute hemiparesis while 40% experience this condition chronically. Recovery of functional outcomes post-stroke is heterogeneous. About 71% of patients with mild to moderate upper extremity paresis achieved some dexterity after 6 months post-stroke, while the same was true for only 60% of severely affected patients. Only 5% of people who have undergone total paralysis have achieved functional use of their arm [19].

Continuous high-frequency deep brain stimulation (DBS) is a well-established treatment for essential tremor and Parkinson's disease. Current developments tend to widen the therapeutic window of DBS and focus on closed loop deep brain stimulation systems, where stimulation is dynamically controlled by feedback from central and peripheral biomarkers. Moreover, stimulation may be directed by the amplitude or the phase (timing) of the biomarker signal [12]. As stroke survivors often experience significant disability and impaired quality of life related to ongoing maladaptive responses and persistent neurolog-

ic deficits, several brain structures have been stimulated to address these questions.

To address the feasibility and effectiveness of DBS in case of stroke a search and review of available literature was performed. We included the relevant literature and pooled the available knowledge in this field from Medline and EBSCO Host databases describing the use of deep brain stimulation in stroke survivors without combination of other therapies. The animal studies and reviews, narratives were excluded. The therapy modalities used in combination with DBS were excluded.

The identified brain targets

The main targets identified from the DBS after stroke were the posterior limb of the internal capsule (PLIC), sensory thalamus, and periventricular/periaqueductal grey (PVG/PAG) for intractable pain, motor thalamus was targeted for tremor, and globus pallidus internus (GPI) for post-stroke dystonia. To improve post-stroke dyskinesia, DBS of motor thalamus has been performed [1,2].

DBS for post-stroke pain

In terms of reported outcome, VPL/VPM and PLIC DBS produced moderate improvements in pain in most cases, while PVG/PAG stimulation also relieved pain but did so in a smaller proportion of patients. Patients, who received stimulation of both PVG/PAG and somatosensory thalamus, tended to experience improvement slightly more frequently than those receiving stimulation of VPL/VPM alone. Despite these apparently favourable results, DBS's efficacy in treating post-stroke pain should be carefully examined, as the pain often worsens or recurs following the disappearance of insertional effect which influences the analgesia. Indeed, many of these studies did not report on long-term follow-up. More recently, studies have explored management of post-stroke pain by stimulating putative hubs of the affective sphere of pain, namely nucleus accumbens (NAc), anterior limb of the internal capsule (ALIC), and anterior cingulate cortex (ACC) and cingulum (NAc/ALIC: 60-130 Hz, 60-450 μ s, 1-6.9 V; ACC/cingulum: 120-130 Hz, 450 μ s, 4-6.9 V). With the ex-

* ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

S.V. Matinyan

YSMU, Department of Biochemistry

Address: 2 Koryun Street, 0025, Yerevan, Armenia

E-mail: senik.matinyan@gmail.com

Tel.: (+374) 55 22 01 44

ception of one study that targeted both NAc and PVG, these attempts proved largely unsuccessful at improving overall pain scores but conferred some benefit in terms of affective components of pain and comorbid psychiatric symptoms [2].

According to another study, analysis on the effects of spinal cord stimulation (SCS), deep brain stimulation (DBS) of the thalamic nucleus ventralis caudalis (VC) and motor cortex stimulation (MCS) in 45 patients with post-stroke pain was done. Satisfactory pain control was obtained more frequently as the stimulation site was moved to higher levels (7% by SCS, 25% by DBS and 48% by MCS). These findings imply that abnormal processing of nociceptive information develops at the level of deafferentation and spreads to higher levels to a varying extent. This may be one of the reasons why satisfactory pain control was obtained more frequently as the stimulation site was moved to higher levels [9, 11].

The accumulated evidence fails to show pooled beneficial effects for post-stroke pain alleviation using DBS.

DBS in post-stroke tremors

Most patients had suffered thalamic, brainstem, or cerebellar lesions and exhibited the following types of tremors: pure action tremor (either intention tremor, postural tremor, or both), pure resting tremor or Holmes tremor (combined action and resting tremor) [13]. Action and intention tremor has been closely linked to dysfunction within the cerebello-thalamo-cortical and dentato-rubro-thalamic networks. Although, DBS's efficacy in treating intention tremor may be dependent on the proximity of active contacts to these tracts, future studies should be conducted to reveal the alleviating role of DBS in case of stroke induced tremor.

DBS in dystonia and motor deficits

The post-stroke dystonia is thought to result from maladaptive reorganization of the motor network, possibly involving mechanisms such as trans-synaptic neuronal degeneration, inflammatory changes, and aberrant neuroplasticity. It is classically arising from lesions along the cortico-striato-pallido-thalamo-cortical or cerebello-thalamo-cortical pathway, often presenting months or years post-ictus. Our search established GPi as the most frequent DBS target in post-stroke dystonia. Stimulation parameters generally fell within the ranges of 130-185 Hz, 60-210 μ s, and 2-4 V [1,2]. Indeed, it has been suggested that combined GPi and VIM DBS may better modulate both the cortico-striato-pallido-thalamo-cortical and

cerebello-thalamo-cortical pathways. Studies suggest DBS may confer improvements in motor impairment following stroke in certain clinical circumstances. PLIC was the target most frequently associated with reported improvements in post-stroke spastic paresis. Up to 70% of patients who underwent insertion of DBS electrodes either into PLIC itself or into structures just proximal to or continuous with it, reportedly experienced at least some motor benefit from stimulation [2]. Another case series described successful stimulation of VOp thalamus just adjacent to PLIC. However, it is likely that the electrode was again positioned just adjacent to PLIC given the procedural details elaborated on in their earlier case series. The mechanism is likely that recruitment of descending motor fibres within PLIC is key to DBS's effect. Activated motor fibres may act at the level of the spinal cord to reduce spasticity by modulating and inhibiting the segmental stretch reflex (H-reflex) in a manner akin to baclofen. Alternatively, DBS might serve to antidromically stimulate corticospinal fibres, potentially providing sufficient input to reactivate or retune dysfunctioning motor programs and help promote plastic recovery. This is concordant with evidence that STN DBS may exert influence on higher motor areas in part via antidromic corticospinal action. Finally, DBS PLIC may act on nearby thalamic neurons, influencing thalamic reticular cells and/or modulating neuronal activity of thalamic relay cells to alter motor circuitry through thalamocortical signalling [7].

DBS for post-stroke dyskinesia

Post-stroke dyskinesias typically include chorea, ballism, athetosis, or a combination thereof, and are typically the first movement disorder to manifest following injury. Most reviewed case studies reported marked improvement of dyskinetic symptoms following DBS in at least 13 patients, this improvement was noted as being maintained over a year. The most frequently targeted area was the motor nucleus of the thalamus (specifically VIM/VO), for which a broad range of stimulation parameters have been applied (25-185 Hz, 120-500 μ s, 1-8 V) [6,15,20]. DBS targeting the dentato-thalamo-cortical (DTC) pathway at its origin in the lateral cerebellar nucleus (LCN) has been shown to enhance motor recovery in a rodent model of cortical ischemia. LCN DBS also yielded frequency-specific changes in motor cortex excitability in the normal brain, indexed by motor evoked potential (MEP) amplitude [14]. Activation of the DTC pathway increases cortical excitability in both naïve and post-stroke animals. These effects may underlie, at least partially,

functional reorganization and therapeutic benefits associated with chronic LCN DBS in post-stroke animals [14]. DBS of the thalamic nuclei ventralis oralis posterior et intermedius proved to be useful in more than 70% of patients with post-stroke involuntary movements (hemiballismus, hemichoreo-athetosis, distal resting and/or action tremor, and proximal postural tremor). The effect of DBS of the thalamic nucleus ventralis caudalis or internal capsule on post-stroke pain was seen to be ineffective. The reversibility of DBS makes them an important option for the control of post-stroke movement disorders and post-stroke pain [10]. By stimulating deep nuclei or white matter tracts, DBS is able to influence large cortical networks via stimulation of intrinsic pathways. A case study showing the efficacy of bilateral globus pallidus internus (GPi) DBS for medically refractory idiopathic generalized dystonia has been demonstrated repeatedly. More variable outcomes have been reported in the treatment of secondary dystonia with GPi DBS. Following unsuccessful medical management for many years and an axial involvement of the dystonia, the patient underwent bilateral GPi DBS with dual microelectrode mapping of cell firing and evoked field potentials (fEP). On the intact side it was found regular firing of pallidal neurons and normal fEP indicative of functioning striatopallidal pathways. The affected side was found to include a higher frequency of bursting pallidal neurons. fEP could not be evoked on the affected side, suggesting their origin to be striatal GABAergic afferents. It was concluded from the study that the patient had marked benefit from bilateral GPi DBS, which suggests that the therapeutic effects of DBS were mediated by the intact pathways in this case of hemidystonia [3, 8].

Discussion

Emerging sources create a solid background for DBS as a modality in chronic phase of stroke. DBS might influence motor cortex plasticity, its efficacy might also be expected to depend on relatively intact motor circuitry. Conversely, DBS may in fact be particularly suited for patients with diffuse motor cortex damage. By stimulating discrete deep nuclei or white matter tracts, DBS could bypass damaged cortical regions and promote reorganization via sparse endogenous pathways. This indirect means of stimulation would enable consistent application of current to the perilesional cortices regardless of lesion heterogeneity. Consequently, DBS may prove especially useful for treating patients with large, distributed cortical lesions. Furthermore, posterior limb of the internal cap-

sule DBS may improve paresis in certain circumstances. More work is needed to clarify DBS's impact on post-stroke paresis and maladaptive responses [2]. In addition, DBS could likely reduce spasticity even in stroke patients with severely compromised motor cortex, since this is probably underpinned by activation of descending CST and modulation of spinal circuitry. However, as DBS is an invasive surgical procedure, prospective patients must be clinically stable and medically fit to be eligible. Time must also be allotted for surgical assessment and planning, as well as preoperative care. In practice, this would prevent most patients from undergoing DBS in the immediate aftermath of their injury, even if this were desirable. The vulnerable nature of the post-stroke brain may further complicate matters. There exist a handful of reports of peri-electrode oedema and consequent increases in intracranial pressure (ICP) following DBS surgery; while this complication is often asymptomatic, it may present a heightened risk for stroke patients, whose ICP may be already elevated secondary to pre-existing oedema. Brain oedema is a predictor of poor clinical outcome after stroke and the development of additional oedema in the acute/subacute post-ictal period following invasive neurosurgery could prompt clinical deterioration. It would therefore seem prudent to wait until these phenomena are resolved before considering DBS surgery in stroke patients.

New modalities such as hydro-kinesitherapy, transcranial stimulation and physical rehabilitation are being used to improve post-stroke outcomes [16]. Largely prefaced in research using DBS and increasing attempts to map cognitive faculties to regions of the brain, the advent of non-invasive brain stimulation has led to numerous studies exploring the role of neurostimulation in modulating memory [4, 17].

The rising prevalence of neurological disorders such as stroke, multiple sclerosis, cerebral palsy, or brain injuries has led to a market for devices (neurorobotics, brain-computer interfaces, wearable devices, and non-invasive stimulators) for motor neurorehabilitation valued at USD 915.1 million in 2015. Robotic-assisted therapies are increasingly becoming available for stroke rehabilitation [5, 18]. The ability to provide high-dosage and high-intensity interventions is a significant advantage of robotic-assisted devices. A lack of devices targeting hand rehabilitation exists as most current devices target elbow and shoulder movements, and novel therapeutic options are urgently needed to augment current approaches.

Conclusion

In conclusion, the lack of randomized controlled trials, heterogeneity among existing studies and reporting

differences raise the importance of standardized approaches to reveal the effects of DBS in chronic phase of stroke.

REFERENCES

1. Baker C., Worrall L., Rose M., Hudson K., Ryan B., O'Byrne L. A systematic review of rehabilitation interventions to prevent and treat depression in post-stroke aphasia. *Disabil Rehabil* 2018;40:1870–1892. doi:10.1080/09638288.2017.1315181
2. Elias G.J.B., Namasivayam A.A., Lozano A.M. Deep brain stimulation for stroke: Current uses and future directions. *Brain Stimul.*, 2018;11:3–28 doi:10.1016/j.BRS.2017.10.005
3. Fuller J., Prescott I.A., Moro E., Toda H., Lozano A., Hutchison W.D. Pallidal deep brain stimulation for a case of hemidystonia secondary to a striatal stroke. *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, 2013;91:190–197. doi:10.1159/000345113
4. Goldthorpe R.A., Rapley J.M., Violante I.R. A Systematic Review of Non-invasive Brain Stimulation Applications to Memory in Healthy Aging. *Front. Neurol.*, 2020;11:1247
5. Gutiérrez-Martínez J., Toledo-Peral C., Mercado-Gutiérrez J., Vera-Hernández A., Leija-Salas L. Neuroprosthesis devices based on micro- And nanosensors: A systematic review. *J. Sensors* 2020;2020
6. Halfpenny R., Stewart A., Kelly P., Conway E., Smith C. Dysphagia rehabilitation following acquired brain injury, including cerebral palsy, across the lifespan: a scoping review protocol. *Syst. Rev.* 2021;10. doi:10.1186/S13643-021-01861-9
7. Jackson S.M., Neibling B.A., Barker R.N. Stroke survivors' perspectives on recovering in rural and remote Australia: A systematic mixed studies review. *Aust. Occup. Ther. J.*, 2022;69:214–230. doi:10.1111/1440-1630.12779
8. Katayama Y., Fukaya C., Yamamoto T. Control of poststroke involuntary and voluntary movement disorders with deep brain or epidural cortical stimulation. *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, 1997;69:73–79. doi:10.1159/000099855
9. Katayama Y., Yamamoto T., Kobayashi K., Kasai M., Oshima H., Fukaya C. Motor cortex stimulation for post-stroke pain: comparison of spinal cord and thalamic stimulation. *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, 2001;77:183–186. doi:10.1159/000064618
10. Katayama Y., Yanamoto T., Kobayashi K., Oshima H., Fukaya C. Deep brain and motor cortex stimulation for post-stroke movement disorders and post-stroke pain. *Acta Neurochir. Suppl.*, 2003;87:121–123. doi:10.1007/978-3-7091-6081-7_25
11. Kim J.S. Post-stroke pain. *Expert Rev. Neurother.*, 2009;9:711–721 doi:10.1586/ERN.09.19
12. Meidahl A.C., Tinkhauser G., Herz D.M., Cagnan H., Debarros J., Brown P. Adaptive Deep Brain Stimulation for Movement Disorders: The Long Road to Clinical Therapy. *Mov. Disord.*, 2017;32:810–819. doi:10.1002/MDS.27022
13. Mendonça M.D., Meira B., Fernandes M., Barbosa R., Bugalho P. Deep brain stimulation for lesion-related tremors: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.*, 2018;47:8–14. doi:10.1016/j.PARKRELDIS.2017.12.014.
14. Park H.J., Furmaga H., Cooperrider J., Gale J.T., Baker K.B., Machado A.G. Modulation of Cortical Motor Evoked Potential After Stroke During Electrical Stimulation of the Lateral Cerebellar Nucleus. *Brain Stimul.*, 2015;8:1043–1048. doi:10.1016/j.BRS.2015.06.020.
15. Parola V., Neves H., Duque F.M., Bernardes R.A., Cardoso R., Mendes C.A., Sousa L.B., Santos-Costa P., Malça C., Durães R., Parreira P., Apóstolo J., Cruz A. Rehabilitation Programs for Bedridden Patients with Prolonged Immobility: A Scoping Review Protocol. *Int. J. Environ Res. Public Heal*, 2021, V 18, P. 12033 2021;18:12033. doi:10.3390/IJERPH182212033
16. Pereira E.A.C., Aziz T.Z. Neuropathic pain and deep brain stimulation. *Neurotherapeutics* 2014;11:496–507. doi:10.1007/S13311-014-0278-X
17. Sidhom E., Omar M.H. The Nomenclature of Electroconvulsive Therapy. *J ECT* 2021;37:128–132. doi:10.1097/YCT.0000000000000735.
18. Slow E.J., Hamani C., Lozano A.M., Poon Y.Y., Moro E. Deep brain stimulation for treatment of dystonia secondary to stroke or trauma. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2015;86:1046–1048. doi:10.1136/JNPP-2014-308943
19. Turolla A., Daud Albasini O.A., Oboe R., Agostini M., Tonin P., Paolucci S., Sandrini G., Venneri A., Piron L. Haptic-based neurorehabilitation in poststroke patients: A feasibility prospective multicentre trial for robotics hand rehabilitation. *Comput. Math. Methods Med.*, 2013;2013.
20. Yang N.Y.H., Fong K.N.K., Li-Tsang C.W.P., Zhou D. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with sensory cueing on unilateral neglect in subacute patients with right hemispheric stroke: a randomized controlled study. *Clin. Rehabil.*, 2017;31:1154–1163. doi:10.1177/0269215516679712

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՈՒՂԵՂԻ ԽՈՐ ԽԹԱՆՄԱՆ ԴԵՐԸ ԿԱԹՎԱԾԻՑ ՀԵՏՈ ՎԵՐԱԿԱՆԳՄԱՆ ԳՈՐԾԸՆԹԱՑՈՒՄ

Մատինյան Ս.Վ.

ԵՊԲՀ, կենսաբիոլոգիայի ամբիոն

Բանալի բառեր՝ կաթված, ուղեղի խոր խթանում, ցավ, դիսկինեզիա:

Կաթվածն առաջանում է ուղեղային արյան շրջանառության խիստ խանգարման պատճառով: Կաթվածի հետևանքով առաջացած ախտանիշները հաճախ կայուն են և չեն ենթարկվում բուժման ժամանակակից սխեմաներին: Աշխատանքի ընթացքում վերլուծվել է ուղեղի խոր խթանման դերը՝ որպես կաթվածի քրոնիկական փուլում ախտանիշները մեղմացնող գործոն: Վերլուծվել են նաև միևնույն հիմա առկա թիրախները և կատարվել է համեմատական վերլուծություն ուղեղի տարբեր հատվածների թիրախավորման տե-

սակետից: Ցույց է տվել, որ ուղեղի խոր խթանման սխեմաներն օգտակար են եղել կաթվածի հետևանքով առաջացած դիսկինեզիայի, ցավի, շարժողական խանգարումների և հետկաթվածային տրեմորի համալուծման գործընթացում: Այնուամենայնիվ, իրականացված աշխատանքների հետերոգենությունը և երկարատև հսկում չիրականացնելը նվազեցնում են առկա տվյալների հավաստիությունը: Կլինիկական հետազոտություններ իրականացնելու համար անհրաժեշտ է մշակել միասնական մոտեցումներ:

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ГЛУБОКОЙ СТИМУЛЯЦИИ МОЗГА В РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА

Матинян С.В.

ЕГМУ, кафедра биохимии

Ключевые слова: инсульт, глубокая стимуляция мозга, боль, дискинезия.

Инсульт вызывается тяжелым нарушением мозгового кровообращения. Симптомы, возникающие в результате инсульта, часто носят стойкий характер и не реагируют на современные схемы лечения. В ходе работы была проанализирована роль глубокой стимуляции мозга как фактора облегчения симптомов в хронической фазе инсульта. Также были проанализированы существующие мишени и про-

веден сравнительный анализ с точки зрения нацеливания на разные участки мозга. Показано, что варианты глубокой стимуляции мозга были полезны при лечении дискинезии, вызванной инсультом, боли, двигательных расстройств и постинсультного тремора. Однако неоднородность проводимых исследований и отсутствие длительного наблюдения снижают достоверность имеющихся данных, и дальнейшие клинические испытания требуют разработки единого подхода.

QT INTERVAL DURATION AND VENTRICULAR ARRHYTHMIAS IN YOUNG MALE PATIENTS WITH PRIMARY MITRAL VALVE PROLAPSE DISEASE

Shamyan S., Avetisyan C., Khodaverdyan H., Sisakyan H.S.

YSMU, Department of General and Invasive Cardiology, University Hospital No. 1

Received: 28.06.2022, reviewed: 26.09.2022, accepted: 19.10.2022

Keywords: mitral valve prolapse, QT interval, QTc, premature ventricular ectopics, young male patients.

Mitral valve prolapse (MVP) is the most common primary valvular abnormality that may be found in a population of young adults. In some individuals MVP is silent or it may be manifested with non-specific symptoms such as palpitations, dizziness, chest pain, and abnormal electrocardiogram (ECG) repolarization with or without ventricular arrhythmias [14]. MVP affects 2-3% of the general population and results from different pathological processes ranging from isolated prolapse to myxomatous, or Barlow's disease of the mitral valve that leads to the abnormal bulging of the valvular leaflets [1, 8, 11]. This bulging for example in the presence of degenerative processes results from annular dilation and excess leaflet tissue that can cause protrusion of a leaflet portion or an entire leaflet into the left atrium [12]. Such myxomatous degeneration is the most common cause of MVP in developed countries, while in developing countries it is rheumatic heart disease. Other etiologies leading to MVP include Marfan syndrome, acute ischemia, endocarditis [8]. The main complications are related to the progression of mitral regurgitation, endocarditis, sudden death, and stroke [1]. As for genetic associations, familial and sporadic cases of MVP were described [7].

However, as suggested by Althunayyan et al., there are some dilemmas in the management of MVP. Since factors affecting the progress of mitral regurgitation are unclear, there aren't any therapeutic targets to prevent progression. Evidence-based methods to decrease the risk of MVP complications, such as sudden death, stroke, and endocarditis have not been identified. In patients presenting with symptoms of severe mitral regurgitation,

valve surgery is recommended. In asymptomatic patients, risk stratification and monitoring of markers of left ventricular dysfunction, atrial fibrillation, pulmonary hypertension, and valve reparability are required to correctly identify the time of intervention [1]. Therefore, there is an increasing awareness of the association between MVP and sudden cardiac death. The electrocardiographic risk factors associated with an increased risk of sudden cardiac death in MVP include ventricular ectopics and T-wave inversion in inferior leads [15].

Hence, the present study aimed to assess the prevalence and association of MVP with long QTc interval and/or ventricular arrhythmias, such as ventricular ectopics, in a population of young male patients.

Methods

The medical histories of young male candidates aged 18-28, were investigated. Data on ECG and echocardiography were collected and analyzed. We randomly chose male candidates' medical histories covering the period from 2010 to 2021. Among those 100 control groups, 70 were diagnosed with MVP, according to the inclusion criteria. The inclusion criteria for the group of patients with MVP was as follows: being a male candidate, being in the age group of 18-28, and being diagnosed with grade I or II MVP, recorded in the medical history of the patient. Those criteria for the control group included an absolute absence of diagnosis of MVP and an asymptomatic condition reported by the candidate during the physical examination. Exclusion criteria for both groups was the presence of any congenital heart problems; smoking was not considered as an exclusion factor.

For this study, several imaging and electrocardiography findings were considered to be important to make a meaningful comparison between the two groups investigated. ECG was recorded in all subjects Schiller AT 102 electrocardiographic machine which records 3 derivatives simultaneously of paper speed 25 mm/s with calibration of 0.5 mV/cm. QT interval was measured as the time from

* ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

S. Shamyan

YSMU, Department of General and Invasive Cardiology

Address: 2 Koryun Street, 0025, Yerevan, Armenia

E-mail: sam.shamyan@gmail.com, sama.ali@meduni.am

Tel.: (+374) 93 03 91 29

Table 1.
Patients' baseline characteristics table in MVP and control groups

Variables	MVP group (n=70)	Control group (n=100)
Mean age (years)	19.82±2.81	20.15±2.96
Mean heart rate (bpm)	92.61±22.15	86.48±19.67
Smoker (n, %)	20 (28.5)	29 (29)
Inverted T-waves (n, %)	7 (1)	0 (0)
Palpitation (n, %)	20 (28.5)	25 (25)
Syncope (n, %)	3 (4)	5 (5)
Dizziness (n, %)	11 (15)	10 (10)
Dyspnea (n, %)	5 (7)	7 (7)

Table 2.
Mean and mode of QTc interval in MVP and control group

Variables	MVP group (n=70)	Control group (n=100)
Mean	396.47±32.40	399.56 ±35.05
Mode	403	376

the beginning of the QRS to the end of the T-wave in milliseconds. If the T was biphasic, the second peak was used. QT prolongation was considered as > 440 msec. QTc for heart rate was calculated using Bazette's correction formula ($QT/\sqrt{RR}$).

Ambulatory ECG recording. The 24-hour ambulatory ECG was performed by a Holter system (Schiller, Switzerland) recording the daily activities of all participants. Premature ventricular contractions (PVC) were evaluated by Lown and Wolf criteria.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using IBM_26.0.0 SPSS statistical package. Continuous variables were expressed by mean, standard deviation (SD), and categorical data as numbers and percentages. Data are reported as mean ± 1 SD. Unpaired Student's t-test was used to compare both groups, and p-values ≤0.05 were regarded as significant.

Results

Patients' baseline characteristics in MVP and control groups were recorded, including variables such as mean age, mean heart rate, smoking status, etc. which showed both groups are similar in baseline characteristics and

therefore comparable (Table 1). The mean value of the QTc interval was 399.56±35.05 ms for control group individuals, whereas this number changed to 396.47±32.40 ms for individuals with MVP. The values for the QTc interval ranged from 341-509 ms for the control population, 294-508 ms for those with MVP. For the control group, the mode was calculated to be 376ms, in the population with MVP population, 403 ms. The two-tailed P value of controls and MVP groups calculated by unpaired t-Test, equals 0.56 ($t(169) = 0.5833$, $p = 0.56$, $\alpha = 0.05$, standard error of difference = 5.297) (Table 2).

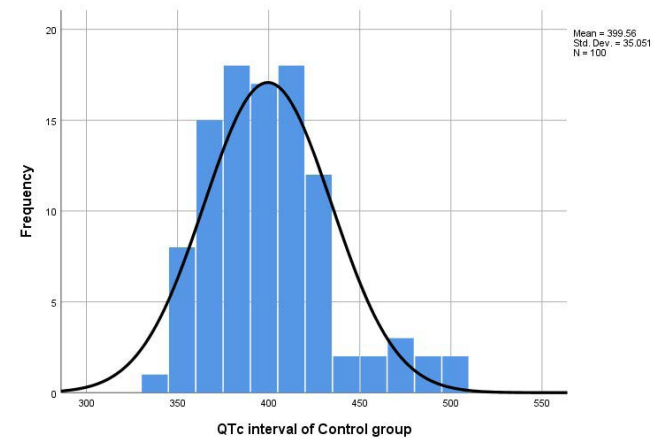


Fig. 1. *Histogram of QTc interval distribution in the control group*

Table 3.
Frequency of ventricular arrhythmias in MVP and control group

Ventricular Arrhythmias	MVP group (n=70)	Control group (n=100)
Shortened PQ interval (n, %)	2 (2.9%)	2 (2%)
Ventricular extrasystole (n, %)	6 (8.6%)	9 (9%)
Paroxysmal ventricular tachycardia (n, %)	1 (1.4%)	0 (0%)
Wolff-Parkinson-White syndrome (n, %)	7 (10%)	7 (7%)

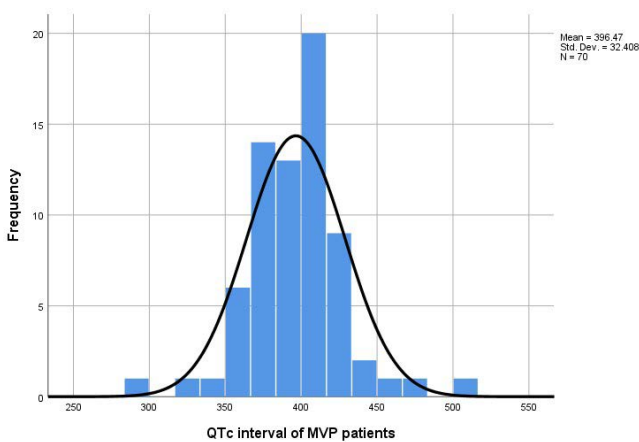


Fig. 2. Histogram of QTc interval distribution in MVP patients

The distribution of QTc interval may be seen in Histograms of QTc interval distribution in the control group and MVP group (Fig. 1, 2).

A *t* test failed to reveal a statistically reliable difference between the mean of QTc intervals that the controls had (399.56 ± 35.051) and in patients with MVP (396.47 ± 32.40) ($t(169) = 0.5833$, $p = 0.56$, $\alpha = 0.05$, standard error of difference = 5.297)

In the control group, the frequency of premature ventricular ectopics (PVC) was 9%; Wolff-Parkinson-White syndrome was seen in 7% of the individuals; no paroxysmal ventricular tachycardia was recorded, and a 2% shortened PQ interval was observed. Analysis in the MVP group revealed premature ventricular ectopics (PVC) in 8.6% of patients; Wolff-Parkinson-White syndrome in 10% of the patients; 1.4% paroxysmal ventricular tachycardia was recorded among them, and the frequency of shortened PQ interval was 2.9% (Table 3).

Discussion

Given the controversial nature of data on the topic of association of MVP with QTc interval and ventricular arrhythmias, we decided to investigate this relationship among young male patients.

The association of MVP as a benign condition, with

Ventricular arrhythmias (VAs), has been studied for many years. According to Dejgaard et al., factors such as younger age, previous syncope, more PVCs, PM fibrosis, and larger longitudinal MAD distance in the posterolateral wall assessed by cardiac magnetic resonance (CMR) have a higher risk of developing VAs [6]. Bekheit et al., during their investigation on Idiopathic MVP, have pointed out several mechanisms for the development of such arrhythmias, among which were: pre-excitation syndromes, bradycardias, and mitral valve or left ventricular abnormalities seen in MVP patients. It was hypothesized that the abnormal mitral leaflet motion is seen in MVP which acts as a mechanical stimulus for the generation of ectopic beats. But this does not explain the intermittent nature of these arrhythmias. Moreover, as MVP associated arrhythmias are often associated with QT interval, and are the result of repolarization abnormalities; such observations were confirmed by the evidence of QT prolongation, high incidence of ST-T-U changes on the repeated ECG of MVP patients, collected by Bekheit et al. It is explained in their work that incidence of QT prolongation in patients with MVP is reportedly varied; ranging from as low as 0.6% to as high as 64% [2]. Weissler-Snir and coworkers also in their retrospective study among 239 patients with long QT, and negative genetic testing, found bileaflet MVP to be the most common structural pathology, detected in 8.9% of patients [18]. İmamoğlu et al. describe QT dispersion as “the difference between the longest and shortest QT periods in electrocardiogram (ECG) derivations.” Hence, it is thought that QT dispersion emphasizes the regional character of differences in ventricular repolarization [9]. The importance of this difference is highlighted in studies performed on adults, which showed that increased QT dispersion in patients with MVP is associated with ventricular arrhythmias, however, the same may not be stated about QT length as it is not associated with ventricular arrhythmias directly [16]. More studies confirm the same findings of QT dispersion. Kulan et al demonstrated that QT dispersion increased in MVP patients compared to the control group and there

was a correlation between the increase in QT dispersion and complex ventricular arrhythmias. Their findings did not show the same changes in QTc of the patient group compared to the healthy controls [10]. The results of Çetinkaya and colleagues studying 37 children with primary MVP and 26 healthy children, was similar to Kulan et al. in that an increase in QT dispersion was seen in the children with MVP compared to the healthy children while no significant difference was detected in terms of QTc [3]. This is in contrast to the results of Ülgen et al. investigating QTc in 58 adult patients with primary MVP versus 60 healthy individuals, which showed that QTc was increased in the patient group [17]. Cowan and colleagues explain the clinical importance of QTc prolongation being present in MVP patients, as a relation being present between this repolarization abnormality and sudden death in patients with MVP. Their study too, however, revealed that QTc prolongation is not a common finding in patients with idiopathic MVP [5]. Lastly, the Framingham study revealed no evidence of QT prolongation in association with MVP [13].

Zouridakis and colleagues in their study investigated the reason for this QT dispersion in MVP patients and found that QT and JT dispersions are associated with the echocardiographic degree of MVP and mitral leaflet thickness [19]. On the other hand, in their work, Muthukumar et al. list some of the other high-risk markers of MVP, detected on ECG, as inverted or biphasic T waves, QT dispersion, QT prolongation, and premature ventricular contractions originating from the left ventricular outflow tract and papillary muscles. They mention that the ECG abnormalities are thought to provide a favorable condition for the emergence of torsade de pointe, a variant form of ventricular tachycardia which may be one of the mechanisms of sudden death. However, the recent data point out the presence of autonomic dysfunction in se-

vere MVP, with an increased level of circulating catecholamines [15]. However, in this context, our study showed no relation between primary MVP and prolongation of QTc interval on ECG; and no association among VAs and MVP was detected in our population.

The controversy in the results between different studies regarding relations between MVP and QT prolongation or Ventricular arrhythmias is explained by Chambers in their work, as being caused by methodologic differences, for example in patient selection, the use of historical control populations, or the use of the rate-correction formula derived from Bazette, which has numerous shortcomings [4].

The primary limitation in our retrospective study is the lack of a female population. Moreover, there was an age limit of 18-28 for selection of young candidates for our study, which leaved out younger and more elderly patients.

Conclusion

Our study showed that there was no relationship between MVP prolonged QT interval. Moreover, despite several previous studies demonstrating the high probability of electrophysiological abnormalities in MVP, our study demonstrated no relation between MVP and prevalence of ventricular arrhythmias, such as Shortened PQ interval, Ventricular extrasystole, Paroxysmal ventricular tachycardia, Wolff-Parkinson-White syndrome in young male patients.

Based on our results, we concluded that there is no relationship between MVP with prolonged QT interval and ventricular arrhythmias in young male candidates. There was also no increase in ectopic ventricular activity observed with worsening of MVP.

REFERENCES

1. Althunayyan A., Petersen S.E. et al. Mitral valve prolapse. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2019;17(1):43-51. <https://doi.org/10.1080/14779072.2019.1553619>
2. Bekheit S.G., Ali A.A., Deglin S.M. et al. Analysis of QT Interval in Patients with Idiopathic Mitral Valve Prolapse. *Chest*, 1982, 81(5), 620-625 <https://doi.org/10.1378/chest.81.5.620>
3. Çetinkaya M, Semizel E, Bostan O, Cil E. Risk of vasovagal syncope and cardiac arrhythmias in children with mitral valve prolapse. *Acta Cardiol.* 2008; 63:395-8.
4. Chambers J.B., Ward D.E. The QT and QS2 intervals in patients with mitral leaflet prolapse, *American Heart Journal*, 1987, 114(2):355-361, ISSN 0002-8703, [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(87\)90503-5](https://doi.org/10.1016/0002-8703(87)90503-5)
5. Cowan M.D., Fye W.B. Prevalence of QTc prolongation in women with mitral valve prolapse. *Am.J. Cardiol.*, 1989;63(1):133-134. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(89\)91100-4](https://doi.org/10.1016/0002-9149(89)91100-4)
6. Dejgaard L.A., Skjølsvik E.T., Lie Ø.H. et al. The Mitral Annulus Disjunction Arrhythmic Syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018;72(14):1600-1609. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.070>
7. Delling FN, Vasan RS. Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse: new insights into disease progression, genetics, and molecular basis. *Circulation.* 2014;129(21):2158-2170. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006702>
8. Guy TS, Hill AC. Mitral valve prolapse. *Annu Rev Med.* 2012; 63:277-292. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-022811-091602>
9. İmamoğlu E.Y., Eroğlu A.G. QT dispersion and ventricular arrhythmias in children with primary mitral valve prolapse. *Turk Pediatri Ars.* 2016;51(3):135-141. Published 2016 Sep 1. <https://doi.org/10.5152/TurkPediatriArs.2016.4094>
10. Kulan K., Komsuoğlu B., Tuncer C. et al. Significance of QT dispersion on ven-

- tricular arrhythmias in mitral valve prolapse. *Int. J. Cardiol.*, 1996; 54:251-7. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-5273\(96\)02609-5](https://dx.doi.org/10.1016/0167-5273(96)02609-5)
11. Le Tourneau T., Mérot J., Rimbert A. et al. Genetics of syndromic and non-syndromic mitral valve prolapse. *Heart*. 2018;104(12):978-984. doi:10.1136/heartjnl-2017-312420
 12. Levine RA, Hagège AA, Judge DP, et al. Mitral valve disease—morphology and mechanisms. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(12):689-710. <https://doi.org/10.1038/nr-cardio.2015.161>
 13. Levy D. Savage D. Prevalence and clinical features of mitral valve prolapse. *Am Heart J.* 1987; 113: 1281-1289
 14. Markiewicz-Loskot G., Łoskot M., Moric-Janiszewska E. et al. Electrocardiographic abnormalities in young athletes with mitral valve prolapse. *Clin. Cardiol.*, 2009;32(8):E36E39. <https://doi.org/10.1002/clc.20398>
 15. Muthukumar L., Jahangir A., Jan M.F. et al. Association Between Malignant Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death: A Review. *JAMA Cardiol.*, 2020;5(9):1053-1061. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1412>
 16. Postema P.G., Wilde A.A. The measurement of the QT interval. *Curr Cardiol Rev.* 2014;10(3):287-294. <https://doi.org/10.2174/1573403x10666140514103612>
 17. Ülgen MS, Biyik I, Karadede A, Temamogullari AV, Alan S, Toprak N. Relation between QT dispersion and ventricular arrhythmias in uncomplicated isolated mitral valve prolapse. *Jpn Circ J.* 1999; 63:929-33. <http://dx.doi.org/10.1253/jcj.63.929>
 18. Weissler-Snir A., Gollob M.H., Chauhan V. et al. Evaluation of Prolonged QT Interval: Structural Heart Disease Mimicking Long QT Syndrome. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2017;40(4):417-424. <https://doi.org/10.1111/pace.13040>
 19. Zouridakis E.G., Parthenakis F.I., Kochiadakis G.E. et al. QT dispersion in patients with mitral valve prolapse is related to the echocardiographic degree of the prolapse and mitral leaflet thickness. *Europace*, 2001;3(4):292-298. <https://doi.org/10.1053/eupc.2001.0186>

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

QT ԻՆՏԵՐՎԱԼԻ ՏԵԿՆՈԴՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ՓՈՐՈՔԱՅԻՆ ԱՌԻԹՄԻԱՆԵՐԸ ԱՌԱՋՆԱՅԻՆ ՄԻՏՐԱԼ ՊՐՈԼԱՊԱՍԵՆ ԶԻՎԱՆԴ ԵՐԻՏԱՍԱՐԴՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ

Շամյար Ս., Ավետիսյան Բ., Խոդավերդյան Յ., Սիսակյան Յ.Ս.

ԵՊԲՀ, Ընդհանուր և ինվազիվ սրտաբանության կլինիկա, Համալսարանական թիվ 1 հիվանդանոց

Բանալի բառեր՝ միտրալ փականի պրոլապս (ՄՓՊ), QT ինտերվալ, QTc, վաղաժամ փորոքային Էկտոպիաներ, երիտասարդներ:

Միտրալ փականի պրոլապս (ՄՓՊ) առաջնային փականային ամենատարածված անոմալիան է երիտասարդների շրջանում: ՄՓՊ-ն կարող է ընթանալ անախտանիշ կամ դրսևորվել ոչ սպեցիֆիկ ախտանիշներով, ինչպիսիք են սրտխփոցը, գլխապտույտը, ցավը կրծքավանդակում: Բնորոշվում է էլեկտրասրտագրի հնարավոր փոփոխություններով՝ ոչ նորմալ ռեպոլյարիզացիայով, ինչպես նաև հնարավոր են փորոքային առիթմիաներ:

Հետազոտության նպատակն է գնահատել ԷՍԳ անոմալությունները, QT ինտերվալի երկարացումը և փորոքային առիթմիաները ՄՓՊ-ով արական սեռի երիտասարդների շրջանում:

Ռետրոսպեկտիվ հետազոտվել են 18-28 տարեկան 170 արական սեռի երիտասարդների ԷՍԳ-ն, Էխոսրտագրության և 24-ժամյա Հոլտեր-հետազոտության տվյալները: 70 երիտասարդներ ՄՓՊ ախտորոշմամբ և 100 առողջ անհատներ (ստուգիչ խումբ) ընտրվել են 2010-2021թթ. հաշվառված 2067 արական սեռի ներկայացուցիչների հիվանդության պատմագրերից՝ հաշվի առնելով ներառման չափանիշները: Միջին թվաբանականը, մեդիանան և QTc ինտերվալների մոդուլը հաշվարկվել են և համեմատվել երկու խմբերում: Իրականացվել է այնպիսի առիթմիաների տարածվածության գնահատումը, ինչպիսիք են կարճ PQ ինտերվալը, փորոք-

քային էքստրասիստոլաները, պարոքսիզմալ փորոքային տախիկարդիան, Վոլֆ-Պարկինսոն-Վայթի համախտանիշը: P գործակիցը ստուգիչ և ՄՓՊ խմբում հաշվարկվել է t-թեստի միջոցով:

Ստուգիչ խմբում միջին QTc ինտերվալը 399,56մվ±35,051 էր, մինչդեռ այս ցուցանիշը ՄՓՊ խմբում ընդգրկված անհատների դեպքում 396,47մվ±32,408 (p=0,56) էր: Ստուգիչ խմբում մոդուլը 376 մվ էր, իսկ ՄՓՊ պոպուլյացիայում՝ 403մվ, մեդիանան՝ 395,5մվ և 397,50մվ, ստուգիչ և ՄՓՊ խմբերում համապատասխանաբար:

Վաղաժամ փորոքային Էկտոպիաները (ՎՓԷ) դիտվեցին 9% ստուգիչ խմբում և 8,6% ՄՓՊ-ով երիտասարդների շրջանում, Վոլֆ-Պարկինսոն-Վայթի համախտանիշի հաճախությունը՝ 7% ստուգիչ խմբում և 10%՝ ՄՓՊ անհատների շրջանում: ՄՓՊ խմբում պարոքսիզմալ փորոքային տախիկարդիայի և կարճ PQ ինտերվալի տարածվածությունը 1,4% և 2,9% էին համապատասխանաբար, մինչդեռ այս ցուցանիշները ստուգիչ խմբում 0% և 2% էին:

Մեր հետազոտության արդյունքում ՄՓՊ-ի և QT ինտերվալի ու փորոքային առիթմիաների միջև կապը արական սեռի երիտասարդների շրջանում չհայտնաբերվեց: Մեր հետազոտության մեջ արական սեռի երիտասարդների շրջանում որևէ կապ չդիտվեց ՄՓՊ-ի և փորոքային Էկտոպիկ ակտիվության կամ պաթոլոգիկ ինտերվալի միջև:

РЕЗЮМЕ

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ИНТЕРВАЛА QT И ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ МИТРАЛЬНЫМ ПРОЛАПСОМ

*Шамияр С., Аветисян К., Ходавердян Г., Сисакян А.С.**ЕГМУ, Университетская больница номер 1, Клиника общей и инвазивной кардиологии*

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, интервал QT, QTc, преждевременные желудочковые эктопии, молодые люди.

Пролапс митрального клапана (ПМК) является наиболее распространенной первичной аномалией клапана, которая может быть обнаружена у лиц молодого возраста. У некоторых людей ПМК протекает бессимптомно или может проявляться неспецифическими симптомами, такими как сердцебиение, головокружение, боль в груди, аномальная реполяризация электрокардиограммы (ЭКГ) с желудочковыми аритмиями или без них.

Исследование было направлено на оценку ассоциации аномалий ЭКГ, удлинения интервала QT и желудочковых аритмий у молодых людей с первичным ПМК.

Ретроспективно изучены ЭКГ, эхокардиограммы и 24-часовые холтеровские записи 170 мужчин в возрасте 18-28 лет. В исследование были включены 70 пациентов с диагнозом ПМК, отобранных среди 2067 историй болезни мужчин с 2010 по 2021 годы в соответствии с критериями включения, а также 100 здоровых молодых людей в качестве контрольной группы. Среднее значение, медиана и модуль интервалов QTc были рассчитаны и сравнены в обеих группах. Затем был проведен расчет распространенности желудочковых аритмий, таких как укороченный интервал PQ, желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная желудочковая тахи-

кардия, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта. Значение P в контрольной и исследуемой (ПМК) группах было рассчитано с помощью t-Test.

В контрольной группе средний интервал QTc составил $399,56 \text{ мс} \pm 35,051$, тогда как у лиц с ПМК это значение составило $396,47 \text{ мс} \pm 32,408$ ($p = 0,56$). Для контрольной группы модуль был рассчитан как 376 мс, в популяции с ПМК - 403 мс. Медианные значения составили 395,5 мс, 397,50 мс для контрольной и ПМК популяций соответственно.

Кроме того, преждевременные желудочковые эктопии (ПЖЭ) наблюдались у 9% пациентов контрольной группы и 8,6% пациентов с ПМК. Частота синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта составила 7% в контрольной группе против 10% у пациентов с ПМК. И, наконец, распространенность пароксизмальной желудочковой тахикардии и укороченного интервала PQ в группе лиц с ПМК составила 1,4% и 2,9% соответственно, в то время как в контрольной группе эти показатели составили 0% и 2%.

Наше исследование показало отсутствие взаимосвязи между ПМК, удлиненным интервалом QT и желудочковыми аритмиями у молодых людей. В нашем исследовании мы не наблюдали никакой связи между ПМК и желудочковой эктопической активностью или патологическим интервалом QT у молодых людей.

PRIMARY LYMPHEDEMA

Petrosyan A.H., Indoyan Z.T.

YSMU, Department of Propaedeutics of Internal Diseases

Received: 23.06.2022, reviewed: 25.07.2022, accepted: 19.10.2022

Keywords: *primary lymphedema, lymphatic vessels, manual lymph drainage, compression bandages, lymph node transplant, new drainage paths, removal of fibrous tissue.*

Primary lymphedema is a rare disease, affecting 1 in 100,000 individuals, that occurs when the lymphatic system has not developed adequately (or is not functioning as it should) from birth due to a genetic reason [2]. Primary lymphedema develops as soon as the lymph vessel system can no longer cope with the strain. This usually happens in early life. It is called 'primary' because the impairment is not due to a 'secondary' cause like an illness or an injury [9, 12-15].

Primary lymphedema can have different causes:

- ◆ Aplasia: Parts of the lymphatic system are missing.
- ◆ Hypoplasia: Lymphatic vessels are underdeveloped or present in below-average numbers. This is the most common cause of primary lymphedema.
- ◆ Hyperplasia: Lymphatic vessels are larger than normal and don't work as well as normal-sized vessels.
- ◆ Fibrosis of lymph nodes: hardening and scarring of the tissue.

Primary lymphedema almost always affects the pediatric population, its onset in adults is uncommon. Boys are more likely to present in infancy, while girls commonly develop the disease during adolescence [15].

There are different types of primary lymphedema and there are many known syndromes that have been linked with it, including Noonan Syndrome, Prader Willi, Yellow Nail Syndrome, and Turner Syndrome [17, 20].

Regardless of whether a patient has primary or secondary lymphedema, the subsequent pathophysiology of the condition is equivalent and treatment approach also

is similar [6, 7, 9, 10, 13]. Over time, the diseased area increases in size because the interstitial lymphatic fluid causes subcutaneous fibroadipose production. Lymphedema is a chronic condition that does not improve and slowly worsens. Lymphedema progresses through four stages. Stage 0 indicates a normal extremity clinically, but with abnormal lymph transport (i.e., illustrated by lymphoscintigraphy). Stage 1 is early edema, which improves with limb elevation. Stage 2 represents pitting edema that does not resolve with elevation. Stage 3 describes fibroadipose deposition and skin changes [9].

The severity of lymphedema is categorized as mild (<20% increase in extremity volume), moderate (20–40%), or severe (>40%). Limb volume measurements can be made using a tape measure, perometer, or by water displacement. Tape measurements are the least accurate method to determine extremity volume because it must be calculated; it is also difficult to use the exact reference points for future assessments. In addition, depending on how tight the examiner pulls the tape measure, the circumference can change significantly. In children, extremity measurements are particularly problematic because the limbs are still growing.

Location

Lymphedema almost universally involves an extremity; rarely, isolated genital or another anatomical area may be affected. The distal extremity exhibits edema; if the hand or foot are not involved, the diagnosis of lymphedema should be questioned. If a patient complains of swelling outside of the limbs or genitalia, lymphedema likely is not the cause. However, primary generalized lymphedema (including the face and trunk) can occur rarely. Primary lymphedema affects the lower extremities in 92% of cases, and 50% have bilateral disease. Sixteen percent of children with idiopathic lymphedema have upper extremity disease [6, 14, 15].

Lymphedema signs:

- ◆ Inspection: increased volume of one or more limbs, swelling, including fingers or toes;
- ◆ A feeling of heaviness or tightness;
- ◆ Restricted range of motion;

* ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

A.H. Petrosyan

YSMU, Department of Propaedeutics of Internal Diseases

Address: 2 Koryun Street, 0025, Yerevan, Armenia

E-mail: annpetrosian@mail.ru

Tel.: (+374) 91 37 13 44

- ◆ Volume (or circumference) measurements, simple (tape measure), automated, comparison of the two limbs, with constant landmarks: inferior edge of the patella, anterior fold of the elbow;
- ◆ Palpation: firm skin (thickness at pinching), with mild or no pitting edema (fibrosis);
- ◆ Stemmer's sign;
- ◆ Topography (uni- or bilateral, lower or upper limb, face, genitals);
- ◆ Genital lymphedema: man (increased scrotal skin thickness, testicular hydrocele, lymphedema of pubis, penis, foreskin), woman (lymphedema of major and/or minor labia, pubis). Lymphatic vesicles, possibly with lymph or chyle oozing.

Differential Diagnosis of Lymphedema [16,18]:

Lymphedema must be differentiated from congestive heart failure, glomerulonephritis, nephrotic syndrome, hypoproteinemia, drug reactions, cirrhosis of the liver, pretibial myxedema, constrictive pericarditis, lower limb dependency syndrome, lipedema, bilateral chronic venous insufficiency, malignancy, DVT, malignant lymphedema, postoperative complications following surgery, cellulitis, baker cyst, cyclical and idiopathic edema, arthritis in children is associated with lower limb swelling, but the underlying mechanism is unknown.

Lymphedema complications may include:

- ◆ Skin infections (cellulitis). The trapped fluid provides fertile ground for germs, and the smallest injury to the arm or leg can be an entry point for infection. Affected skin appears swollen and red and is typically painful and warm to the touch. Your doctor may prescribe antibiotics to keep on hand so that you can start taking them immediately.
- ◆ Sepsis. Untreated cellulitis can spread into the bloodstream and trigger sepsis—a potentially life-threatening condition that occurs when the body's response to an infection damages its own tissues. Sepsis requires emergency medical treatment.
- ◆ Leakage through the skin. With severe swelling, the lymph fluid can drain through small breaks in the skin or cause blistering.
- ◆ Skin changes. In some people with very severe lymphedema, the skin of the affected limb can thicken and harden so it resembles the skin of an elephant.
- ◆ Cancer. A rare form of soft tissue cancer can result from the most-severe cases of untreated

lymphedema.

For the aim to avoid complications, it is very important to diagnose on time and not to delay treatment.

Imaging

Although lymphedema usually can be identified by history and physical examination, patients often undergo ultrasound, MRI, and/or CT prior to their referral to our center. These tests are not sensitive or specific for lymphedema and may show only skin thickening or subcutaneous edema. Lymphedema cannot be diagnosed by histopathology; biopsy specimens may show non-specific skin and adipose inflammation [21].

The definitive diagnostic test for lymphedema is lymphoscintigraphy. This study involves the injection of a tracer protein (^{99m}Tc -sulfur colloid) into the hand or foot, after which the tracer is preferentially taken up by the lymphatic vasculature. A gamma camera positioned over the patient then detects the ^{99m}Tc -sulfur colloid signal (gamma emissions), with sequential images showing the migration of tracer via the lymphatic system proximally to the inguinal or axillary lymph nodes. Abnormal findings include delayed transit time of the radiolabeled colloid to the regional lymph nodes, dermal backflow (accumulation of tracer in cutaneous lymphatics), asymmetric node uptake, and/or formation of collateral lymphatic channels. The test gives qualitative information (i.e., normal or abnormal lymphatic function) that is 96% sensitive and 100% specific for lymphedema [5,8,11,19].

Although newer imaging modalities can give information that may be useful for surgical planning, they are not as accurate for diagnosing lymphedema. Magnetic resonance lymphangiography outlines lymphatic vasculature of the limb but has a sensitivity of 68% for lymphedema. Indocyanine green lymphangiography details subdermal lymphatics, but the specificity for lymphedema is 55% [1].

Treatment

The goal of lymphedema therapy is to restore function, reduce physical and psychologic suffering, and prevent the development of infection [3,9,10].

Initiate therapy for lymphedema as early as possible before extensive, irreversible fibrosclerotic changes occur in the interstitium. Strict compliance with treatment techniques is essential, even though they are often cumbersome, uncomfortable, inconvenient, and time-consuming, with treatment lasting throughout the lifetime of an individual.

Lymphedema greatly increases the risk of skin in-

fections (cellulitis). Antibiotics must be prescribed once symptoms appear.

Techniques and equipment that can help reduce lymphedema swelling. Exercises. Gentle contraction of the muscles in the arm or leg can help move the excess fluid out of the swollen limb.

- ❖ Manual lymph drainage. Therapists trained in this massage-like technique use very light pressure to move the trapped fluid in the swollen limb toward an area with working lymph vessels. People should avoid manual lymph drainage if they have a skin infection, blood clots or active cancer in the affected limb.
- ❖ Compression bandages. Using low-stretch bandages to wrap the entire limb encourages lymph fluid to flow back toward the trunk of the body.
- ❖ Compression garments. Close-fitting elastic sleeves or stockings can compress the arm or leg to encourage lymph fluid drainage. These garments often require a prescription to ensure that the proper amount of compression is used. You may need to be measured by a professional to ensure proper fit.
- ❖ Sequential pneumatic compression. A sleeve worn over the affected arm or leg connects to a pump that intermittently inflates the sleeve, putting pressure on the limb and moving lymph fluid away from the fingers or toes.

Surgical treatment for lymphedema may include [3,4]:

- ❖ Lymph node transplant. Lymph nodes are taken from a different area of the body and then attached to the network of lymph vessels in the affected limb. Many people with early-stage lymphedema see good results from this surgery and can decrease the amount of compression needed.
- ❖ New drainage paths. Another option for ear-

ly-stage lymphedema, this procedure creates new connections between the lymph network and blood vessels. The excess lymph fluid is then removed from the limb via blood vessels.

- ❖ Removal of fibrous tissue. In severe lymphedema, the soft tissues in the limb become fibrous and hardened. Removing some of this hardened tissue, often through liposuction, can improve the limb's function. In very severe cases, hardened tissue and skin may be removed with a scalpel.

Actualy of the pathology for Armenia: Primary lymphedema diagnosis and treatment must be organized on time to avoid complications and to improve quality of life of these patients, mainly children. In all countries, as well as in Armenia there are registered cases of primary lymphedema. But not everywhere it is possible to arrange diagnostic of lymph system, especially among children, which turns into a very big problem for parents. There is also a lack of specialists, who are also not completely specialized. This is a big issue, which must be taken into consideration, and it will be very good to develop the lymphology field in Armenia. Doctors must be specialized abroad (Germany, Spain, USA), where lymphology is well developed. We need to obtain equipment for examinations and provide therapeutic care for the pre- and post-surgical period to make the medical service for this pathology available in our country as well.

We should know that the therapeutic approach for primary lymphedema is approximately similar with the secondary lymphedema, which is a more frequent problem (approximately 1 in 1000 individuals) as compared with the primary lymphedema (1 in 100,000 individuals), and there are a lot of patients also with the secondary lymphedema, who need regular specialized care, which is missing. Thus, it will be very good if we initiate the development of lymphology in Armenia.

REFERENCES

1. Akita S., Mitsukawa N., Kazama T. et al. Comparison of lymphoscintigraphy and indocyanine green lymphography for the diagnosis of extremity lymphoedema. J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg., 2013;66(06):792-798. [PubMed] [Google Scholar]
2. Brouillard P., Boon L., Vikkula M. Genetics of lymphatic anomalies. J. Clin. Invest., 2014;124(03):898-904. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
3. Chang D.W., Masia J., Garza R., III, Skoracki R., Neligan P.C. Lymphedema: surgical and medical therapy Plast. Reconstr. Surg. 2016138(3, Suppl):209S-218S. [PubMed] [Google Scholar]
4. Gärtner R., Mejdahl M.K., Andersen K.G., Ewertz M., Kroman N. Development in self-reported arm-lymphedema in Danish women treated for early-stage breast cancer in 2005 and 2006--a nationwide follow-up study. Breast. 2014;23(04):445-452. [PubMed] [Google Scholar]
5. Glociczki P., Calcagno D., Schirger A. et al. Noninvasive evaluation of the swollen extremity: experiences with 190 lymphoscintigraphic examinations. J. Vasc. Surg., 1989905683-689., discussion 690 [PubMed] [Google Scholar]
6. Greene A.K., Grant F.D., Slavin S.A. Lower-extremity lymphedema and elevated body-mass index. N Engl. J. Med., 2012;366(22):2136-2137. [PubMed] [Google Scholar]
7. Greene A.K., Grant F.D., Slavin S.A., Maclellan R.A. Obesity-induced lymph-

- edema: clinical and lymphoscintigraphic features. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2015;135(06):1715–1719. [PubMed] [Google Scholar]
8. Hassanein A.H., Maclellan R.A., Grant F.D., Greene A.K. Diagnostic accuracy of lymphoscintigraphy for lymphedema and analysis of false-negative tests. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2017;5(07):e1396. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 9. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*, 2013;46:11–11. [PubMed] [Google Scholar]
 10. Maclellan R.A., Couto R.A., Sullivan J.E., Grant F.D., Slavin S.A., Greene A.K. Management of primary and secondary lymphedema: analysis of 225 referrals to a center. *Ann. Plast. Surg.*, 2015;75(02):197–200. [PubMed] [Google Scholar]
 11. Maclellan R.A., Zurakowski D., Voss S., Greene A.K. Correlation between lymphedema disease severity and lymphoscintigraphic findings: a clinical-radiologic study. *J. Am. Coll. Surg.*, 2017;225(03):366–370. [PubMed] [Google Scholar]
 12. Maclellan R.A., Greene A.K. Lymphedema. *Semin. Pediatr. Surg.*, 2014;23(04):191–197. [PubMed] [Google Scholar]
 13. Petrek J.A., Senie R.T., Peters M., Rosen P.P. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer*, 2001;92(06):1368–1377. [PubMed] [Google Scholar]
 14. Smeltzer D.M., Stickler G.B., Schirger A. Primary lymphedema in children and adolescents: a follow-up study and review. *Pediatrics*. 1985;76(02):206–218. [PubMed] [Google Scholar]
 15. Schook C.C., Mulliken J.B., Fishman S.J., Grant F.D., Zurakowski D., Greene A.K. Primary lymphedema: clinical features and management in 138 pediatric patients. *Plast. Reconstr. Surg.* 2011;127(06):2419–2431. [PubMed] [Google Scholar]
 16. Schook C.C., Mulliken J.B., Fishman S.J., Alomari A.I., Grant F.D., Greene A.K. Differential diagnosis of lower extremity enlargement in pediatric patients referred with a diagnosis of lymphedema. *Plast. Reconstr. Surg.* 2011;127(04):1571–1581. [PubMed] [Google Scholar]
 17. Shaw A.C., Kalidas K., Crosby A.H., Jeffery S., Patton M.A. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch. Dis. Child.* 2007;92(02):128–132. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 18. Stemmer R. Ein klinisches Zeichen zur Früh- und Differential- diagnose des Lymphödems [A clinical symptom for the early and differential diagnosis of lymphedema] *Vasa*. 1976;5(03):261–262. [PubMed] [Google Scholar]
 19. Szuba A., Shin W.S., Strauss H.W., Rockson S. The third circulation: radionuclide lymphoscintigraphy in the evaluation of lymphedema. *J. Nucl. Med.* 2003;44(01):43–57. [PubMed] [Google Scholar]
 20. Welsh J., Todd M. Incidence and characteristics of lymphedema in Turner's syndrome. *Lymphology*. 2006;39(03):152–153. [PubMed] [Google Scholar]
 21. Weiss M., Burgard C., Baumeister R. et al. Magnetic resonance imaging versus lymphoscintigraphy for the assessment of focal lymphatic transport disorders of the lower limb: first experiences. *Nucl. Med. (Stuttg)* 2014;53(05):190–196. [PubMed] [Google Scholar]

ԱՍՓՈՓՈՒՄ

ԱՌԱՋՆԱՅԻՆ ԼԻՄՖԵԴԵՄԱ

ԵՊԲՀ ներքին հիվանդությունների պրոպեդևտիկայի ամբիոն
Պետրոսյան Ա.Յ., Ջևղոյան Չ.Տ.

Քանայի բառեր՝ առաջնային լիմֆոստազ, լիմֆեդեմա, լիմֆոդրենաժ, կոմպրեսիոն բանտաժներ, ավշահանգույցների փոխպատվաստում, դրենավորող ուղիներ:

Առաջնային լիմֆեդեման հազվադեպ հիվանդություն է, որի դեպքում ավշային համակարգի բնածին ոչ լիարժեք զարգացվածության պատճառով առաջանում է այտուց՝ լիմֆոստազ: Հիմքում կարող է լինել ավշանոթների անաճությունը, թերաճությունը, գերաճը կամ ֆիբրոզը: Ախտորոշումը հաստատելու և պատճառը բացահայտելու համար կիրառվում են համակարգչային շերտագրություն՝ կոնտրաստ նյութով՝ տեխնիցիում 99 (^{99m}Tc-sulfur colloid), գամագրաֆիա, ինչպես նաև ինդոցիանինգրինով լիմֆանգիոգրաֆիա, որոնք, ցավոք, չեն կատարվում Հայաստանում:

Առաջնային լիմֆեդեմայով հիվանդների բուժումն իրականացվում է թերապևտիկ պրոցեդուրաների՝ մանուալ լիմֆոդրենաժ ապահովող մեթոդների և կոմպրեսիոն բանտաժների միջոցով, իսկ վիրահատական բուժման ժամանակ կատարվում է ավշահանգույցների փոխպատվաստում, լոր դրենավորող ուղիների ստեղծում, ֆիբրոտիկ հյուսվածքի հեռացում:

Երկրորդային լիմֆոստազով հիվանդներն ավելի շատ են (1:1000), քան առաջնային լիմֆոստազով հիվանդները (1:100.000): Երկրորդային լիմֆոստազի հիմքում սովորաբար առկա է լինում այլ հիվանդություն, վնասվածք, կամ այն կարող է լինել հետվիրահատական բարդություն: Քանի որ առաջնային լիմֆոստազի բուժումը երկրորդային լիմֆոստազի բուժումից եապես չի տարբերվում, հատկապես վերջույթներում տեղակայված լինելու դեպքում, և քանի որ մեր հանրապետությունում շատ են լիմֆատիկ այտուցով հիվանդները, իսկ ավշային համակարգի խնդիրներով զբաղվող մասնագետները շատ քիչ են, և ավշաբանությունը (լիմֆոլոգիա) այդքան էլ զարգացած չէ Հայաստանում, ուստի ցանկալի է ուշադրություն դարձնել այս հարցին և մասնագետներ վերապատրաստել, որպեսզի լիմֆոստազով հիվանդների հետազոտությունները և բուժօգնությունը հասանելի դառնա նաև Հայաստանում: Այն մեծ պահանջարկ կունենա նաև տարածաշրջանի երկրներում, քանի որ նման հիվանդները շատ են և մշտական խնամքի, բուժման կարիք ունեն:

РЕЗЮМЕ

ПЕРВИЧНАЯ ЛИМФЕДЕМА

ЕГМУ, Кафедра внутренних болезней и пропедевтики
Петросян А.Г., Джндоян З.Т.

Ключевые слова: первичный лимфостаз, лимфедема, лимфодренаж, компрессионная терапия, трансплантация лимфатических узлов.

Первичная лимфедема – редко встречаемая патология, при которой из-за врожденного неполноценного развития лимфатической системы развивается отек – лимфостаз. В основе лежит аплазия, гипоплазия, гиперплазия или фиброз лимфатических сосудов.

Для диагностики применяется КТ с контрастом – Технеций 99 (^{99m}Tc -sulfur colloid), гаммаграфия, а также лимфангиография с индоцианином зеленым.

При консервативном лечении применяется мануальный лимфодренаж, компрессионные биндажи. В основе хирургического лечения лежит трансплантация лимфатических узлов, образование новых лимфатических путей, удаление фибротической ткани.

Больные вторичным лимфостазом встречаются чаще (1:1000) по сравнению с больными первичным лимфостазом (1:100000). Причиной вторичного лимфостаза могут быть другие заболевания, травмы или послеоперационные осложнения. Лечение первичного лимфостаза, особенно когда он локализован в конечностях, ничем не отличается от лечения вторичного лимфостаза. Поскольку в нашей стране много таких больных, а лимфология развита недостаточно и мало специалистов, то целесообразно специализировать врачей из числа заинтересованных в этой области и обеспечить в ближайшем будущем всеми доступными методами исследования и лечения больных лимфостазом. Такая специализированная медицинская служба, организованная в Армении, будет востребована и в других- региональных странах.

<https://doi.org/10.56936/18291775-2022.34-29>

УДК: 616-006

О ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ПОВТОРНОЙ РАДИОТЕРАПИИ ПРИ РЕЦИДИВАХ И ПРОДОЛЖЕННОМ РОСТЕ РАННЕЕ ОБЛУЧЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Карамян Н.С.^{1,2}, Арустамян М.К.¹

¹ Центр радиотерапии “ИРА МЕДИКАЛ Груп”

² Национальный Институт Здравоохранения МЗ РА им. С. Авдалбекяна

Получена: 02.09.2022, рецензирована: 16.09.2022, принята: 19.10.2022.

Ключевые слова: лучевая терапия, повторное облучение (реиррадиация).

Возникновение у больных локального рецидива или другой опухоли в области ранее облученного объема без приобретения системного характера распространения зачастую требует проведения повторного курса радиотерапии (РТ) -реиррадиации (ре-РТ). В прошлом широко было распространено мнение: РТ в пределах одной анатомической зоны можно проводить лишь один раз на протяжении всей жизни (учитывая пределы толерантности здоровых тканей), в этой связи проведение ре-РТ практически не обсуждалось (были проведены лишь немногочисленные ограниченные исследования, показавшие отрицательные результаты).

Данное обстоятельство было обусловлено также и тем, что применявшиеся в то времени 2D-технологии не давали возможности полноценного безопасного сохранения окружающих опухоль здоровых тканей, в связи с чем ре-РТ могла привести к тяжелым последствиям. За последние два десятилетия новые технические возможности РТ (IMRT, IGRT, VMAT, Proton Therapy) совместно с новыми достижениями в области радиобиологии позволили пересмотреть бывшие подходы к ре-РТ, в связи с чем значительно увеличилось количество публикаций на данную тему. К сожалению, данные публикации носят, в основном, ретроспективный характер и не обеспечивают необходимый доказательный уровень по сравнению с имеющимся материалом по первичному облучению, по поводу которого давно уже существуют утвержденные клинические протоколы.

Тем не менее, ре-РТ может обеспечивать не толь-

ко паллиативный эффект, но и давать возможность добиться стойкого продолжительного локального контроля. В настоящее время современные лечебные подходы и технические возможности РТ позволяют проводить повторное облучение опухолей практически любой локализации, нередко вплоть до повторной куративной дозы. Как правило, ре-РТ назначается при отсутствии других альтернативных методов лечения. Во многих случаях хирургическое вмешательство бывает затруднено также из-за послерадиационного фиброза данной области. Ограничения химиотерапии, обычно, определяются тяжелым общим состоянием и низкой чувствительностью конкретного гистологического типа к химиопрепаратам.

Вместе с ожидаемой терапевтической эффективностью лечения, необходимо оценивать также угрожающие здоровью пациента потенциальные риски и возможное снижение качества жизни. При планировании лечебного или даже паллиативного курса ре-РТ важно принимать во внимание целый ряд факторов:

1. дозу, полученную во время первого облучения (EQD₂), объем облучения;
2. применялась ли при облучении сочетанная химиотерапия;
3. временной интервал между двумя курсами РТ;
4. подпадающие в объем облучения здоровые ткани и органы риска;
5. возникшие после первой РТ ранние и поздние послелучевые изменения;
6. степень тяжести общего состояния пациента;
7. возможность применения альтернативных методов лечения.

Несомненно, что желательно воздерживаться от повторного облучения той же области, в которой при первом курсе была превышена толерантность тканей, приведшая или способная привести к нарушению функции органа.

Те больные, у которых повтор заболевания был зафиксирован в пределах объема первой РТ (V₉₅

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Н.С. Карамян

Центр радиотерапии “ИРА МЕДИКАЛ Груп”

Адрес: Ереван, 0052, ул. Фанарджяна 29

Эл. почта: nerses.karamyan@gmail.com

Тел.: (+374) 93 22 89 45

=95%) в течение первых 6 месяцев после завершения лечения, как правило, имеют уже радиорезистентную опухоль и, обычно, не рассматриваются как кандидаты на ре-РТ. Такое течение заболевания предполагает, что первичная опухоль изначально содержала в себе радиорезистентные клоны, из которых впоследствии развивается рецидив заболевания, следовательно, терапевтический эффект у этих больных ожидаемо будет ограниченным.

Для корректного сравнения применяемых различных режимов фракционирования, необходимо пересчитывать дозы на эквивалентные стандартному режиму 2 Гр в день (EQD_2). Вместе с этим необходимо использовать линейно-квадратичную модель (LQ model) со следующими показателями α/β : для ранних реакций- 10, для поздних реакций- 3.

При планировании курса РТ обязательно учитывается функционально-анатомическое строение окружающих структур. Все органы, в зависимости от анатомических, гистологических, цитоархитектонических особенностей, структуры функциональной единицы органа подразделяются, с точки зрения радиобиологии, на последовательные (serial), параллельные (parallel) и смешанные, так называемые последовательно-параллельные (serial-parallel) органы. Последовательными органами считаются спинной мозг, оптические нервы и их перекрест, ствол мозга и т.д. Параллельные органы – это легкие, почки, слюнные железы, печень... Примером смешанных органов может служить сердце, где из структурных элементов миокард имеет последовательное строение, а коронарные сосуды – параллельное. В случае последовательных органов, если будет превышен порог толерантности радиации даже у незначительной функциональной части органа, может наступить необратимая потеря функции всего органа. В то же самое время, у параллельных органов наибольшее значение имеет объем облучения и потеря функции органа наступает только при применении больших объемов РТ.

В зависимости от полученной органом дозы и произошедшей в нем послелучевой функционально-анатомической перестройки, некоторые органы с течением времени восстанавливают свою толерантность к облучению, в то время как у целого ряда других органов эти изменения носят постоянный характер.

На основании различных исследований, проведенных на животных, и на нескольких клинических, проведенных за последние годы, были определены новые подходы в отношении пределов толерантности тканей

при ре-РТ. Ниже приводятся данные по толерантности основных жизненно-важных органов к ре-РТ.

В отношении ре-РТ **спинного мозга** имеется целый ряд исследовательских данных. Граница толерантности спинного мозга варьирует от шейного отдела до поясничного. Однако, исследования на мартишках резус показали, что после первого облучения (44 Гр) толерантность спинного мозга восстанавливается от начальной дозы на 33,6 Гр (76%), 37,6 Гр (85%) и на 44,6 Гр (101%) в первый, второй и третий годы соответственно [1]. При превышении порога толерантности поздние осложнения проявляются в виде миелопатий.

В одном из ретроспективных исследований были проанализированы прогностические критерии развития миелопатии после повторного облучения у 40 больных, из которых у 11 были отмечены явления миелопатии в среднем спустя 11 месяцев [12]. Была предложена система оценки рисков, основанная на 3 основных параметрах, увеличивающих возможность развития миелопатии:

1. кумулятивная доза РТ $\leq 135,5$ Гр (биологическая эффективная доза – БЭД), рассчитанная на $\alpha/\beta=2$ Гр для шейного и грудного отделов спинного мозга, и на $\alpha/\beta=4$ Гр для поясничного отдела;
2. интервал между двумя курсами РТ менее 6 месяцев;
3. суммарная доза для каждого курса ≤ 98 Гр по БЭД.

Исследование QUANTEC пересмотрело данные 13 центров РТ, в которых интервал между курсами составлял в среднем ≥ 6 месяцев [8]. Случаев миелопатии зафиксировано не было при кумулятивной дозе ≤ 60 Гр с разовой дозой, эквивалентной 2 Гр (EQD_2).

Радионекроз тканей головного мозга при ре-РТ конвенционным фракционированием выявлялся при кумулятивной дозе выше 100 Гр [11]. Поздние явления нейротоксичности проявляются, в основном, в виде демиелинизации и радионекроза. Осложнения, обусловленные радионекрозом, представляют серьезную проблему для таких больных. Тем не менее, риск развития радионекроза остается низким (менее 10%) при полученной кумулятивной дозе EQD_2 100-110 Гр, однако резко возрастает (до 25%) при дозах 130 Гр и выше.

Реакция легких на облучение проявляется в двух последовательных явлениях: пневмонита как ранней реакции, затем в виде позднего фиброза легочной ткани. Данные по толерантности легочной ткани к ре-РТ немногочисленны. Повторное облучение в дозах 50 Гр

(10-70 Гр) у больных раком легкого, которые первично получили до 60 Гр (30-80 Гр), проявляло симптоматические лучевые пневмониты в 56% случаев. Однако, у больных из цитируемого исследования средняя продолжительность жизни составила 5 месяцев, что недостаточно для суждения о поздних послелучевых изменениях [13].

Толерантность сердца после ре-РТ с интервалом в 9 месяцев исследовалась в опытах на крысах, при этом функция сердца проверялась *ex vivo* спустя 6 месяцев после повторного облучения. За среднюю толерантную дозу была условно принята та доза, которая приводила к потере функции сердца на 50% и выше (ED50) [23].

Почки являются одними из радиочувствительных органов организма. Исследования, проведенные на мышах, крысах и свиньях показали, что нанесенное облучением повреждение почек прогрессирует, а не восстанавливается с течением времени, к тому же радиорезистентность почек к повторному облучению с течением времени не возрастает между двумя курсами РТ [19].

При повторном облучении мочевого пузыря исследовательские данные также не показали восстановления толерантности, что привело к уменьшению объема мочевого пузыря у мышей примерно на 50% [18].

Применение радиомодификаторов при проведении ре-РТ может привести к усилению и учащению как ранних, так и поздних проявлений радиотоксичности. Особенно внимания заслуживает выбор режима фракционирования дозы при ре-РТ. Данные многочисленных ретроспективных исследований показали, что в плане уменьшения поздней токсичности преимущества имеют гиперфракционные режимы.

В отношении повторного облучения опухолей других локализаций имеются лишь ограниченные данные.

Повторное облучение опухолей области головы и шеи после сальважной операции или же без нее показало преимущество перед паллиативной химиотерапией. При этом, естественно, случаи ранней (мукозиты, фарингиты) и поздней токсичности (остеорадионекроз, тризм) при ре-РТ регистрировались чаще [7].

Применение новейших методов РТ, таких как IMRT и др., дает возможность эскалации дозы облучения в области опухоли, следовательно, лучшего местного контроля. Кроме того, использование таких методик применительно к ре-РТ снижает смертность пациентов по сравнению с конвенционными методами РТ [10, 21].

Для этого требуется тщательное определение мишени облучения и ее оконтуривание. Особенно информативным в таких случаях является применение данных позитронно-эмиссионной томографии (PET/CT). Было показано, что основным прогностическим критерием возникновения токсичности Grade 3 и выше при ре-РТ является объем CTV (Clinical Target Volume – Объем клинической мишени) 50 см³ и больше. Напротив, у тех больных, CTV которых не превышал 25 см³, тяжелых проявлений токсичности зафиксировано не было [22]. Для достижения существенной регрессии опухоли и отсрочки рецидива заболевания требуется доза облучения не менее 50 Гр [14]. Многие исследователи применяют дозу 60 Гр при повторном облучении, используя различные рекомендации по ре-РТ [9]. Некоторые крупные исследования показали, что высокие дозы облучения повышают данные выживаемости и местного контроля над опухолью [3, 4]. В настоящий момент не существует определенного консенсуса для выбора общей дозы и режима фракционирования. Однако, известно, что у некоторых, тщательно отобранных пациентов, можно провести ре-РТ вплоть до повторной полной лечебной дозы (66 – 70 Гр). Немаловажное значение при этом играет также и применяемая техника облучения.

Повторное облучение опухолей центральной нервной системы (ЦНС) может привести к улучшению безрецидивной и общей выживаемости у некоторых пациентов. Указанные показатели у больных с опухолями ЦНС могут сильно варьировать в зависимости от гистологического типа опухоли. Следовательно, интервал между двумя курсами РТ также может сильно варьировать. Вопрос повторного облучения High Grade глиом остается не до конца выясненным, хотя, известно, что у отдельных пациентов с высоким индексом Карновского и небольшими размерами опухоли, ре-РТ может оказаться эффективной, особенно в тех случаях, когда изначально опухоль была Low Grade с последующим перерождением в High Grade. При этом рекомендуется применение современных технологий РТ в дозах 30 – 35 Гр за 5 – 15 фракций [20, 16, 15]. У больных с изначальными High Grade глиомами, получившими в первый раз куративную дозу (54 – 60 Гр), проводить ре-РТ конвенционными технологиями не рекомендуется. Подведение тумороцидной дозы на область рецидива значительно лимитировано в связи с потенциальными фатальными или тяжелыми токсическими явлениями, поскольку большинство пациентов получали РТ при первом лечении в максимально

толерантных дозах. В некоторых случаях возможны исключения для отдельных больных, у которых рецидив заболевания наступил спустя 4 и более лет, но даже и тогда, в целях уменьшения токсичности, рекомендуется снижение общей дозы и сохраненный объем облучения.

У больных с глиобластомами рецидивы возникают, в среднем, спустя 9 месяцев после первичного лечения. Согласно разным источникам, повторная РТ у таких больных обеспечивает 4 – 6 месяцев свободной от прогрессирования выживаемости (Progression Free Survival) [5, 2]. В случаях таких опухолей как шванномы, гемангиоперицитомы интервал между двумя курсами РТ может быть значительно дольше. Выбор больных для ре-РТ должен проводиться с учетом всех известных прогностических и предиктивных факторов.

При повторном облучении гинекологических опухолей (рак тела матки, шейки матки, влагалища и вульвы) возможно применение сочетанной РТ: дистанционной РТ и брахитерапии. Лечение может проводиться как с целью достижения местного контроля, так и в симптоматических целях, например, для достижения гемостатического эффекта. В исследовании Sommers et al. из 376 больных 86,8% больным была проведена дистанционная РТ, 7,7% – в сочетании с брахитерапией и 5,5% - только брахитерапия. Доза повторного облучения была эквивалентна 45 – 50 Гр. Пятилетняя выживаемость составила 30% при сочетании хирургического лечения с РТ, только после хирургического лечения – 12%, а только при РТ – 4% [17]. Необходимо отметить, что в данном исследовании операция, в основном, выполнялась в объеме экзентерации. Различные лучевые осложнения наблюдались в 4,3% и проявлялись в виде циститов, уретральных стриктур, малабсорбции и лимфостаза нижних конечностей. В некоторых случаях наблюдалось развитие свищевых ходов.

Повторное облучение костных метастазов, сопровождаемых болевым синдромом, оказывается эффективным, когда первое облучение не обеспечивает адекватного обезболивания или если после первого эффекта наступает рецидив. Метаанализ литературных данных показал, что около 20% больных, получавших паллиативную РТ по поводу костных метастазов, получают в дальнейшем ре-РТ. При этом положительный обезболивающий эффект достигается у 58% больных [6].

Цель – исследовать целесообразность повторного облучения больных с различными локализациями опу-

холей, с учетом показателей выживаемости больных, возможных осложнений и последующего качества жизни.

Материалы и методы

Работа носит проспективный характер и была инициирована в начале 2019 года. Нами предполагается завершить рекрутирование больных 31 декабря 2022 года, с последующим прослеживанием в течение еще 1 года, после чего будут опубликованы окончательные результаты. К настоящему моменту рассмотрены данные лечения 1300 больных, получавших радиотерапию в Центре радиотерапии “ИРА МЕДИКАЛ Групп” с марта 2019 по март 2022 гг. В данное исследование были включены 52 больных, получивших повторный курс РТ, что составило 4% от общего количества больных. Больные, срок прослеживания которых составил менее 3 месяцев на момент подготовки публикации, в исследование включены не были.

Лечение проводилось на линейном ускорителе Varian Clinac iX с энергиями 6 и 15 МВ, с применением технологий 3D CRT или IMRT (в зависимости от клинической ситуации). Прослеживание больных выполнялось с использованием данных канцер-регистра Национального центра онкологии МЗ РА и на основании данных собственного телефонного опроса пациентов.

Медиана возраста больных (22-мужчины и 30-женщин) составила 60,5 лет (22 - 81). Распределение по патологиям: опухоли ЦНС - 17 больных, метастатическое поражение головного мозга - 10, гинекология - 6, опухоли головы и шеи - 6, метастатическое поражение костей скелета - 4, рак молочной железы - 3, другие локализации – 6; распределение по стадиям заболевания: в III стадии – 7 (13,5%) больных, в IV – 37 (71,1%), неклассифицируемые – 8 (15,4%).

Средний интервал между двумя курсами радиотерапии составил 34,5 месяцев (1,5 - 252); медиана суммарной эквивалентной дозы от двух курсов облучения – 99 Гр (56-121. Исключая больных, получивших ре-РТ по поводу повторного метастатического поражения костей или головного мозга, суммарная эквивалентная доза составляла 102 Гр (84 - 121); средний срок прослеживания больных после ре-РТ составил 9 месяцев (4 -29,5).

Ниже, в таблице, приведена сводная характеристика пациентов.

Таблица

Данные пациентов, включенных в исследование

Пол	
Мужской	22 (42,3%)
Женский	30 (57,7%)
Медиана возраста	60,5 лет (22 - 81)
Распределение по патологиям	
Опухоли ЦНС	17 (32,8%)
МТС головного мозга	10 (19,2%)
Гинекологические опухоли	6 (11,5%)
Опухоли головы и шеи	6 (11,5%)
МТС костной системы	4 (7,7%)
Рак молочной железы	3 (5,8%)
Другие локализации	6 (11,5%)
Стадия заболевания	
III стадия	7 (13,5%)
IV стадия	37 (71,1%)
Неклассифицируемые	8 (15,4%)
Средний интервал между двумя курсами РТ	34,5 месяца (1,5 - 252)
Средняя эквивалентная суммарная доза обоих курсов РТ	99 Гр (56 - 121)
Исключая пациентов с мтс поражением головного мозга и костной системы	102 Гр (84 - 121)
Средний срок прослеживания после re-РТ	9 месяцев (4 - 29,5)

Результаты и обсуждение

К моменту подготовки данной публикации средняя продолжительность жизни после второго курса РТ составила 6,5 месяцев (1 - 23) у скончавшихся больных. У 7 пациентов из 52-х, чей индекс Карновского изначально составлял не выше 60%, продолжительность жизни составила 3,5 и меньше месяцев, что оказало сильное влияние на общую статистику продолжительности жизни у всей когорты больных. Без учета указанных 7 больных в статистическом анализе медиана продолжительности жизни у оставшихся больных оказалась равной 10 месяцам (4 - 23).

По состоянию на 31.03.2022 года живы 31 (59,6%) пациент, чья медиана прослеживания составляет 12 месяцев (6 - 31). В настоящий момент продолжается рекрутирование больных и их прослеживание.

Оценивается также послелучевое качество жизни больных и количество лучевых осложнений. Смертных случаев, связанных с проведенным лечением, и заметного снижения качества жизни зафиксировано не было.

Результаты, полученные в ходе данного проспективного исследования, показывают, что проведение повторного облучения с применением новых технологий (вплоть до повторного куративного курса РТ) позволяет добиться улучшения показателей выживаемости без снижения качества жизни пациентов. Необходима тщательная селекция контингента больных, являющихся возможными кандидатами для re-РТ, с учетом ряда факторов, связанных с предыдущим лечением, временным промежутком наступления рецидива, гистологическими параметрами, общим состоянием больных и т.д., являющимися прогностическими критериями для каждой локализации опухолей.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов по представленному материалу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ang K.K., Jiang G.-L., Feng Y., Stephens L. ., et al. "Extent and kinetics of recovery of occult spinal cord injury," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 50, no. 4, pp. 1013–1020, 2001
2. Bartsch R. et al. "Retrospective analysis of re-irradiation in malignant glioma: A single-center experience," *Wiener Klinische Wochenschrift*, v. 117, no. 23–24, pp. 821–826, Dec. 2005, doi: 10.1007/s00508-005-0475-z
3. Caudell J.J. et al. "Volume, Dose, and Fractionation Considerations for IM-RT-based Reirradiation in Head and Neck Cancer: A Multi-institution Analysis," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 100, no. 3, pp. 606–617, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.11.036
4. Choe K.S. et al. "Prior chemoradiotherapy adversely impacts outcomes of recurrent and second primary head and neck cancer treated with concurrent chemotherapy and reirradiation," *Cancer*, v. 117, no. 20, pp. 4671–4678, Oct. 2011, doi: 10.1002/cncr.26084
5. Howard S.P., Krauze A., Chan M.D., Tsien C., and Tomé W.A. "The evolving role for re-irradiation in the management of recurrent grade 4 glioma," *Journal of Neuro-Oncology*, v. 134, no. 3, Springer New York LLC, pp. 523–530, Sep. 01, 2017, doi: 10.1007/s11060-017-2392-1
6. Huisman M., van den Bosch M.A.A.J., Wijlemans J.W., van Vulpen M., van der Linden Y.M., and Verkooijen H.M., "Effectiveness of reirradiation for painful bone metastases: A systematic review and meta-analysis," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 84, no. 1, pp. 8–14, Sep. 2012, doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.080
7. Janot F. et al. "Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma," *Journal of Clinical Oncology*, v. 26, no. 34, pp. 5518–5523, Dec. 2008, doi: 10.1200/JCO.2007.15.0102
8. Kirkpatrick J.P., van der Kogel A.J., and Schultheiss T.E., "Radiation Dose-Volume Effects in the Spinal Cord," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 76, no. 3 SUPPL., Mar. 2010, doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.095
9. Langendijk J.A., Bourhis J. and Langendijk J.A., "Reirradiation in squamous cell head and neck cancer: recent developments and future directions," *Current Opinion in Oncology*, v. 19, pp. 202–209, 2007
10. Lee N. et al. "Salvage Re-Irradiation for Recurrent Head and Neck Cancer," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 68, no. 3, pp. 731–740, Jul. 2007, doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.055
11. Mayer R. and Sminia P. "Reirradiation Tolerance of the Human Brain," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 70, no. 5, pp. 1350–1360, Apr. 2008, doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.08.015
12. Nieder C., Grosu A.L., Andrasschke N.H., and Molls M. "Proposal of human spinal cord reirradiation dose based on collection of data from 40 patients," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 61, no. 3, pp. 851–855, Mar. 2005, doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.06.016
13. Okamoto Y. et al. "Lung reirradiation for locally recurrent lung cancer previously treated with radiation therapy," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 52, no. 2, pp. 390–396, 2002
14. Salama J.K. et al. "Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 64, no. 2, pp. 382–391, Feb. 2006, doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.07.005
15. Scoccianti S. et al. "Re-irradiation as salvage treatment in recurrent glioblastoma: A comprehensive literature review to provide practical answers to frequently asked questions," *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 126, Elsevier Ireland Ltd, pp. 80–91, Jun. 01, 2018, doi: 10.1016/j.critrev-onc.2018.03.024
16. Shi W. et al. "Investigating the Effect of Reirradiation or Systemic Therapy in Patients With Glioblastoma After Tumor Progression: A Secondary Analysis of NRG Oncology/Radiation Therapy Oncology Group Trial 0525," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 100, no. 1, pp. 38–44, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.08.038
17. Sommers G.M. et al. "Outcome of Recurrent Cervical Carcinoma following Definitive Irradiation," *Gynecologic oncology*, v. 35, pp. 150–155, 1989
18. Stewart F.A., Oussoren Y., and Luts A. "Original Contribution Long-term recovery and reirradiation tolerance of mouse bladder," *Radiation Oncology Biol. Phys.*, v. 18, pp. 1399–1406, 1990
19. Stewart F.A., Oussoren Y., van Tinteren H., and Bentzen S.M. "Loss of reirradiation tolerance in the kidney with increasing time after single or fractionated partial tolerance doses," *International Journal of Radiation Biology*, v. 66, no. 2, pp. 169–179, 1994, doi: 10.1080/09553009414551071
20. Straube C. et al. "A Second Course of Radiotherapy in Patients with Recurrent Malignant Gliomas: Clinical Data on Re-irradiation, Prognostic Factors, and Usefulness of Digital Biomarkers," *Current Treatment Options in Oncology*, v. 20, no. 9, Springer New York LLC, Sep. 01, 2019, doi: 10.1007/s11864-019-0673-y
21. Sulman E.P. et al. "IMRT Reirradiation of Head and Neck Cancer-Disease Control and Morbidity Outcomes," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 73, no. 2, pp. 399–409, Feb. 2009, doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.04.021
22. Takiar V. et al. "Reirradiation of head and neck cancers with intensity modulated radiation therapy: Outcomes and analyses," in *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, Jul. 2016, v. 95, no. 4, pp. 1117–1131, doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.03.015
23. Wondergem J., van Ravels F.J.M., Reijnart I.W.C., And B.S. and Strootman E.G. "Biology Original Contribution Reirradiation tolerance of the rat heart," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 36, no. 4, pp. 811–819, 1996

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՆԱԽԿԻՆՈՒՄ ԾԱՌԱԳԱՅԹՎԱԾ ՏԱՐԲԵՐ ՏԵՂԱԿԱՅՍԱՆ ՈՒՌՈՒՑՔՆԵՐԻ ՌԵՑԻԴԻՎՆԵՐԻ ԿԱՍ ԾԱՌՈՒՆԱԿԱԿԱՆ ԱՃԻ ԿՐԿՆԱԿԻ ՌԱԴԻՈԹԵՐԱՊԻԱՅԻ ՆՊԱՏԱԿԱՅԱՐՄԱՐՈՒԹՅԱՆ ՄԱՍԻՆ

Քարամյան Ն.Ս.^{1,2}, Առուստամյան Մ.Կ.¹

¹. «ԻՐԱՄԵԴԻՔԵՐՈՒՄ» ռադիոթերապիայի կենտրոն

². ՀՀ ԱՆ Ս. Ավրաբեկյանի անվ. առողջապահության ազգային ինստիտուտ, ուռուցքաբանության ամբիոն

Բանալի բառեր՝ ճառագայթային թերապիա, ճառագայթային թերապիայի կրկնակի կուրս (ռեիռադիացիա):

Ներածություն: Հիվանդների շրջանում նախկինում ճառագայթված ծավալում ռեցիդիվի կամ երկրորդային ուռուցքի առաջացման դեպքում հաճախ անհրաժեշտ է իրականացնել նախկինում ճառագայթված ծավալի կրկնակի ճառագայթում (ռեիռադիացիա): Նախկինում համարվում էր, որ մեկ անատոմիական զոնան կյանքի ընթացքում կարող է ճառագայթվել մեկ անգամ (հաշվի առնելով նորմալ հյուսվածքների տոլերանտությունը), և կրկնակի ճառագայթումն այլևս չէր քննարկվում (կատարվել էին միայն շատ սահմանափակ քանակով հետազոտություններ): Դա պայմանավորված էր նաև այն հանգամանքով, որ հին տեխնոլոգիաները հնարավորություն չէին տալիս լիարժեք պաշտպանելու ուռուցքի շրջակա առողջ հյուսվածքները և կարող էին հանգեցնել ծանր բարդությունների: Վերջին տասնամյակներում ռադիոթերապիայի տեխնիկական հնարավորությունների և ռադիոկենսաբանության զարգացմանը զուգահեռ ավելանում են նման հրապարակումների քանակը, սակայն դրանք հիմնականում ռետրոսպեկտիվ հետազոտություններ են և չունեն հավաստի ապացուցողական մակարդակ առաջին անգամ ճառագայթման ցուցումների համեմատ: Այնուամենայնիվ, ռեիռադիացիան կարող է ոչ միայն լինել որպես պալիատիվ բուժում, այլև հնարավորություն է տալիս հասնելու հիվանդության երկարատև տեղային հսկողության: Ներկայումս բուժական մոտեցումներով և տեխնիկական հնարավորություններով հնարավոր է երկրորդ անգամ ճառագայթել ցանկացած տեղակայման ուռուցք ընդհուպ երկրորդ կուրսով դոզա:

Նպատակը: Վերլուծելով հիվանդների ապրելիության ցուցանիշները, հնարավոր բարդությունները և կյանքի որակը՝ ուսումնասիրել կրկնակի ճառագայթային բուժման նշանակման նպատակահարմարությունը ուռուցքների տարբեր տեղակայման ժամանակ:

Նյութերը և մեթոդները: Ուսումնասիրվել են 1300 հիվանդների տվյալներ, որոնք 2019թ. մարտ ամսից մինչև 2022թ. մարտը ստացել են ճառագայթային բուժում «ԻՐԱՄԵԴԻՔԵՐՈՒՄ» ճառագայթային կենտրոնում: Վերլուծության համար առանձնացվել է 52 հիվանդ, որոնք ստացել են ճառագայթային բուժման կրկնակի կուրս (ռեիռադիացիա): Դա կազմում է ընդհանուր հիվանդների 4%-ը: Հիվանդների տարիքի մեդիանն կազմել է 60,5 տարեկան (22 - 81), 22 տղամարդ, 30 կին, ըստ ախտորոշման՝ կենտրոնական նյարդային համակարգի ուռուցքներ ունեցել է 17 հիվանդ, գլխուղեղի երկրորդային մետաստատիկ

ախտահարում՝ 10, գինեկոլոգիական ուռուցքներ՝ 6, գլխի և պարանոցի ուռուցքներ՝ 6, ոսկրային համակարգի մետաստատիկ ախտահարում՝ 4, կրծքագեղձի քաղցկեղ՝ 3, այլ տեղակայման ուռուցքներ՝ 6: Հիվանդության փուլը եղել է III - 7 հիվանդի դեպքում, IV՝ 37-ի դեպքում, չդասակարգվող՝ 8-ի դեպքում:

Երկու կուրսերի միջև եղած ինտերվալի մեդիանն կազմել է 34,5 ամիս (1,5 - 252 ամիս): Երկու կուրսերի գումարային էկվիվալենտ դոզայի մեդիանն կազմել է 99 Գր (56 - 121 Գր): Բացառելով այս ցանկից գլխուղեղի և ոսկրային համակարգի երկրորդային ախտահարմամբ հիվանդներին՝ երկու կուրսերի գումարային էկվիվալենտ դոզայի մեդիանն կազմեց 102 Գր (84 - 121 Գր), հիվանդների հսկողության մեդիանն կրկնակի ռադիոթերապիայի կուրսից հետո կազմում է 9 ամիս (1 - 29,5 ամիս):

Արդյունքները: Հսկողության ընթացքում մահացած հիվանդների ապրելիության մեդիանն կազմում է 6,5 ամիս (1 - 23): 52 հիվանդից 7-ի դեպքում, որոնք ի սկզբանե ունեցել են ցածր Կառնոֆսկու գործակից (60%), ապրելիությունը կազմել է 3,5 ամիս և ավելի քիչ: Բացառելով նրանց վերլուծությունից՝ մյուս հիվանդների ապրելիության մեդիանն կազմեց 10 ամիս (4 - 23 ամիս): 31.03.2022 դրությամբ ողջ է 31 հիվանդ (59,6%), որոնց հսկողության մեդիանն կազմում է 13 ամիս (5-29,5 ամիս):

Գնահատվել են նաև հիվանդների հետճառագայթային կյանքի որակը և բարդությունների քանակը: Կյանքի որակի նվազեցում վաղ շրջանում և բուժման հետ կապված մահվան դեպքեր չեն գրանցվել:

Տվյալ պրոսպեկտիվ հետազոտության արդյունքները ցույց են տալիս, որ նորագույն տեխնոլոգիաներով կրկնակի ռադիոթերապիայի կուրս անցկացնելով (ընդհուպ երկրորդ կուրսով դոզա)՝ կարելի է հասնել հիվանդների ապրելիության բարձրացման՝ առանց կյանքի որակի ցուցանիշների նվազման: Բուժական կամ տույնիսկ պալիատիվ ռադիոթերապիայի կրկնակի կուրս նախատեսելիս պետք է հաշվի առնել մի շարք գործոններ՝ պայմանավորված նախկինում ստացած բուժմամբ և հիվանդի անհատական բնութագրերով: Անհրաժեշտ է կատարել հիվանդների մանրակրկիտ ընտրություն՝ հաշվի առնելով վերոնշյալ գործոնները:

Պլանավորվում է հետազոտությունն ավարտելուց հետո մշակել կրկնակի ճառագայթման ենթակա հիվանդների ընտրության չափանիշների ուղեցույց:

SUMMARY

ABOUT THE EXPEDIENCY OF RE-IRRADIATION OF PREVIOUSLY IRRADIATED TUMORS RELAPSES AND CONTINUED GROWTH FOR DIFFERENT LOCALIZATIONS

Karamyan N.S.^{1,2}, Arustamyan M.K.¹¹ "IRA Medical Group" Radiotherapy Center² National Institute of Health after S. Avdalbekyan, MoH, RA, Department of Oncology**Keywords:** radiation therapy, re-irradiation.

Introduction: The development of a recurrence or a second tumor in previously irradiated patients requires, in some cases, repeated radiotherapy (reirradiation) of the previously irradiated tissue volume. In the past decades, it was widely believed that it was possible to irradiate one anatomical zone in curative doses only once (taking into account the tolerance of healthy tissues) and the issue of repeated irradiation was practically not discussed (there are only a few studies). This approach was due to the fact that the use of old technologies did not allow sufficient protection of healthy tissues surrounding the tumor, which led to severe complications. Due to the development of radiotherapy technologies and new advances in radiobiology, the number of studies on the re-irradiation of recurrent tumors has recently increased significantly, however, they are mainly retrospective in nature and do not have a sufficient evidence compared to indications for primary radiotherapy. However, re-irradiation can be used not only for palliative purposes, but also to achieve long-term local control. Modern medical approaches and technical capabilities make it possible to re-irradiate tumors of any localization, up to the second curative dose.

Purpose: To investigate the expediency of repeated irradiation of patients with different tumor localizations, taking into account the survival rates of patients, possible complications and subsequent quality of life.

Materials and methods: For the first time in Armenia, an analysis of the results of reirradiation is carried out on the basis of the experience of one clinic. The results of treatment of 1300 patients, who received radiotherapy at the IRA MEDICAL Group Radiotherapy Center from March 2019 to March 2022 were studied. The study included 52 patients, who received the second course of RT, which accounted for 4% of the total number of patients. The median age of patients was 60.5 years (22 - 81), including 22 men, 30 women, based on pathologies: CNS

tumors - 17 patients, brain metastasis - 10, gynecology - 6, head and neck tumors - 6, metastatic skeletal bone lesions - 4, breast cancer - 3, other localizations - 6. Stage of the disease: III - 7 patients, IV - 37, unclassified - 8.

The mean interval between two courses of radiotherapy was 34.5 months (1.5 - 252). The median total equivalent dose from two irradiation courses is 99 Gy (56-121). Except of the patients, who received reirradiation for metastatic relapse, the total equivalent dose was 102 Gy (84-121), and the median follow-up time after reirradiation was 9 months (4-29.5).

Results: The average life expectancy of patients, who died during the observation period was 6.5 months (1-23). In 7 out of 52 patients, who initially had low KPS (60%), survival was up to 3.5 months or less. After excluding these patients from further statistical analysis, the median survival of the remaining patients was 10 months (4 - 23). As of March 31, 2022, 31 patients (59.6%) are alive, with an average follow-up of 13 months (5 - 29.5).

The number of post-radiation complications and the quality of life of patients were also assessed. There were no treatment related deaths or reduced quality of life in the early stages.

The results of this prospective study demonstrate that the use of the latest technologies in repeat radiotherapy can improve survival and quality of life in these patients. Thanks to new technologies, it is possible to conduct a repeated course of radiotherapy even in curative doses. When planning the second therapeutic or palliative course of radiotherapy, it is necessary to carefully select patients, taking into account a number of factors related to the previous treatment and the individual characteristics of the patient.

After completion of the study, we plan to create recommendations on the criteria for selecting candidates for re-irradiation.

<https://doi.org/10.56936/18291775-2022.34-37>

ՐՏԴ՝ 616.71-007.234

ԳԼՅՈՒԿՈՎՈՐՏԻԿՈՒԴ-ԻՆԴՈՒԿՑՎԱԾ ՕՍՏԵՈՂՈՐՈՉԻ ԱՐԴԻԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ, ԿԱՆԽԱՐԳԵԼՄԱՆ ԵՎ ԲՈՒԺՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ՄՈՏԵՑՈՒՄՆԵՐԸ

Էֆրեմիդու Մ.Լ.¹, Օսիպյան Մ.Ա.¹, Ղապինյան Ի.Ս.², Գինոսյան Բ.Վ.¹

¹ ԵՊԲՀ ներքին հիվանդությունների (ռևմատոլոգիա) ամբիոն, «Յերացի» թիվ 1 համալսարանական հիվանդանոց

² ԵՊԲՀ ներքին հիվանդությունների պրոպեդևտիկայի ամբիոն, «Յերացի» թիվ 1 համալսարանական հիվանդանոց

Ստացված է՝ 22.04.2022, գրախոսված է՝ 20.05.2022, ընդունված է՝ 19.10.2022

Բանալի բառեր՝ գլյուկոկորտիկոստերոիդներ, երկրորդային օստեոպորոզ, կոտրվածքների ռիսկ, FRAX, քիսֆոսֆոնատներ:

Օստեոպորոզը հենաշարժիչ համակարգի ախտահարումն է, բնութագրվում է ոսկրային զանգվածի նվազմամբ, ոսկրային հյուսվածքի միկրոարխիտեկտոնիկայի խանգարմամբ, որը հանգեցնում է ոսկրերի փխրունության և կոտրվածքների հավանականության մեծացման [11]:

Գլյուկոկորտիկոստերոիդները (ԳԿՍ) լայնորեն կիրառվում են ռևմատոլոգների, ներզատաբանների, թոքաբանների, թերապևտների և այլ մասնագետների կողմից՝ մի շարք համակարգային աուտոիմունային հիվանդությունների բուժման ժամանակ իմունային համակարգի բորբոքումը ճնշելու նպատակով: Ողջ աշխարհի բնակչության 1-2%-ը երկարատև բուժվում է գլյուկոկորտիկոիդային թերապիայով, այդ պատճառով ստերոիդ-ինդուկցված օստեոպորոզը երկրորդային օստեոպորոզի ամենահաճախակի պատճառն է և յաթոնգեն հիվանդություն է [8, 13, 18]:

Հոդվածի նպատակն է մատնանշել ԳԿՍ-երի բուժման հետևանքով երկրորդային օստեոպորոզի առաջացման կանխարգելման արդիականությունը: Սույն աշխատանքը հնարավորություն կընձեռնի ռևմատոլոգներին, ընտանեկան բժիշկներին, թերապևտներին մշակելու գլյուկոկորտիկոիդ-ինդուկցված օստեոպորոզով և մեծ ռիսկի գոտում առկա հիվանդների վարման ճիշտ և ժամանակակից ռազմավարությունը, որն էլ իր հերթին կնպաստի օստեոպորոզի հետևանքով առաջացած կոմպրեսիոն կոտրվածքներով հիվանդների քանակի նվազմանը, ինչպես նաև տվյալ խմբի հիվանդների կյանքի որակի

բարելավմանը:

Հոդվածը բացի տեսական նյութից պարունակում է նաև գործնական առաջարկություններ նման հիվանդներին տարբեր ռիսկի գործոնների առկայության դեպքում վարելու վերաբերյալ, որն էլ ավելի է հեշտացնում հոդվածի գործնական կիրառությունը: Աշխատանքի նպատակներից է նաև FRAX ցուցանիշի հաշվման ներդրումը գլյուկոկորտիկոիդ-ինդուկցված օստեոպորոզի առնչվող բժիշկների պրակտիկայում:

ԳԿՍ-ով երկարատև բուժվող հիվանդների 10%-ի դեպքում ախտորոշվում է կոտրվածք, իսկ 30-40%-ի դեպքում ռադիոգրաֆիկ տվյալներով հայտնաբերվում են ողերի կոտրվածքներ: Հատկանշական է, որ ոսկրային հյուսվածքի զանգվածի ամենամեծ կորուստը կատարվում է ԳԿՍ-ով բուժման առաջին 3-6 ամիսների ընթացքում [6]: Հետագայում բուժմանը զուգահեռ ոսկրային զանգվածը շարունակում է նվազել, սակայն ավելի դանդաղ: Կոտրվածքների ռիսկի մեծացումը և ոսկրային հյուսվածքի զանգվածի կորուստն ուղիղ համեմատական են ընդունած ԳԿՍ-ի դեղաչափին: Հետևաբար գլյուկոկորտիկոիդ-ինդուկցված օստեոպորոզը դեղաչափ-կախյալ պրոցես է [6, 20]: Օրական մեծ և կոմուլատիվ մեծ դեղաչափերը մեծացնում են կոտրվածքների ռիսկը, հատկապես ողերի կոտրվածքների, քանի որ ԳԿՍ-ներն առավելապես ազդում են տրաբեկուլյար ոսկրերի վրա [6, 20]:

Գլյուկոկորտիկոիդների ազդեցության մեխանիզմները ոսկրային հյուսվածքի վրա բազմազան են: ԳԿՍ-ներն ազդում են ոսկրային բոլոր բջիջների վրա՝ թե՛ օստեոբլաստների, թե՛ օստեոցիտների և թե՛ օստեոկլաստների [6]: Ակտիվացնելով պրոապոպտոտիկ մոլեկուլները՝ ԳԿՍ-ները հանգեցնում են օստեոցիտների սինթեզի և նրանց քանակի նվազման, RANKL-ի գանդի և M-CSF-գործոնների էքսպրեսիայի մեծացման, օստեոպրոտոգերինի էքսպրեսիայի նվազման, որն էլ հանգեցնում է օստեոկլաստոգենեզի, օստեոկլաստների ակտիվացմանը և հետևաբար ոսկրային ռեգորբցիայի ուժգնացմանը [3, 6, 19]: Այս ուղին դիտվում է ԳԿՍ-

* ՆԱՍԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ

Մ.Լ. Էֆրեմիդու

ԵՊԲՀ, ներքին հիվանդությունների (ռևմատոլոգիա) ամբիոն

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կորյունի 2

Էլ. փոստ՝ efremidu@outlook.com

Հեռ.՝ (+374) 91 89 81 66

ների ընդունման սկզբնական փուլում: ԳԿՍ-ներ երկարատև ընդունելու դեպքում մեծանում է PPAR- γ 2-ի, ինչպես նաև սկլերոստինի էքսպրեսիան՝ բացասական ազդեցություն թողնելով Wnt/ β -կատենին ազդանշանային մեխանիզմի վրա, որն էլ իր հերթին հանգեցնում է օստեոբլաստների նախորդներից օստեոբլաստների տարբերակման խաթարմանը, օստեոբլաստների պրոապոպտոտիկ մոլեկուլների ակտիվացմանը [6, 12, 16]: Ի վերջո օստեոբլաստոգենեզն ընկճվում է, օստեոբլաստների քանակը՝ նվազում, որի հետևանքով նվազում է ոսկրագոյացումը: Այսպիսով, ԳԿՍ-ների ընդունման սկզբնական փուլում ակտիվանում է ոսկրերի ռեգորոգիան, իսկ հետագայում՝ խափանվում ոսկրագոյացումը:

Բացի ոսկրային հյուսվածքի վրա անմիջական ազդեցությունից, ԳԿՍ-ներն ունեն նաև միջնորդավորված ազդեցություն, այն է՝ բացասական ազդեցություն կալցիումի ներծծման վրա (նվազեցնում են կալցիումի աբսորբցիան աղիքներում, ավելացնում են էքսկրեցիան երիկամներում), աճի հորմոնի ընկճում, հարվահանաձև գեղձի աշխատանքի խաթարում (պարաթիրեոիդ հորմոնի գերակտիվացում), սեռական հորմոնների թերարտադրություն [6, 16]: Այս բոլոր մեխանիզմներն իրենց հերթին հանգեցնում են ոսկրագոյացման և ոսկրային հյուսվածքի հանքայնացման նվազման, ոսկրային հյուսվածքի միկրոարխիտեկտոնիկայի խանգարման և ոսկրի քայքայման մեծացման:

ԳԿՍ-ները ռևմատոլոգի կողմից նշանակվում են շարակցական հյուսվածքի աուտոիմունային հիվանդությունների դեպքում, ուստի թե՛ պրոբորբոքային միջնորդակայութերը (TNF- α , IL-6, IL-17 և այլն), թե՛ բուն ռևմատոլոգիական հիվանդությունները (հոդերի դեֆորմացիաները, շարժումների սահմանափակումը, անշարժացումը), թե՛ ԳԿՍ-ի ազդեցությունը մկանային հյուսվածքի վրա (մկանային ատրոֆիա, որն էլ լրացուցիչ ռիսկի գործոն է վայր ընկնելու և կոտրվածք ստանալու) բացասաբար են ազդում ոսկրային հյուսվածքի կառուցվածքի և նրա զանգվածի վրա՝ հանգեցնելով ոսկրային հյուսվածքի քայքայման հարաճման [2, 5, 17]:

Այսպիսով, ակնհայտ է երկարատև ԳԿՍ-ային թերապիա ստացող հիվանդների շրջանում երկրորդային օստեոպորոզի և կոտրվածքների ռիսկը հնարավորինս վաղ կանխարգելելու անհրաժեշտությունը:

2017-ին ամերիկյան ռևմատոլոգների կոլեգիան (American College of Rheumatology) մշակել և սահմանել է ուղեցույցներ գլոկոկորտիկոիդ-ինդուկցված օստեոպորոզի կանխարգելման և բուժման համար [4, 7]: Առաջնորդվելով այս ուղեցույցով՝ առաջնային

են կոտրվածքների ռիսկի գնահատումը և վերագնահատումը: Կոտրվածքի ռիսկի առաջնային գնահատման համար հիվանդներին բաժանում են 2 խմբի [4]:

Առաջին խմբի հիվանդների (մինչև 40 տարեկան) դեպքում գնահատում են՝

- ◆ անամնեստիկ տվյալները՝ ԳԿՍ-ների ընդունման դեղաչափն ու վաղեմությունը, ընկնելը, կոտրվածքների առկայությունը, կոտրվածք ստանալու ռիսկի գործոնները, ինչպիսիք են՝ թերսնուցումը, քաշի կտրուկ կորուստը, հիպոգոնադիզմը, երկրորդային հիպերպարաթիրեոզը, վահանաձև գեղձի ախտահարումը, ազդրի կոտրվածքի ընտանեկան անամնեզը, վնասակար սովորությունները (ալկոհոլի և ծխախոտի չարաշահում), ուղեկցող հիվանդությունների առկայությունը,
- ◆ ֆիզիկական զննման տվյալները՝ մարմնի քաշի և հասակի չափումը, մկանային ուժի ստուգումը,
- ◆ հավանական, սակայն չբացահայտված կոտրվածքների հայտնաբերումը՝ շոշափելիս ողնաշարի պրոյեկցիայով ցավոտությունը, կոնքոսկրի և ստորին կողի միջև տարածության նվազումը,
- ◆ ԳԿՍ-ային թերապիան սկսելուց 6 ամիս անց անհրաժեշտ է կատարել դենսիտոմետրիա:

Երկրորդ խմբի հիվանդների (40 տարեկանից մեծ) դեպքում գնահատում են.

- ◆ FRAX-ը (Fracture Risk Assessment Tool)՝ կոտրվածքի ռիսկը գնահատող ալգորիթմը: ԳԿՍ-ներ օրական $>7,5$ մգ ընդունելու դեպքում FRAX-ը պետք է բազմապատկել մեծ օստեոպորոտիկ կոտրվածքի դեպքում 1,15-ով, իսկ ազդրոսկրի կոտրվածքի դեպքում՝ 1,2-ով: Մեծ օստեոպորոտիկ կոտրվածք են ողնաշարի (կլինիկորեն), բազկոսկրի և նախադաստակի ոսկրերի կոտրվածքները [4, 10]:
- ◆ Դենսիտոմետրիան պետք է կատարել հնարավորինս շուտ՝ ԳԿՍ-ային թերապիան սկսելուց առնվազն 6 ամսվա ընթացքում:

ԳԿՍ երկարատև ընդունող հիվանդները պետք է մշտապես լինեն դինամիկ հսկողության տակ, և բուժման ընթացքում պետք է կատարվի կոտրվածքների ռիսկի վերագնահատում:

Առաջին խմբի այն հիվանդները (մինչև 40 տարեկան), որոնք չարունակում են իրենց բուժումը ԳԿՍ-ով և կոտրվածքի միջին կամ մեծ ռիսկի խմբում են (անամնեզում կոտրվածք, ըստ դենսիտոմետրիայի՝ Z-score <-3 կամ ոսկրային ընդհանուր զանգվածի 10%-ի տարեկան կորուստ, ԳԿՍ-երի մեծ դեղաչափի ընդունում՝ պրեդնիզոլոն ≥ 30 մգ/օր կամ >5 գ կումուլատիվ, բազմաթիվ օստեոպորոտիկ

ռիսկի գործոնների միաժամանակյա առկայություն, օստեոպորոզի դեմ դեղի չընդունում), պետք է դենսիտոմետրիա կատարեն 2-3 տարին մեկ անգամ [4, 7, 10]:

Երկրորդ խմբի հիվանդները (40 տարեկանից մեծ) բաժանված են հետևյալ ենթախմբերի.

- ◆ Հիվանդներ, որոնք շարունակում են իրենց բուժումը ԳԿՍ-ով և չեն ստացել օստեոպորոզի բուժում (կալցիումը և վիտամին D-ն հաշվի չի առնվում), նրանց դեպքում պետք է հաշվել FRAX-ը և կատարել դենսիտոմետրիա 1-3 տարին մեկ անգամ:
- ◆ Հիվանդներ, որոնք ստանում են ԳԿՍ-ների մեծ դեղաչափ (պրեդնիզոլոն ≥ 30 մգ/օրը կամ > 5 գ կոմոկատիվ) կամ անամնեզում ունեն կոտրվածք. նրանց դեպքում պետք է հաշվել FRAX-ը և կատարել դենսիտոմետրիա ավելի հաճախ, քան 1-3 տարին մեկ անգամ:
- ◆ FRAX-ի ալգորիթմի հաշվում և դենսիտոմետրիա 1-3 տարին մեկ անգամից հազվադեպ կարելի է կատարել այն բուժառնությունների դեպքում, որոնք ստանում են ԳԿՍ-ների քիչ դեղաչափ և անամնեզում չունեն կոտրվածք:
- ◆ Հիվանդներ, որոնք շարունակում են իրենց բուժումը ԳԿՍ-ով և ստացել են նաև օստեոպորոզի բուժում. նրանց դեպքում կարելի է կատարել դենսիտոմետրիա 2-3 տարին մեկ անգամ շարունակաբար ամբողջ ԳԿՍ-ով բուժման ընթացքում:
- ◆ Հիվանդներ, որոնք շարունակում են իրենց բուժումը ԳԿՍ-ով և հակաօստեոպորոտիկ դեղերով և դեռ շարունակում են մնալ միջինից մեծ ռիսկային խմբում. նրանց դեպքում պետք է դենսիտոմետրիա կատարել 2-3 տարին մեկ անգամ:

Այնուամենայնիվ, անգամ կանխարգելման միջոցառումների ամբողջ ծավալն ապահովելու դեպքում ԳԿՍ-ներ ընդունելը կարող է հանգեցնել երկրորդային օստեոպորոզի առաջացման, և հարկավոր է անցնել հաջորդ փուլին՝ բուժմանը [1, 4, 7, 9, 10, 14, 15]: Այս փուլում կարևոր է հաշվի առնել ոչ միայն դեղորայքային բուժումը, այլև սովորեցնել հիվանդներին առողջ ապրելակերպ վարել (ընդունել բալանսավորված սնունդ, հետևել քաշին, կատարել ֆիզիկական վարժություններ, դադարեցնել ծխելը և սահմանափակել ալկոհոլի ընդունումը): Կալցիումի (1000–1200 մգ/օր) և վիտամին D-ի (600–800 IU/օր) բավարար քանակի ընդունումը նույնպես օստեոպորոզի կանխարգելման և բուժման հիմնաքարերից մեկն է [4, 15]: Անցնելով գլյուկոկորտիկոիդ-ինդուկցված օստեոպորոզի բուժման դեղորայքային մոտեցումներին՝ նշենք, որ ըստ վերոնշյալ ուղեցույցի՝ առաջարկվում է՝ ≥ 40

տարեկան, ոչ մանկածնման տարիքի կանայք և ≥ 40 տարեկան տղամարդիկ, որոնք ունեն կոտրվածքների առաջացման միջինից մեծ ռիսկ, պետք է ստանան դեղորայքային բուժում ներընդունման բիսֆոսֆոնատներով [1, 4, 7, 14]: Անարդյունավետության դեպքում բուժման համար օգտագործվում են ներերակային բիսֆոսֆոնատներ, երկրորդային ընտրության դեղեր են տերիպարատիդը, դենոսումաբը:

- Այլ են մոտեցումները մանկածնման (ռեպրոդուկտիվ) տարիքի, հղիություն պլանավորող կանանց դեպքում, քանի որ ներերակային բիսֆոսֆոնատները և դենոսումաբը պոտենցիալ ռիսկ են պտղի համար, և դրանք հարկավոր է նշանակել միայն կոտրվածք ստանալու շատ մեծ ռիսկի դեպքում, ուստի տվյալ դեպքում երկրորդ ընտրության դեղ է տերիպարատիդը [1, 4, 14]: Շատ կարևոր հարց. ինչպե՞ս վարվել, եթե բուժառնուն ստանում է հակաօստեոպորոտիկ բուժում, բայց ընդհատել է ԳԿՍ-ային թերապիան [4, 9]՝
- ◆ կոտրվածքի քիչ ռիսկ ունենալու դեպքում հարկավոր է դադարեցնել հակաօստեոպորոտիկ դեղ ընդունելը, բայց շարունակել օգտագործել կալցիում և վիտամին D,
- ◆ կոտրվածքի միջին և մեծ ռիսկ ունենալու դեպքում խորհուրդ է տրվում մինչև վերջ ավարտել և չդադարեցնել հակաօստեոպորոտիկ դեղն ընդունելը:

Ամփոփում

Գլյուկոկորտիկոիդ-ինդուկցված օստեոպորոզը երկրորդային օստեոպորոզի ամենահաճախադեպ պատճառն է:

- ◆ Ոսկրային զանգվածի ամենամեծ կորուստը լինում է ԳԿՍ թերապիան սկսելուց առաջին 3-6 ամիսների ընթացքում:
- ◆ ԳԿՍ-ները սկզբնական շրջանում հանգեցնում են ոսկրի ռեգորբեցիայի մեծացման, իսկ հետագայում ոսկրագոյացման ընկճման:
- ◆ Կոտրվածքի հավանականությունն ուղիղ համեմատական է ԳԿՍ-ների ընդունման երկարատևությանն ու ընդունած դեղաչափին:
- ◆ Անհրաժեշտ է ճիշտ ժամանակին գնահատել օստեոպորոտիկ կոտրվածքի բոլոր ռիսկերն ու կանխարգելել դրանց առաջացումը:
- ◆ Հակաօստեոպորոտիկ բուժումն իրականացնելիս հարկավոր է հաշվի առնել այնպիսի գործոններ, ինչպիսիք են հիվանդի տարիքը, անամնեզում կոտրվածքի առկայությունը, ԳԿՍ-ի ընդունման ժամկետն ու կոմոկատիվ դեղաչափը, ուղեկցող հիվանդությունները, կոտրվածքի ռիսկը և այլն:
- ◆ Ներընդունման բիսֆոսֆոնատները առաջին

ընտրության դեղերն են՝ օստեոպորոտիկ կոտրվածքները կանխարգելելու և երկրորդային

օստեոպորոզը բուժելու դեպքում:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Amiche M., Lévesque L., Gomes T. et al. Effectiveness of oral bisphosphonates in reducing fracture risk among oral glucocorticoid users: three matched cohort analyses. *J. Bone Miner. Res.*, 2018; 33(3): 419-429. doi: 10.1002/jbmr.3318
2. Balasubramanian A., Wade S.W., Adler R.A. et al. Glucocorticoid exposure and fracture risk in patients with new-onset rheumatoid arthritis. *Osteoporos. Int.*, 2016; 27(11):3239-3249. doi: 10.1007/s00198-016-3646-z
3. Boyce B.F., Xing L., Biology of RANK, RANKL and osteoprotegerin. *Arthritis Res. Ther.*, 2007, 9, S1, doi.org/10.1186/ar2165
4. Buckley L., Guyatt G., Fink H.A. et al. American college of rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res.*, 2017; 69(8):1095-1110. doi: 10.1002/acr.23279
5. Bultink I.E., Lems W.F., Kostense P.J., Dijkmans B.A., Voskuyl A.E. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2005; 52: 2044- 50, doi: 10.1002/art.21110
6. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine*, 2018; 61(1):7-16. doi:10.1007/s12020-018-1588-2
7. Compston J., Cooper A., Cooper C. et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch. Osteoporos.*, 2017; 12(1):43. doi: 10.1007/s11657-017-0324-5
8. Fardet L., Petersen I., Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. *Rheumatology (Oxford)*, 2011; 50 (11): 1982-90, doi: 10.1093/rheumatology/ker017
9. Hayes K., Baschant U., Hauser B. et al. When to Start and Stop Bone-Protecting Medication for Preventing Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Front. Endocrinol.*, 2021, doi.org/10.3389/fendo.2021.782118
10. Kanis J.A., Johansson H., Oden A., McCloskey E.V. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos. Int.*, 2011; 22(3):809-816. doi: 10.1007/s00198-010-1524-7
11. Khan M., Cheung A.M., Khan A.A. Drug-related Adverse Events of Osteoporosis Therapy. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, 2017; 46 (1): 181-192, doi: 10.1016/j.eccl.2016.09.009
12. Ohnaka K., Tanabe M., Kawate H. et al. Glucocorticoid suppresses the canonical Wnt signal in cultured human osteoblasts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005; 329:177-181, doi: 10.1016/j.bbrc.2005.01.117
13. Overman R.A., Yeh J.Y., Deal C.L. Prevalence of oral glucocorticoid usage in the United States: a general population perspective. *Arthritis Care Res.*, 2013; 65(2):294-298. doi: 10.1002/acr.21796
14. Raterman H.G., Bultink I.E.M., Lems W.F. Current Treatments and New Developments in the Management of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Drugs, 2019, 79:1065-87. doi: 10.1007/s40265-019-01145-6
15. Ross A.C., Manson J.E., Abrams S.A. et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011; 96: 53- 8. doi: 10.1210/jc.2010-2704
16. Sato A.Y., Cregor M., Delgado-Calle J. et al. Protection from glucocorticoid-induced osteoporosis by anti-catabolic signaling in the absence of sost/sclerostin. *J. Bone Miner. Res.*, 2016;31:1791-1802, doi: 10.1002/jbmr.2869
17. Sato A.Y., Richardson D., Cregor M. et al. Glucocorticoids induce bone and muscle atrophy by tissue-specific mechanisms upstream of E3 ubiquitin ligases. *Endocrinology*. 2017; 158(3):664-677. doi: 10.1210/en.2016-1779
18. Silverman S., Curtis J., Saag K. et al. International management of bone health in glucocorticoid-exposed individuals in the observational GLOW study. *Osteoporos. Int.*, 2015; 26(1):419-420, doi: 10.1007/s00198-014-2883-2
19. Tobeiha M., Moghadasin M., Amin N. et al. RANKL/RANK/OPG Pathway: A mechanism involved in exercise-induced bone remodeling. *BioMed Research International* 2020,11, doi:10.1155/2020/6910312
20. van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Abenham L. et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology*, 2000; 39:1383-1389. doi: 10.1093/rheumatology/39.12.1383

РЕЗЮМЕ

ГЛЮКОКОРТИКОИД-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ОСТЕОПОРОЗ: АКТУАЛЬНОСТЬ, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Эфремиду М.Л.¹, Осибян М.А.¹, Казинян И.С.², Гиносян К.В.¹

¹ЕГМУ, Кафедра ревматологии, Университетская больница «Гераци»

²ЕГМУ, Кафедра пропедевтики внутренних болезней, Университетская больница «Гераци»

Ключевые слова: глюкокортикостероиды, вторичный остеопороз, риск переломов, FRAX, бисфосфонаты.

Остеопороз, индуцированный глюкокортикоидами (ГК), является самой частой причиной вторичного остеопороза. Наибольшая потеря костной массы происходит в течение первых 3-6 месяцев после начала глюкокортикоидной терапии. ГК посредством ряда механизмов первоначально приводят к усилению резорбции костной ткани, далее – последующему подавлению костеобразования. Риск переломов прямо пропорционален длительности и кумулятивной дозе принимаемых ГК. Необходимо вовремя проводить оценку и переоценку рисков остеопоротических переломов и предотвратить их возникновение. Денситометрию следует проводить пациентам в возрасте до 40 лет через 6 месяцев после

начала ГК-терапии. Для пациентов старше 40 лет нужно считать FRAX-алгоритм оценки риска переломов. При проведении лечения остеопороза необходимо учитывать такие факторы, как возраст больного, наличие перелома в анамнезе, продолжительность приема и дозировку ГК, сопутствующие заболевания, риск перелома и т.д. Пероральные бисфосфонаты являются препаратами первой линии для профилактики остеопоротических переломов и лечения вторичного остеопороза. При неэффективности их, лечение проводят внутривенными бисфосфонатами, в качестве препаратов второй линии рассматривают терипаратид, деносумаб. Не стоит забывать о немедикаментозном лечении и обучать пациентов вести здоровый образ жизни.

SUMMARY

GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS: RELEVANCE, MODERN APPROACHES TO PREVENTION AND TREATMENT

Efremidu M.L.¹, Osipyan M.A.¹, Ghazinyan I.S.², Ginosyan K.V.¹

¹YSMU, Department of Rheumatology, "Heratsi" University Hospital

²YSMU, Department of Internal Diseases Propaedeutic, "Heratsi" University Hospital

Keywords: *glucocorticoids, secondary osteoporosis, fracture risk, FRAX, bisphosphonates.*

Glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP) is a common cause of secondary osteoporosis. The highest rate of bone loss occurs within the first 3–6 months of glucocorticoid treatment. Direct effects of glucocorticoids on bone include an early, transient increase in bone resorption and long-term suppression of bone formation. The risk of fractures is directly proportional to the duration and dosage of glucocorticoids taken. It is necessary to assess and reassess the risks of osteoporotic fractures in time and prevent their occurrence. Densitometry should be performed in patients under the age of 40 years 6 months after the start of corticosteroid therapy. For patients older than 40

years FRAX should be considered. When treating osteoporosis, it is important to take into account such factors as the age of the patient, the history of fractures or osteoporosis, the duration of administration and cumulative dosage of glucocorticoids, concomitant diseases, the risk of fracture, etc. Bisphosphonates are the first-line treatment option for the prevention of fracture in patients receiving glucocorticoids. If oral bisphosphonates are ineffective, intravenous bisphosphonates are used for treatment. Teriparatide and denosumab are considered as second-line drugs. It is also important to educate patients to lead a healthy lifestyle.

ԼՅԱՐԴԱՅԻՆ ԴՐՍԵՎՈՐՈՒՄՆԵՐԸ COVID-19 ՎԻՐՈՒՍԱՅԻՆ ՎԱՐԱԿԻ ԴԵՊՅՈՒՄ ԵՎ ՌԵՄԴԵՍԻՎԱԿԱՆ ԱՁԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԼՅԱՐԴԻ ՖՈՒԿՑԻԱՅԻ ՎՐԱ ԱՅԴ ՀԻՎԱՆՂՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ

Մինասյան Ա.Մ.¹, Ասոյան Վ.Ա.², Հովհաննիսյան Ա.Հ.², Սիմոնյան Ա.Ռ.¹, Խաչատրյան Թ.Ա.¹, Սանամյան Ա.Վ.¹, Չեյնալյան Ա.Հ.¹, Ավետիսյան Ն.Մ.¹, Մամուլյան Ա.Վ.¹, Հակոբյան Ա.Պ.¹

¹ԵՊԲՀ, ներքին հիվանդությունների (պուլմոնոլոգիայի և նեֆրոլոգիա) ամբիոն

²ԵՊԲՀ, ինֆեկցիոն հիվանդությունների ամբիոն

Ստացված է՝ 03.10.2022, գրախոսված է՝ 14.10.2022, ընդունված է՝ 19.10.2022

Բանալի բառեր՝ COVID-19, հեպատոցիտների վնասում, տրանսամինազներ, ռեմիսիվիր:

Կորոնավիրուսային հիվանդությամբ հիվանդների շրջանում լյարդային ֆերմենտների բարձր մակարդակը կարող է հայտնաբերվել 14-76% դեպքերում [2, 7]: Համաձայն վերջին մետաանալիզի տվյալների, որը ընդգրկել է 107 աշխատանք (20874 COVID-19 դրական հիվանդ), լյարդային հիպերֆերմենտեմիան գրանցվել է 23.1%-ի դեպքում [1, 2]: Լյարդի վնասման տարբերակն ավելի հաճախ հեպատոցելյուլյար է, գերակշռող դեպքերում՝ աննշան կամ անցողիկ [4, 7, 9, 13]: Phipps M.M. et al. 2273 COVID-19 վիրուսային վարակով հիվանդների ռետրոսպեկտիվ հետազոտության արդյունքում 45% հիվանդների դեպքում նշում են լյարդի աննշան վնասում (ԱԼԱՏ-ը նորմալի վերին մակարդակի սահմանում կամ 2 անգամ այդ սահմանից ցածր), չափավոր վնասում (2-5 անգամ վերին սահմանից բարձր) 21% դեպքերում և արտահայտված վնասում (5 անգամ վերին մակարդակից ավել) 6.4% դեպքերում [13]:

Համաձայն մեծ ռետրոսպեկտիվ հետազոտության տվյալների՝ ԱՍԱՏ-ի բարձր մակարդակը նկատվել է ավելի հաճախ, քան ԱԼԱՏ-ի դեպքում՝ հաստատելով այն փաստը, որ ԱՍԱՏ-ը կարող է լինել COVID-19 վիրուսային վարակի ախտորոշման հավաստի ինդիկատոր [6]: Լյարդի վնասման մարկեր կարող է հանդիսանալ նաև խոլեստատիկ տարբերակը, որն ավելի հազվադեպ է զուգորդվում COVID-19 վիրուսային վարակի հետ [11,13], իսկ ԳԳՏ-ի բարձր մակարդակը ներկայացված է մեկ հետազոտության արդյունքում

COVID-19 վիրուսային վարակով հիվանդների 13,6%-ի շրջանում [14]:

COVID-19 վիրուսային վարակով և լյարդային ֆերմենտների բարձր մակարդակով հիվանդների շրջանում մի շարք պատճառներ պայմանավորված չեն COVID-19 վիրուսային վարակով, սակայն կարող են զուգորդվել վերջինիս հետ, դրանցից են՝ հեպատիտներ A-ն, B-ն, C-ն, միոկարդի իշեմիան, այլ մկանների վնասումը, ցիտոկինների արտազատման համախտանիշը [7, 12, 19]: Singh S. et al. հաշվի առնելով ԱՄՆ-ում 2780 COVID-19 դրական հիվանդների շրջանում կատարված հետազոտության արդյունքները, նշում են մահացության մեծ ռիսկ լյարդի նախորդող հիվանդությամբ հիվանդների շրջանում, առանց լյարդային ախտահարման հիվանդների համեմատ [16]:

Ըստ Kulkarni A.V. et al. մետաանալիզի արդյունքների COVID-19 վիրուսային վարակով հիվանդների 25,4%-ի դեպքում նշում են դեղերի ընդունմամբ պայմանավորված լյարդի վնասում, որը ռեմիսիվիրի դեպքում կազմում է 15,2% [12]: Գրականության մեջ ներկայացված ռեմիսիվիրի հեպատոտոքսիկ ազդեցության վերաբերյալ տվյալները սահմանափակ են: Չկան ռեմիսիվիրի կիրառման վերաբերյալ հետազոտություններ լյարդի վնասմամբ հիվանդների շրջանում: Ինչպես հավաստում են European Medicines Agency տվյալները, ռեմիսիվիրը տոքսիկ է հեպատոցիտների նկատմամբ, և FDA-ն նշում է լյարդի ֆերմենտների մակարդակի բարձրացում ռեմիսիվիրով բուժված հիվանդների շրջանում [5]:

Լյարդի դիսֆունկցիայի հաճախականության մեծացումը COVID-19 վիրուսային վարակով հիվանդների շրջանում և այն ռեմիսիվիրի կիրառմանը վերագրելը բնարկման անհրաժեշտություն է առաջացնում: Աննշանից (Grade 1) չափավոր (Grade 2) տրանսամինազեմիան նկատվել է ռեմիսիվիր ստացած առողջ կամավորների շրջանում, որը նորմալացել է ռեմիսիվիրի կիրառման ավարտի հետ մեկտեղ [18]: Մի շարք հեղի-

* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ

Ա.Մ. Մինասյան

ԵՊԲՀ, ներքին հիվանդությունների (պուլմոնոլոգիայի և նեֆրոլոգիա) ամբիոն

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կորյունի 2

Էլ. փոստ՝ armine_minasyan@yahoo.com

Հեռ.՝ (+374) 93 86 45 19

նակներ նույնպես արձանագրել են տրանսամինազների մակարդակի աննշան բարձրացում՝ պայմանավորված ռեմիսիվի շնչանակմամբ [3, 10, 20]:

SIMPLE-Severe հետազոտության ընթացքում գնահատվել է ռեմիսիվի 5 և 10 օրվա շնչանակման արդյունավետությունը և անվտանգությունը COVID-19 վիրուսային վարակի ծանր ընթացքով հոսպիտալացվածների շրջանում, նշվել է 3-4° տրանսամինազների բարձր մակարդակ բուժման ընդհատումով 2,5% և 3,6% հիվանդների դեպքում 5 և 10 օր բուժում ստացածների շրջանում համապատասխանաբար [8]: Անդրադառնալով SIMPLE- Moderate ռանդոմիզացված բազմակենտրոն հետազոտությանը, որը գնահատել է ռեմիսիվի 5 և 10 օրվա շնչանակման նաև ստանդարտ բուժման արդյունավետությունը և անվտանգությունը, և նշում է լյարդի բիոքիմիական հետազոտության տվյալների նույն մակարդակը բոլոր երեք խմբերում, ավելի հաճախ տրանսամինազների 3-4° բարձրացումը ստանդարտ բուժում ստացած հիվանդների շրջանում [17]:

Ամփոփելով կարող ենք նշել, որ լյարդային հիպերֆերմենտեմիան հիմնականում աննշան է կամ չափավոր արտահայտված և սովորաբար չի հանգեցնում բուժման դադարեցմանը [13-15]: Ավելին՝ լյարդի ֆերմենտային ֆունկցիայի խանգարումը հակացուցում չէ COVID-19 վիրուսային վարակի ռեմիսիվի բուժմանը, և ֆերմենտային տեղաշարժերը պետք է մոնիթորինգի ենթարկվեն բոլոր հոսպիտալացված հիվանդների դեպքում [1]:

Հետազոտության նպատակը

Հաշվի առնելով խնդրի գիտական ուսումնասիրության ժամանակակից մակարդակը և արդիականությունը՝ հետազոտության նպատակն է ուսումնասիրել լյարդի ֆունկցիոնալ փոփոխությունները COVID-19 վիրուսային վարակի դեպքում, նաև գնահատել ռեմիսիվի ազդեցությունը լյարդի ֆերմենտների մակարդակի վրա այդ հիվանդների շրջանում:

Հետազոտության նյութը և մեթոդները

Հետազոտությունը ռետրոսպեկտիվ է, ուսումնասիրվել են COVID 19 վիրուսային վարակով 58 հիվանդների հիվանդության պատմություններ: Հիվանդության պատմագրերը ընտրվել են՝ հաշվի առնելով COVID-19 վիրուսային վարակի ախտորոշումը՝ հաստատված RT-PCR, O_2 -կախյալ, $SpO_2 \geq 94\%$ (սենյակային օդի պայմաններում), ԱԼԱՏ/ԱՍԱՏ մակարդակը <5 անգամ, հաստատված թոքաբորբ (թոքերի ՅՇ):

Անամնեզում նշվում են շփումը վարակվածների հետ, կլինիկական սիմպտոմների առկայությունը (ջերմության բարձրացում, ռեսպիրատոր սիմպտոմներ):

Հիվանդները բուժվել են «Միքայելյան վիրաբուժության ինստիտուտ»-ի COVID թերապիա բաժանմունքում 09.21-12.21թ.: Ընտրանքը բաժանվել է երկու խմբի՝ միայն ռեմիսիվի ստացածներ՝ I խումբ (n = 40), II խումբ (n = 18)՝ ռեմիսիվի զուգակցված ցեֆտրիաքսոնի հետ: Բոլոր հիվանդները առաջին օրը ստացել են ռեմիսիվի 200 մգ x 1, այնուհետև 100 մգ x 1/օր ներերակային ճանապարհով 4 օր տևողությամբ: II խմբի հիվանդները ռեմիսիվի զուգահեռ ստացել են ցեֆտրիաքսոն 1գ x 2/օր ն/ե, 5 օր: Հիվանդների միջին տարիքը 65,4 է, (IQR 57,25-71): Տղամարդիկ կազմել են 47% (27), կանայք՝ 53% (31): Հոսպիտալացման միջին տևողությունը եղել է 9,8 (IQR 7.5 - 12) օր:

Տվյալների բազան ստեղծվել է Microsoft Excel ծրագրով: Վիճակագրական վերլուծության համար կիրառվել է R 4.2.0 ծրագիրը: Քանակական միավորները նկարագրելիս կիրառվել է մեդիան + IQR, համեմատելիս՝ երկկողմանի t թեստ տարբեր վարիացիաների համար: Որակական տվյալները նշվել են տոկոսով, համեմատվել Chi-Squared թեստով:

Արդյունքներ և քննարկում

Վերլուծելով պատմագրերից ստացված տվյալները (աղյուսակ 1)՝ պարզ է դառնում, որ I խմբի հիվանդները, որոնց դեպքում թոքերի ախտահարումը ըստ ՅՇ-ի՝ 15% է, ստացել են միայն ռեմիսիվի: C-ՌՊ-ի (մգ/լ) մակարդակը այդ հիվանդների դեպքում ընդունվելիս եղել է 25, իսկ դուրս գրվելիս՝ 22, ԱԼԱՏ 25/36,5, ԱՍԱՏ 22,65/32,4 (Մ/լ) ընդունվելիս/դուրս գրվելիս համապատասխանաբար:

II խմբի հիվանդների դեպքում թոքերի ախտահարման մակերեսը կազմել է 25%, որն ավելին է քան I խմբի հիվանդներինը: Այդ հիվանդները 5 օր ստացել են ռեմիսիվի հետ համատեղ ցեֆտրիաքսոն ն/ե ճանապարհով:

Բացի դրանից, C-ՌՊ, ԱԼԱՏ, ԱՍԱՏ մակարդակներն արձանագրվել են ավելի բարձր ցուցանիշներով (նորմայի սահմաններում) ընդունվելիս, նվազումով C-ՌՊ-ի պարագայում, մինչդեռ լյարդի ֆերմենտային ֆունկցիայի խանգարումը նկատվել է ցուցանիշների աննշան շեղումներով, որը հավանաբար կարելի է բացատրել հեպատոցիտների շարունակական վնասումով վիրուսային վարակով պայմանավորված, նաև ռեմիսիվի բուժմամբ և վերջինիս ցեֆտրիաքսոնի հետ զուգակցմամբ:

Աղյուսակ 1

Տվյալ	I խումբ (n = 40) ռեմդեսիվիր	II խումբ (n = 18) ռեմդեսիվիր+ցեֆտրիաքսոն	p value
Տղամարդ (%)	50% (20)	39% (7)	0,43
Կին (%)	50% (20)	61% (11)	
Տարիք մեդիան	65,5 IQR 56-72	64 IQR 61-71	0,996
Թոքերի ախտահարում (ՅՇ) մեդիան	15 IQR 5-20	25 IQR 15-45	0,01
C-ՌՊ 1 (մգ/լ) մեդիան (ընդունվելիս)	25 IQR 8,99-52,37	41,93 IQR 20,41-75,4	0,32
C-ՌՊ 2 (մգ/լ) մեդիան (դուրս գրվելիս)	22,46 IQR 8,47-24,86	30,53 IQR 9,07-49,14	0,13
ԱԼԱՏ1 (Մ/լ) մեդիան (ընդունվելիս)	25 IQR 17,2-42,7	31,75 IQR 16-50,6	0,88
ԱԼԱՏ2 (Մ/լ) մեդիան (դուրս գրվելիս)	36,5 IQR 21,1-36,5	36,5 IQR 28,8-52,1	0,38
ԱՍԱՏ1 (Մ/լ) մեդիան (ընդունվելիս)	22,65 IQR 16,1-30,1	25,8 IQR 14,7-50,5	0,78
ԱՍԱՏ2 (Մ/լ) մեդիան (դուրս գրվելիս)	32,4 IQR 16,5-32,5	31,55 IQR 14,2-32,4	0,74

ՅՇ – համակարգչային շերտագրություն, ԱԼԱՏ – ալանինամինոտրանսֆերազա

C-ՌՊ – C-ռեակտիվ սպիտակուց, ԱՍԱՏ – ասպարտատամինոտրանսֆերազա

Եզրակացություն

Այսպիսով, ռեմդեսիվիրի կիրառումը COVID-19 վիրուսային վարակով հիվանդների շրջանում զուգորդվում է լարդի բիոքիմիական ցուցանիշների աննշան տեղաշարժով, առանց բուժման ընդհատման անհրաժեշտության: Որպես հետևություն, նշենք որ մինչև ռեմդեսիվիրով բուժման սկիզբը անհրաժեշտ է որոշել լարդի բազային ֆունկցիան բոլոր հիվանդների շրջանում, իրականացնել ամենօրյա մոնիտորինգ լարդի ֆունկցիոնալ վիճակի վերաբերյալ այդ հիվանդների շրջանում թերապիայի ընթացքում, խուսափելով COVID-19 վիրուսային վարակով հոսպիտալացվածների շրջանում այլ հեպատոտոքսիկ դեղամիջոցների կիրառումից:

Նկատվում է նաև, որ լարդային ֆերմենտների մակարդակն աննշան շեղումներով զուգորդվում է ավելի ծանր ընթացքի հետ այդ հիվանդների շրջանում: Բացի

COVID-19 վիրուսային վարակից, այդ հիվանդների վարման ընթացքում պետք է նաև հաշվի առնել մինչև ստացիոնար ընդունվելը լարդի վնասմանը հանգեցնող այլ պատճառների առկայությունը (ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղամիջոցներ, հակաբիոտիկներ): Չնայած COVID-19 վիրուսային վարակի բուժումը կարող է փոխկապված լինել լարդի ֆունկցիայի խանգարման հետ (համաձայն մասնագիտական գրականության տվյալների), սակայն այն չարունակվում է մոնիթորինգի պայմաններում: Լյարդային հիվանդությունների հետազոտման ամերիկյան ասոցիացիան նախատեսում է մի շարք հետազոտություններ՝ բնութագրելու COVID-19 վիրուսային վարակի ընթացքը և ելքը լարդի բրոնխիալ հիվանդություններով հիվանդների շրջանում՝ նպատակ ունենալով ներկայացնելու այդ հիվանդների վարման ուղեցույցներ [15]:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Abdul Aleem, MD^a, Guruprasad Mahadevaiah, MD^b, Nasir Shariff, MD^c, and Jiten P. Kothadia, MD^d
2. Cai Q, Huang D, Yu H, et al COVID-19: Abnormal liver function tests. J Hepatol 2020; 73(3):566–574. doi:10.1016/j.jhep.2020.04.006
3. Carothers C, Birrer K, Vo M.. Acetylcysteine for the treatment of suspected remdesivir-associated acute liver failure in COVID-19: a case series. Pharmacotherapy. 2020;40(11):1166–1171. doi:10.1002/phar.2464. [Crossref], [Web of Science ®], [Google Scholar]
4. Cha MH, Regueiro M, Sandhu DS. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. World J Gastroenterol 2020; 26(19):2323–2332. doi:10.3748/wjg.v26.i19.2323-2332. Doi: 10.3748/wjg.v26i19.2323
5. European Medicines Agency. Summary on compassionate use: Remdesivir Gilead. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-compassionate-use-remdesivir-gilead_en.pdf. Published April 3, 2020. Accessed October 20, 2020.
6. Ferm S, Fisher C, Pakala T, et al Analysis of Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of SARS-CoV-2 Infection in 892 Patients in Queens, NY. Clin Gastroenterol Hepatol 2020; S1542-3565(20)30756–4. doi:10.1016/j.cgh.2020.05.049
7. Fix OK, Hameed B, Fontana RJ, et al. Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. Hepatology 2020; 72(1):287–304. doi:10.1002/hep.31281
8. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. N Engl J Med. 2020;383(19):1827–1837. doi:10.1056/NEJMoa2015301. [Crossref], [Web of Science ®], [Google Scholar]
9. Hao SR, Zhang SY, Lian JS, et al Liver Enzyme Elevation in Coronavirus Disease 2019: A Multicenter, Retrospective, Cross-Sectional Study. Am J Gastroenterol 2020; 115(7):1075–1083. doi:10.14309/ajg.0000000000000717
10. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. N Engl J Med. 2020;382(10):929–936. doi:10.1056/NEJMoa2001191. [Crossref], [Web of Science ®], [Google Scholar]
11. Ji D, Qin E, Xu J, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. J Hepatol 2020; 73(2):451–453. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.044
12. Kulkarni AV, Kumar P, Tevethia HV, et al. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19. Aliment Pharmacol Ther 2020; 10.1111/apt.15916. doi:10.1111/apt.15916
13. Phipps MM, Barraza LH, LaSota ED, et al. Acute Liver Injury in COVID-19: Prevalence and Association with Clinical Outcomes in a Large US Cohort. Hepatology 2020; 10.1002/hep.31404. doi:10.1002/hep.31404
14. Ponziani FR, Del Zompo F, Nesci A, et al. Liver involvement is not associated with mortality: results from a large cohort of SARS-CoV-2 positive patients. Aliment Pharmacol Ther 2020; 10.1111/apt.15996. doi:10.1111/apt.15996
15. Sara El Ouali, MD, Carlos Romero-Marrero, MD and Miguel Regueiro, MD Cleveland Clinic Journal of Medicine August 2020, DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc061>
16. Singh S, Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among Patients With Preexisting Liver Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study. Gastroenterology 2020; S0016-5085(20)30585–0. doi:10.1053/j.gastro.2020.04.064
17. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA. 2020;324(11):1048–1057. doi:10.1001/jama.2020.16349. [Crossref], [Web of Science ®], [Google Scholar]
18. US Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization of veklury® (remdesivir). <https://www.fda.gov/media/137566/download>. Published October 2020. Accessed October 22, 2020.
19. Xu Y, Gu J. Cardiac and Muscle Injury Might Partially Contribute to Elevated Aminotransferases in COVID-19 Patients. Clin Gastroenterol Hepatol 2020; S1542-3565(20)30539–5. doi:10.1016/j.cgh.2020.04.042
20. Zampino R, Mele F, Florio LL, et al. Liver injury in remdesivir-treated COVID-19 patients. Hepatol Int. 2020; 14(5):881–883. doi:10.1007/s12072-020-10077-3. [Crossref], [Web of Science ®], [Google Scholar]

РЕЗЮМЕ

ПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ COVID-19 ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ВЛИЯНИЕ РЕМДЕСИВИРА НА ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ У ЭТИХ БОЛЬНЫХ

Минасян А.М.¹, Асоян В.А.², Оганисян А.У.², Симонян А.Р.¹, Хачатрян Т.А.¹, Самаян А.В.¹, Зейналян А.О.¹, Аветисян Н.М.¹, Мамулян А.В.¹, Акопян А.П.¹.

¹ ЕГМУ, Кафедра внутренних болезней (пульмонология и нефрология)

² ЕГМУ, Кафедра инфекционных болезней

Ключевые слова: COVID-19, повреждение печени, трансаминазы, ремдесивир.

COVID-19 вирусная инфекция ассоциируется с повышением уровня биохимических показателей печени в 14%-76% случаев. Ряд авторов связывает патогенетические механизмы повреждения печени при коронавирусной инфекции с прямым цитотоксическим влиянием репликации вируса. Различные препараты, применяемые в лечении COVID-19 являются гепатотоксичными, в 15,2% в случае терапии ремдесивиром. Основываясь на данных рандомизированных исследований, ремдесивир одобрен FDA для лечения госпитализированных больных с коронавирусной инфекцией. И предостерегает относительно повышения печеночных ферментов у этой категории больных.

Учитывая вышесказанное, целью данного исследования является определение функции печени у больных с COVID-19 вирусной инфекцией и оценка влияния ремдесиви-

ра на уровень печеночных ферментов у госпитализированных больных. С этой целью мы изучили 58 историй болезни пациентов с коронавирусной инфекцией, которые лечились в институте хирургии им. Микаеляна А. Л.. Исходя из полученных данных, заключаем, что у больных с 15-25% поражения легких, лечение ремдесивиром приводит к незначительным изменениям (в пределах нормы) уровня аланин- и аспартатаминотрансфераз, что можно приписать к продолжающемуся повреждению гепатоцитов в течение COVID-19 инфекции. Несмотря на это, лечение пациентов с COVID-19 инфекцией ремдесивиром должно продолжаться с определением базовой функции печени (до начала лечения) и мониторингом уровня печеночных ферментов у госпитализированных больных, с избеганием применения других гепатотоксичных препаратов.

SUMMARY

HEPATIC MANIFESTATION OF COVID-19 VIRAL INFECTION AND THE EFFECT OF REMDESIVIR ON LIVER FUNCTION IN THIS PATIENTS

Minasyan A.M.¹, Asoyan V.A.², Hovhannisyan A.H.², Simonyan A.R.¹, Khachatryan T.A.¹, Sanamyan A.V.¹, Zeynalyan A.H.¹, Avetisyan N.M.¹, Mamulyan A.V.¹, Hakobyan A.P.¹

¹ YSMU, Department of Internal Diseases (Pulmonology and Nephrology)

² YSMU, Department of Infectious Diseases

Keywords: COVID-19, liver injury, transaminases, Remdesivir

COVID-19 is associated with elevation of liver biochemistries in 14% -76% of patients. Numerous mechanisms have been hypothesized to explain the pathogenesis of liver injury associated with COVID-19, such as direct cytotoxicity due to virus replication in the liver. Various drugs used in the management of COVID-19 are potential hepatotoxins, in 15.2% of Remdesivir treated patients. Based on the data from randomized controlled trials, Remdesivir was approved by the FDA for treatment of hospitalized patients with COVID-19. At the same time FDA has cautioned about the incidence of elevated liver enzymes in this category of patients.

According to the above, the aim of our study is to reveal liver functional changes in patients with COVID-19 viral infec-

tion and assess Remdesivir influence on liver enzymes level in hospitalized patients. For this purpose we studied 58 cases of COVID-19 patients, who were treated in A.L. Mikaelyan Institute of Surgery. We concluded, that in patients with 15% -25% affected lung tissue (CT-scan data), treatment with Remdesivir led to mild changes (in normal ranges) of alanine and aspartate aminotransferase level, which we can ascribe to continued hepatocytes injury due to COVID infection. Despite this, treatment with Remdesivir of COVID-19 patients should be continued with evaluation of baseline liver function and closely monitored liver enzymes level in hospitalized patients, avoiding the use of other hepatotoxic drugs.

<https://doi.org/10.56936/18291775-2022.34-47>

УДК: 616.316-008.6

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КОРНЕВОГО И КОРОНКОВОГО ДЕНТИНА ЗУБА У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ШЕГРЕНА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Спивак Н.М.¹, Григорьев С.С.¹, Панфилов П.Е.², Зайцев Д.В.²⁻⁴

¹ Уральский государственный медицинский университет, кафедра терапевтической стоматологии, Екатеринбург

² Уральский федеральный университет, институт естественных наук и математики, Екатеринбург

³ Уральский государственный горный университет, Екатеринбург

⁴ Институт высокотемпературной электрохимии УрО РАН, Екатеринбург

Получена: 22.05.2022, рецензирована: 27.06.2022, принята: 19.10.2022.

Ключевые слова: дентин, микроструктура, деформация, разрушение.

При наличии различных заболеваний, прочностные свойства твердых тканей зуба человека имеют тенденцию к снижению. Ярким проявлением данных изменений является синдром Шегрена. Синдром Шегрена - системное заболевание невыясненной этиологии, характерной чертой которого является симптомокомплекс, включающий поражение секретирующих эпителиальных желез с развитием сухого кератоконъюнктивита, паренхиматозного сиалоаденита на фоне аутоиммунного заболевания [3]. Одним из основных стоматологических признаков при данном заболевании на фоне усиливающейся ксеростомии является развитие системного кариозного процесса твердых тканей зуба с поражением биологически иммунных зон [4].

В проведенных ранее исследованиях показано, что у пациентов, страдающих синдромом Шегрена, прочность корневого дентина зубов, микроструктура которых неотличима от здорового дентина, подобна прочности дентина соматически сохраненных пациентов [8]. Результаты этого исследования открыли возможность использования в ортопедических конструкциях корневой части зубов пациентов с данным заболеванием. Для укрепления структуры зуба рекомендовано восстановление коронковой части с использованием эндоканальных штифтов, которые создают дополнительную опору при распределении жевательной на-

грузки [1]. В последнее время для реставрации твердых тканей зубов широко применяются штифты из стекловолокна.

Однако остается неясным, изменяются ли свойства коронкового дентина при синдроме Шегрена. Поэтому существует необходимость в проведении дополнительных исследований механических свойств коронкового дентина у группы пациентов, страдающих синдромом Шегрена. Сжатие является основной схемой напряженного состояния при эксплуатации зубов. Следовательно, выбор данной деформационной схемы для изучения механических свойств дентина является оптимальным, когда моделируется ситуация, наиболее приближенная к реальным условиям.

Целью данного исследования является сравнение в эксперименте механических свойств дентина корневой и коронковой частей зуба при сжатии у пациентов, страдающих синдромом Шегрена, со свойствами интактного дентина.

Материалы и методы

Для проведения исследований использованы четыре резца: два в основной группе (синдром Шегрена) и два в группе сравнения (без соматической патологии), удаленные по медицинским показаниям согласно этическому протоколу Уральского государственного медицинского университета (г. Екатеринбург). Зубы были подвергнуты антисептической обработке и фотодокументированы с помощью фотоаппарата (Cannon D60 с Canon EF-S 60 mmf/2.8 Macro USM и Canon Macrolite MT-24 EX). Далее они были разрезаны вдоль длинной оси на две равные части с помощью алмазной пилы с водным охлаждением объекта реза, что предотвращало зуб от перегрева и повреждения органических компонентов. Поверхности реза зубов сканировали на Epson Perfection V750 Pro. Затем из половинок зубов

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

С.С. Григорьев

Уральский государственный медицинский университет,

кафедра терапевтической стоматологии

Адрес: 620109, г. Екатеринбург, ул. Токарей, 29а

Эл. почта: 9122541494@mail.ru

Тел.: +7 (912) 684 84 84



Рис. 1 Резец пациента, страдающего синдромом Шегрена, и его вертикальное сечение



Рис. 2 Резец здорового пациента и его вертикальное сечение

изготавливали кубовидные образцы с сечением $2 \times 2 \text{ мм}^2$ и толщиной $0,7 \text{ мм}$. Данные размеры образцов являются оптимальными для измерения механических свойств дентина при сжатии [5]. Для приготовления образцов, половинки утоняли на алмазной чашке и с использованием абразивных бумаг. Полученную пластину разрезали на образцы. Размеры контролировали с помощью микрометра МКЦ-25. Было изготовлено десять образцов основной группы и десять из дентина зубов в группе сравнения. Стоит отметить, что образцы изготавливали как из корневого, так и коронкового дентина, поскольку ранее было показано, что механические свойства дентина не зависят от положения в зубе [6].

Механические испытания на одноосное сжатие выполняли на установке Shimadzu AG-X 50 kN. Скорость нагружения была постоянной и равнялась $0,1 \text{ мм/мин}$. Испытания прекращали после достижения максимального напряжения, при котором на деформационной кривой наблюдался перегиб, что соответствует зарождению трещины в образце [7].

Результаты и обсуждение

Микроскопические исследования шлифов обеих

групп показали, что в выбранных анатомически подобных зубах (резцы) пациентов здоровых и с синдромом Шегрена значительных морфологических различий выявлено не было. При аттестации шлифа зуба основной группы (синдром Шегрена) обнаружены области со склерозированным (прозрачный) дентином, захватывающие все поверхности как в корневой, так и в коронковой части зуба. При этом интенсивность изменений имеет тенденцию к усилению от центра к периферии. Вследствие сужения дентинных каналов при избыточном отложении перитубулярного дентина, каналы с их содержимым и межклеточное вещество приобретают одинаковый показатель преломления света [8]. Такой дентин выглядит прозрачным (рис. 1). Внутри зуба имеется полость (корневой канал), форма которой соответствует анатомии корня зуба. В дентине определяется большое количество дентинных каналов. Визуально определяется обызвествленный, глобулярный дентин (*dentinum globulare*) в виде однородно сливающихся белесоватых линий. Наиболее интенсивно он определяется в прилежащих областях к корневому каналу зуба [2]. В коронковой части интактного зуба участков склероза не определяется, наблюдается небольшая область склерозированного

дентина (прозрачного в верхушке корня), что связано с возрастными изменениями (рис. 2).

При испытании на сжатие, деформационные кривые, наиболее близкие к средним в группе, приведены на рисунке 3. Форма кривой для образцов дентина, изготовленных из зубов пациентов с синдромом Шегрена, совпадает с формой кривой для образцов из интактного дентина. На деформационных кривых при начале испытания определяется нелинейное поведение, что связано с несовершенством образцом. Далее кривые линейны до напряжения ~300 МПа, после чего зависимость напряжения от деформации нелинейная. Данное поведение характерно для упруго-пластичных твердых тел.

Зачастую пациенты настроены на сохранение собственных зубов, без ортопедического вмешательства. В диссертационной работе С. С. Григорьева (2011) на основе комплексного материаловедческого подхода доказаны высокоупругие свойства дентина корневой части зуба у больных с синдромом Шегрена, что явилось основанием для их сохранения в качестве опоры при восстановлении коронковой части зуба [3]. В связи с проведенными исследованиями физико-механических свойств коронкового дентина, появляется возможность сохранения и использования не только корня, но и тканей коронки зуба у данной группы пациентов, что дает возможность проведения прямых реставраций пломбировочным материалом и реставраций с использованием стекловолоконных штифтов.

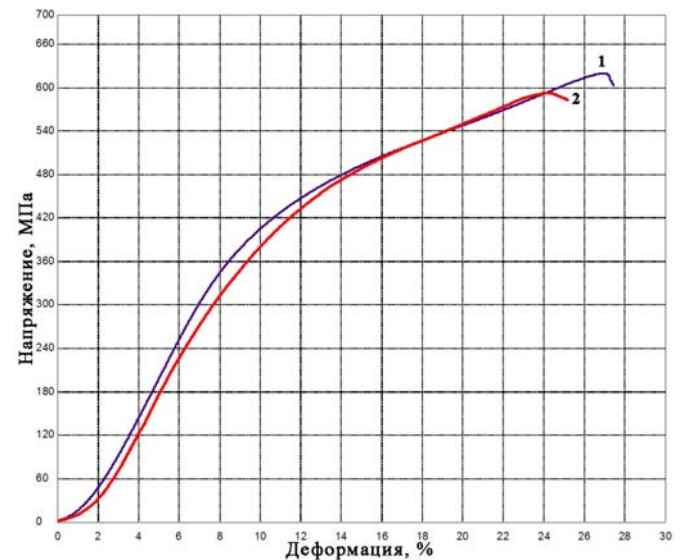


Рис. 3 Деформационные кривые образцов дентина при сжатии: 1-кривая пациента, страдающего синдромом Шегрена, 2-кривая здорового пациента

Заключение

В работе показано, что несмотря на наличие областей склерозированного дентина в зубах пациентов, страдающих синдромом Шегрена, механические свойства коронкового и корневого дентина зубов не отличаются от свойств дентина здорового человека при сжатии. Поэтому коронковая часть зуба так же, как и корневая, может использоваться при реставрации и в качестве основы для ортопедических конструкций.

Благодарности: Работа выполнена при поддержке РФФИ № 20-48-660017 p_a.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аванесов Р.В. Реставрация и реконструкция коронковой части зуба с использованием эластичных штифтов // автореферат на соискание научной степени кандидата медицинских наук. Москва, 2009
2. Анатомия человека под редакцией профессора С.С. Михайлова // М: Медицина, 1973, 584 с.
3. Григорьев С.С. Комплексная стоматологическая реабилитация больных с синдромом Шегрена (клинико - экспериментальное исследование) // автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Екатеринбург, 2011
4. Шипский А.В. Дентальная имплантация и протезирование у пациентов с синдромом Шегрена // Стоматология, 2014, №2, с. 58-63
5. Zaytsev D. Correction of some mechanical characteristics of human dentin under compression considering the shape effect // Materials Science and Engineering C, 2015, v. 49, pp. 101-105
6. Zaytsev D., Grigoriev S., Panfilov P. Deformation behavior of human dentin under uniaxial compression // International Journal of Biomaterials, 2012, v. 2012, Article ID 854539, 8 pages
7. Zaytsev D., Ivashov A.S., Mandra J.V., Panfilov P. On the deformation behavior of human dentin under compression and bending // Materials Science and Engineering C, 2014, v. 41, pp. 83-90
8. Zaytsev D., Grigoriev S., Panfilov P. Deformation behavior of root dentin under Sjögren's syndrome // Materials Letters, 2011, v. 65, pp. 2435-2438

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՇԵԳՐԵՆԻ ՀԱՄԱԽՏԱՆԻՇՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ԱՐՄԱՏԱՅԻՆ ԵՎ ՊՍԱԿԱՅԻՆ ԴԵՆՏԻՆԻ ՍԵՒԱՆԻԿԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՀԱՄԵՄԱՏԱԿԱՆ ԳՆԱՀԱՏԱԿԱՆԸ (ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆ)

Սպիվակ Ն.Ս.¹, Գրիգորև Ս.Ս.¹, Պանֆիլով Պ.Ե.², Չայցև Դ.Վ.²⁻⁴¹ ՌԴ ԱՆ Ուրալի պետական բժշկական համալսարան, Եկատերինբուրգ, Ռուսաստան² Ուրալի դաշնային համալսարան, բնական գիտությունների և մաթեմատիկայի ինստիտուտ, Եկատերինբուրգ, Ռուսաստան³ Ուրալի պետական հանքարդյունաբերության համալսարան, Եկատերինբուրգ, Ռուսաստան⁴ Բարձր ջերմաստիճանային էլեկտրոքիմիայի ինստիտուտ, ՌԳԱ ՈւԼԲ, Եկատերինբուրգ, Ռուսաստան

Բանալի բառեր՝ դենտին, միկրոկառուցվածք, դեֆորմացիա, քայքայում:

Հետազոտությունը ցույց է տալիս, որ չնայած Շեգրենի համախտանիշից տառապող հիվանդների ատամներում առկա են սկլերոզացված դենտինի հատվածներ, սակայն սեղմելիս ատամների պսակային և արմատային դենտինի մեխանի-

կական հատկությունները չեն տարբերվում առողջ մարդու դենտինի մեխանիկական հատկություններից: Ուստի ինչպես ատամի պսակային, այնպես էլ արմատային հատվածը կարող է օգտագործվել վերականգնման ժամանակ և հիմք դառնալ օրթոպեդիկ կոնստրուկցիաների համար:

SUMMARY

THE COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE MECHANICAL PROPERTIES OF THE ROOT AND CROWN TEETH IN PATIENTS WITH SJOGREN'S SYNDROME (EXPERIMENTAL STUDY)

Spivak N.M.¹, Grigoriev S.S.¹, Panfilov P.E.², Zaitcev D.V.²⁻⁴¹ "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Therapeutic Dentistry, Yekaterinburg, Russia² Ural Federal University, Institute of Natural Sciences and Mathematics, Yekaterinburg, Russia³ Ural State Mining University, Yekaterinburg, Russia⁴ Institute of High Temperature Electrochemistry, UB RAS, Yekaterinburg, Russia

Keywords: dentin, microstructure, deformation, destruction.

The paper presents a comparative assessment of the deformation behavior of crown and root teeth removed for medical reasons in patients with the Sjogren's syndrome, with the properties of intact teeth under conditions of uniaxial compression. Microscopic grading of vertical sections of teeth revealed areas of a sclerosis in patients with the Sjogren's syndrome. Mechan-

ical tests have shown that dentin is a strong elastic and durable hard tissue capable of plastic deformation. At the same time, the strength characteristics of teeth with the Sjogren's syndrome does not differ from healthy dentin. Based on this, it can be concluded that dentin in patient with Sjogren's syndrome, both coronal and root, can be used as the basis for restoration.

<https://doi.org/10.56936/18291775-2022.34-51>

УДК: 616.314-002-07

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИМПРЕГНАЦИИ ДЕНТИНА ЗУБОВ НАНОЧАСТИЦАМИ ГИДРОКСИДА МЕДИ-КАЛЬЦИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ КАРИЕСА

Румянцев В.А., Бессуднова А.Р., Блинова А.В., Заблочная Н.В.

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» МЗ РФ, Тверь, Россия

Получена: 28.04.2022, рецензирована: 20.05.2022, принята: 19.10.2022.

Ключевые слова: кариес дентина, гидроксид меди-кальция, гальванофорез, электронно-микроскопическое исследование.

Современные эпидемиологические исследования показывают, что распространенность и интенсивность кариеса зубов у населения не снижаются и эта патология остается основной причиной раннего удаления зубов. В то же время эффективность лечения кариеса зубов в стадии дефекта остается недостаточной из-за рецидивирующего и вторичного кариеса [5]. По поводу рецидивов кариеса проводится около 40% всех связанных с лечением зубов терапевтических стоматологических мероприятий.

При эндодонтическом лечении апикального периодонтита успешно используется метод «депофореза» гидроксида меди-кальция (ГМК), при котором при введении с помощью электрического тока наночастиц препарата в дентинные трубочки (ДТ) осуществляется их деконтаминация и obturation. Это позволяет сохранять зубы с труднопроходимыми корневыми каналами [1]. Используя в качестве источника тока гальваническую пару из двух разных металлов [3], мы получили еще более выраженный эффект при лечении осложненных форм кариеса зубов [2].

При кариесе дентина патогенная микрофлора проникает в ДТ и вызывает его деминерализацию [4], приводящую в дальнейшем к пигментации и нарушению адгезии пломбы. На 1 мм² поверхности дентина приходится около 60000 ДТ с диаметром каждой в среднем 800-1000 нм. Микробная биопленка, размножаясь под пломбой, распространяется вдоль нее, вызывая рецидив кариеса, и в сторону пульпы зуба, вызывая ее воспаление [6, 7]. Для профилактики этих

явлений предлагаются разные способы obturation ДТ: с помощью дентинных адгезивов [12], лазерного [10] и фотодинамического воздействия [11], наночастиц гидроксиапатита [8, 9] и др. Но все они не способны оказывать длительное противомикробное и obturiruyushcheye действие в отношении ДТ. Мы предположили, что наноимпрегнация дентина кариозного зуба ГМК может оказаться эффективной в профилактике рецидивирующего кариеса и пульпита.

Целью исследования явилась электронно-микроскопическая оценка эффективности наноимпрегнации дентина зубов *in vitro* препаратом гидроксида меди-кальция.

Материал и методы

Для исследования в лабораторной модели были подобраны 20 удаленных у пациентов в возрасте от 18 до 42 лет постоянных пораженных кариесом и интактных зубов с сохранившимися коронками. Среди изученных зубов были 8 резцов и клыков, 5 первых и вторых премоляров и 7 первых и вторых моляров как верхней, так и нижней челюсти.

У интактных зубов трепанировали коронку и препарировали полость средней глубины. Если зуб был ранее лечен по поводу кариеса – удаляли старую пломбу и освежали дно полости бором. Дно и стенки полостей обрабатывали 17% раствором ЭДТА для удаления «смазанного» слоя и промывали дистиллированной водой. Импрегнацию дентина осуществляли препаратом ГМК с помощью гальванофореза в лабораторной модели. Она представляла собой ванночку, заполненную физиологическим раствором, в которой в меламиновой губке размещались удаленные зубы так, чтобы их корни до эмалево-дентинной границы находились в растворе. Дно полости покрывали тонким слоем ГМК, сверху помещали алюминиевую фольгу и хлопчатобумажную нить, которая служила дренажем и одновременно электролитическим мостиком к раствору в ванночке. Таким образом, алюминий фольги и медь ГМК

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Румянцев В.А.

Тверской государственный медицинский университет

Адрес: 170100, РФ, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

Эл. почта: rumyancev_v@tvergma.ru

Тел.: +7 (903) 586 78 02

создавали гальваническую пару. Зубы закрывали временной пломбой «Septorack» с выводением наружу дренажа из нити. Величину гальванического тока измеряли мультиметром. Она колебалась в разных зубах от 13 до 15 мкА. В качестве ГМК применяли «Купрал» (Humanchemie GmbH, Германия).

Через 3, 7 и 14 суток (всего 3 серии) зубы вынимали из раствора, удаляли временные пломбы, полости промывали от остатков ГМК дистиллированной водой. Затем зубы тонким алмазным диском распиливали по оси так, чтобы линия среза проходила перпендикулярно дну полости. Поверхности образцов тщательно шлифовали с помощью шлиф-машины и изучали на сканирующем электронном микроскопе (СЭМ) «Hitachi TM3030» (Япония) при ускоряющем напряжении 15 кВ, который также позволяет осуществлять элементный анализ исследуемого материала.

Результаты и обсуждение

Значения гальванического тока, полученные в эксперименте (13-15 мкА), свидетельствуют о том, что такой ток не ощущается пациентом во время процедуры, поскольку эти величины меньше порога чувствительности пульпы зуба при кариесе.

Изучение на электронном микроскопе первой серии образцов дентина зубов (спустя 3 суток наноимпрегнации) показало obturation единичных ДТ на глубину до 25 мкм (рис. 1). В среднем в полях зрения оказались obturированными 10-12% ДТ.

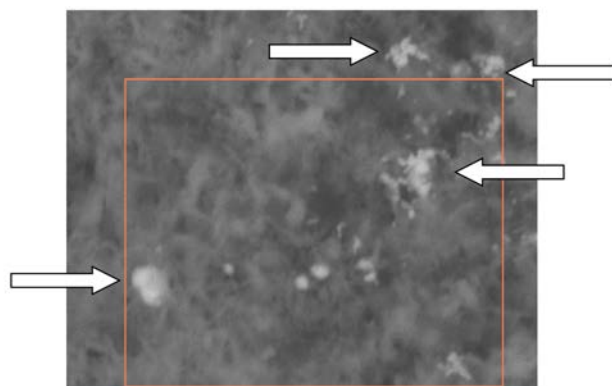


Рис. 1 Поверхностный и интертубулярный дентин 1 серии зубов через 3 суток наноимпрегнации ГМК. Дно полости, СЭМ, ув.×8000. Стрелками показаны участки obturation ДТ ГМК

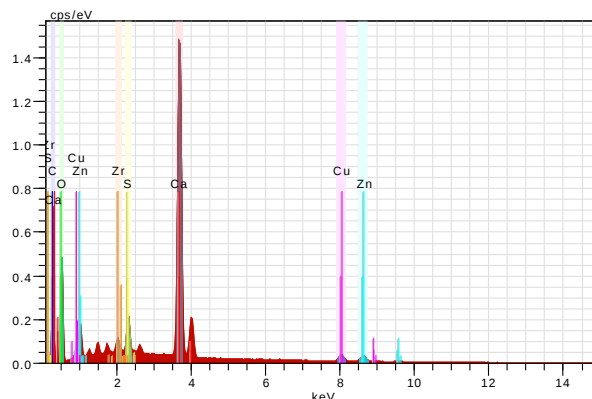


Рис. 2 Элементный состав поверхностей 1 серии сколов зубов через 3 суток наноимпрегнации ГМК по данным СЭМ

Из рисунка 2 следует, что в дентине зубов после наноимпрегнации ГМК преобладает кальций, в меньшей степени – такие элементы, как медь, цинк, сера и др.

Спустя 7 суток наноимпрегнации во второй серии исследований также наблюдалась единичная, но более интенсивная obturation ДТ ГМК на глубину 80-100 мкм (рис. 3). В среднем число obturированных трубочек составило 35-40%.

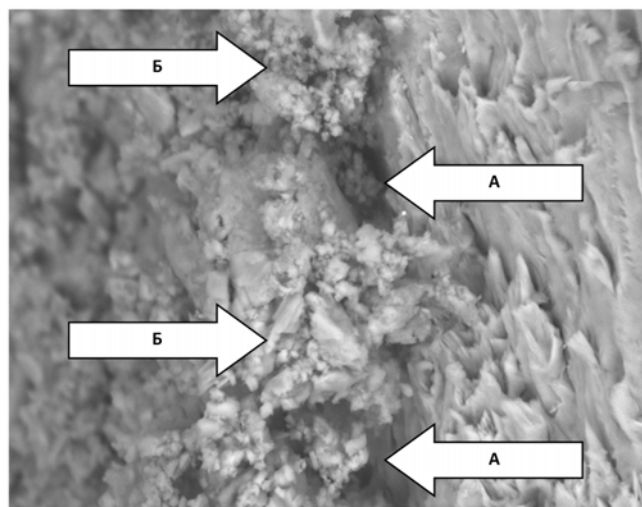


Рис. 3 Поверхностный и интертубулярный дентин 2 серии зубов через 7 суток наноимпрегнации ГМК. Стрелками «А» показаны участки obturation ДТ ГМК. Стрелками «Б» - отложения ГМК на поверхности дентина. Дно полости, СЭМ, ув.×10000

На 14 сутки эксперимента при изучении третьей серии образцов зубов было выявлено значительное увеличение числа obturированных ГМК ДТ на глубину до 800 мкм (рис. 4, 5). Их среднее число в полях зрения составило 85-90%.

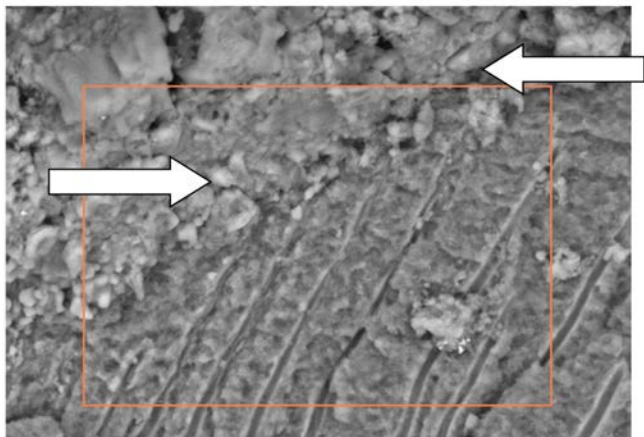


Рис. 4 Поверхностный и интертубулярный дентин 3 серии зубов через 14 суток наноимпрегнации ГМК. Стрелками показаны участки obtурации ДТ ГМК. Дно полости, СЭМ, ув. $\times 2000$

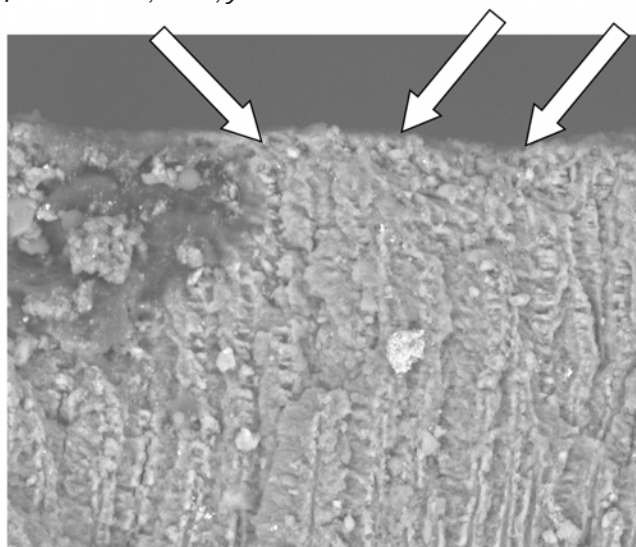


Рис. 5 Поверхностный и интертубулярный дентин 3 серии зубов через 14 суток наноимпрегнации ГМК. Стрелками показаны участки obtурации ДТ ГМК. Дно полости, СЭМ, ув. $\times 8000$

Также было отмечено, что на эффективность наноимпрегнации влияет не только ее длительность, но и такие факторы, как возраст пациента и наличие кариозных поражений на зубах. Так, в зубах, удаленных у 18-20-летних пациентов при одной и той же длительности наноимпрегнации по результатам СЭМ в дентине в среднем на 17% больше содержалось таких элементов, как медь, кальций и сера в сравнении с зубами, удаленными у пациентов в возрасте 30-40 лет. В дентине зубов с кариозными поражениями этих элементов было обнаружено в среднем на 22% меньше, чем в первоначально интактных зубах. Это может объясняться как уменьшением с возрастом диаметра ДТ, так и отложением иррегулярного вторичного дентина.

При кариозных поражениях имеет место выработка заместительного дентина одонтобластами в зоне, прилегающей к кариозному поражению, что также может затруднять процесс проникновения наночастиц ГМК в ДТ.

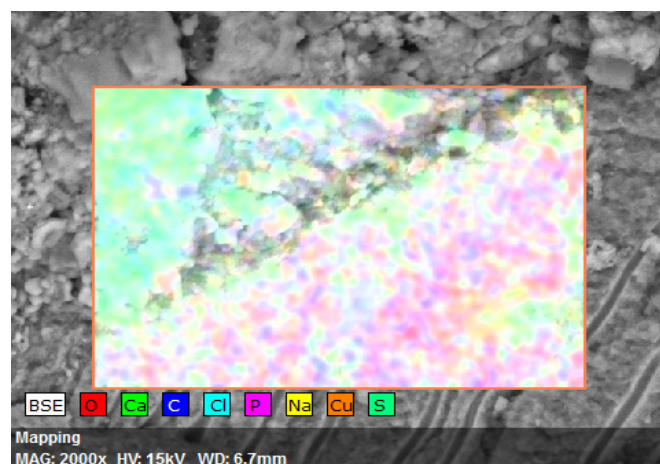
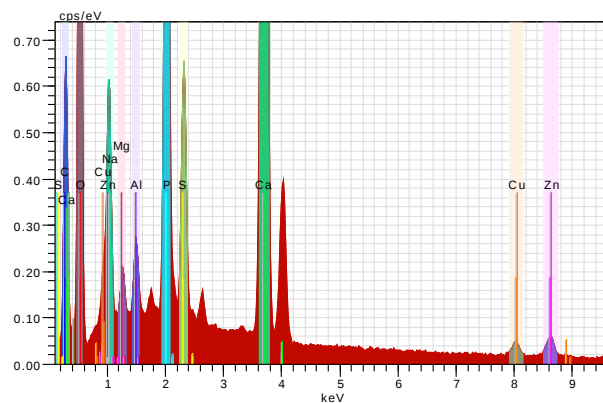


Рис. 6 Элементный состав и распределение элементов в области поверхностей полостей 3 серии зубов через 14 суток наноимпрегнации ГМК по данным СЭМ. Дно полости, СЭМ, ув. $\times 8000$

Результаты анализа элементного состава и топографического распределения элементов в дентине (рис. 6) свидетельствуют о том, что спустя 14 суток наноимпрегнации в дентине наиболее заметно увеличивается количество кальция и фосфора. При этом количество меди, серы, магния и других элементов существенно не меняется. В то же время в этом спектре появляется алюминий.

Проведенное экспериментальное исследование, **таким образом**, показало, что гальванопокрытие препарата ГМК с целью наноимпрегнации ДТ следует осуществлять в сроки не менее 14 суток. При этом удается obtурировать наночастицами препарата 85-90% ДТ, что в дальнейшем может предупреждать развитие рецидивирующего кариеса и пульпита. В указанный срок глубина проникновения наночастиц ГМК в ДТ состав-

ляет в среднем 800 мкм. Учитывая, что патогенная микрофлора обнаруживается в ДТ на глубине 300 мкм, это способно обеспечить надежную деконтаминацию дентина, но в то же время наночастицы ГМК не доходят до пульпы и не провоцируют ее раздражения.

Анализ элементного состава дентина показал, что под влиянием гальванофореза ГМК дентин зубов насыщается кальцием, что также можно рассматривать как положительный эффект, способствующий восстановлению его минерального состава, нарушенного в результате микробной деминерализации.

Представленные данные экспериментального исследования позволяют предположить, что предложенная методика гальванофоретической наноимпрегнации дентина может оказаться высокоэффективной при лечении кариеса зубов, но требует дальнейшей клинической оценки.

Выводы

С целью профилактики рецидивов кариеса зубов и развития пульпита после инструментальной обработки полости наноимпрегнацию дентина путем гальванофореза гидроксида меди-кальция целесообразно проводить в течение 14 суток. За этот срок происходит obturation 85-90% дентинных трубочек на глубину в среднем 800 мкм.

Эффективность наноимпрегнации дентина гидроксидом меди-кальция снижается с увеличением возраста пациента, а также при наличии кариозного процесса.

Наноимпрегнация дентина зубов гидроксидом меди-кальция в течение 14 суток обеспечивает его насыщение кальцием, что способствует восстановлению его минерального состава, нарушенного в результате микробной деминерализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Румянцев В.А. Наностоматология // М., МИА, 2010, 192 с.
2. Румянцев В.А., Бордина Г.Е., Ольховская А.В., Опешко В.В. Клинико-лабораторная оценка и обоснование способа гальванофореза гидроксида меди-кальция при эндодонтическом лечении апикального периодонтита // Стоматология, 2015, т. 94, № 1, с. 14 – 19
3. Румянцев В.А., Родионова Е.Г., Денис А.Г., Ольховская А.В., Цатурова Ю.В. Электронно-микроскопическая оценка эффективности гальванофореза // Стоматология, 2013, № 2, с. 4 – 8
4. Фаустов Л.А., Леонтьев В.К., Попков В.Л., Гречишников В.В., Сычева Н.Л. Ультроструктурная характеристика твердых тканей корней зуба при пульпитах. Феномен формирования в дентине инфицированных очагов деструкции // Научные ведомости БелГУ. Серия «Медицина. Фармация», 2011, № 16 (111), Выпуск 15/1, с. 93 – 99
5. Arora R., Goswami M., Chaudhary S., Chaitra T.R., Kishor A., Rallan M. Comparative evaluation of effects of chemo-mechanical and conventional caries removal on dentinal morphology and its bonding characteristics - an SEM study // Eur. Arch. Paediatr. Dent., 2012, V. 13, № 4, pp. 179-184. doi: 10.1007/BF0326286
6. Dige I., Gronkjaer L., Nyvad B. Molecular studies of the structural ecology of natural occlusal caries // Caries Res., 2014, V. 48, № 5, pp. 451-460. doi: 10.1159/000357920
7. Hamama H.H., Yiu C.K., Burrow M.F., King N.M. Chemical, morphological and microhardness changes of dentine after chemomechanical caries removal // Aust. Dent. J., 2013, V. 58, № 3, pp. 283-292. doi: 10.1111/adj.12093
8. Hill R.G., Chen X., Gillam D.G. In vitro ability of a novel nanohydroxyapatite oral rinse to occlude dentine tubules // Int. J. Dent., 2015, V. 2015, № 153284
9. Olley R.C., Parkinson C.R., Wilson R., Moazzez R., Bartlett D. A novel method to quantify dentine tubule occlusion applied to in situ model samples // Caries Res., 2014, V. 48, № 1, pp. 69-72. doi: 10.1159/000354654
10. Umana M., Heysselaer D., Tieleman M., Compere P., Zeinoun T., Nammour S. Dentine tubules sealing by means of diode lasers (810 and 980 nm): a preliminary in vitro study // Photomed. Laser Surg., 2013, V. 31, № 7, pp. 307-314. doi: 10.1089/pho.2012.3443
11. Wu M., Xu L., Cai Z., Huang S., Li Y., Lei L., Huang X. Disinfection of cariogenic pathogens in planktonic lifestyle, biofilm and carious dentine with antimicrobial photodynamic therapy // Photochem. Photobiol., 2020, 96(1):170-177. doi: 10.1111/php.13161
12. Zhang N., Melo M.A., Chen C., Liu J., Weir M.D., Bai Y., Xu H.H. Development of a multifunctional adhesive system for prevention of root caries and secondary caries // Dent. Mater., 2015, V. 31, № 9, pp. 1119-1131. doi: 10.1016/j.dental.2015.06.010

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ԿԱՐԻԵՍԻ ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ԲՈՒԺՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ ՊՂԻՆՁ-ԿԱԼՑԻՈՒՄԻ ՀԻՂՐՈՋՍԻՂԻ ՆԱՆՈՍԱՄԱՆԻԿՆԵՐԻ ԻՄՊՐԵԳՆԱՑԻԱԿԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆԱԿԵՏՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՏԱՄԻ ԴԵՆՏԻՆՈՒՄ

Ռումյանց Կ. Ա., Բորտուկովա Ա. Ռ., Բլինովա Ա. Վ., Չաբլոնցկայա Ն. Վ.

Բանալի բառեր՝ դենտինի կարիես, պղինձ-կալցիումի հիդրօքսիդ, գալվանոֆորեզ, էլեկտրոնամանրադիտակային հետալուսկոպի:

Խոռոչը գործիքային մշակման ենթարկելու հետևանքով կարիեսի ախտադարձը և պոլպիտի առաջացումը կանխարգելելու համար նպատակահարմար է 14 օրվա

ընթացքում կատարել դենտինի նանոիմպրեգնացիա գալվանոֆորեզի միջոցով՝ կիրառելով կալցիում-պղինձի հիդրօքսիդ: Այդ ընթացքում կատարվում է դենտինային խողովակների 85-90% օբտուրացիա 800 միկրոն խորությամբ:

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF DENTAL DENTIN IMPREGNATION WITH COPPER-CALCIUM HYDROXIDE NANOPARTICLES IN EXPERIMENTAL TREATMENT OF CARIES

Rumyantsev V.A., Bessudnova A.R., Blinova A.V., Zablotskaya N.V.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tver State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Keywords: *caries dentin, copper-calcium hydroxide, galvanophoresies, electron microscopic examination.*

For the prevention of recurrent and secondary caries of teeth, as well as bullets, antiseptic treatment of the carious cavity, dentine adhesives, laser radiation, etc. are used. However, these methods do not allow achieving effective decontamination and obturation of dentine tubules, in which pathogenic microflora can continue to persist.

In the experimental treatment of dentin caries using electron microscopy, the effectiveness of a new technique of galvanophoretic nanoimpregnation of dentin with nanoparticles of a complex preparation of copper-calcium hydroxide was studied.

Galvanophoresies was performed using an aluminum foil in contact with a copper-containing preparation.

After instrumental treatment of the cavity, it is advisable to carry out nanoimpregnation of dentin for 14 days. During this period, 85-90% of the dentine tubules are obturated to an average depth of 800 microns and the dentine is saturated with calcium, which contributes to the restoration of its mineral composition, disturbed as a result of microbial demineralization. The effectiveness of nanoimpregnation of dentin with copper-calcium hydroxide decreases with age of the teeth, as well as with existing carious cavity.

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВНУТРЕННИХ НАРУШЕНИЙ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ ПРИКУСА

Гарамян Б.Г.¹, Чхиквадзе Т.В.¹, Бекреев В.В.¹, Акопян Г.В.²

¹Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Министерство науки и высшего образования РФ, Кафедра челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, Москва, Россия

²ЕГМУ им М. Гераци, Кафедра челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии

Получена: 01.06.2022, рецензирована: 04.07.2022, принята: 19.10.2022.

Ключевые слова: внутренние нарушения височно-нижнечелюстного сустава, окклюзионная дисфункция, виды прикуса, окклюзионная шинотерапия, артроцентез, артроскопия.

Патология височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) представляет важную проблему в стоматологии в силу своей широкой распространенности и значительному влиянию на качество жизни пациентов [1–3]. В более чем 70% случаев, по данным последних исследований, заболевания ВНЧС сочетаются с нарушением окклюзии [4]. Из-за такой частоты встречаемости сочетания данных патологий многие авторы полагают, что нарушения окклюзии могут играть важную роль в этиопатогенезе заболеваний ВНЧС [5–7]. Один из возможных механизмов был описан в работе Savažani и соавторов [8]. Согласно данным указанных авторов, возникновение нарушений окклюзии приводит к компенсаторной асимметрии сокращения мышц и смещению головок нижней челюсти. Из-за этого впоследствии травмируются нервные окончания капсулы сустава, задисковых зон, а также возникают нарушения кровоснабжения тканей, изменения ширины суставной щели и положения суставного диска. Помимо этого, существуют доказательства того, что нарушение окклюзии в значительной мере осложняет течение заболевания ВНЧС [9, 10, 11].

С другой стороны, опубликованы результаты исследований, в которых не выявлена корреляционная связь между частотой развития патологий ВНЧС и количеством окклюзионных нарушений [12]. Несмо-

тря на то, что этиология внутренних нарушений (ВН) ВНЧС является многофакторной, игнорирование роли окклюзии некорректно при лечении пациентов с ВН ВНЧС. Таким образом, в связи с отсутствием полной ясности в данном вопросе нами было проведено исследование, целью которого являлась оценка влияния физиологических и патологических видов прикуса на эффективность лечения пациентов с внутренними нарушениями ВНЧС.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе Медицинского центра РУДН. Было проведено комплексное обследование и лечение 139 пациентов с ВН ВНЧС с подвывихом и хроническим вывихом суставного диска (по классификации, предложенной в 1997 году П. Г. Сысолятиным, М. В. Безруковым, А. И. Ильиным). Пациенты были разделены на три группы. Во всех группах были пациенты как с физиологическим, так и патологическим прикусом. Первая группа включала в себя 28 (20,1%) пациентов, которые лечились только окклюзионной шинотерапией; вторая группа включала 95 (68,3%) пациентов, лечение которых проводилось сочетанием окклюзионной шинотерапии и применением артроцентеза; в третьей группе (16 человек (11,5%)) наряду с шинотерапией и артроцентезом проводилась артроскопия ВНЧС. Группы пациентов были сопоставимы по полу и возрасту. Критериями исключения являлись пациенты, которым ранее проводилось ортодонтическое и ортогнатическое лечение.

Обследование включало в себя опрос и осмотр пациентов, исследование диагностических моделей челюстей для определения видов прикуса и окклюзионных контактов, магнитно-резонансную томографию (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) ВНЧС. Пациентам проводилось поэтапное лечение, включающее в себя окклюзионную шинотерапию (I этап); при недостаточной эффективности окклюзионную шино-

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Г.В. Акопян

ЕГМУ, Кафедра челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии

Адрес: РА, Ереван, 0025, ул. Корьюна 2

Эл. почта: hakobyan_gv@rambler.ru

Тел.: (+374) 91 40 30 38

Таблица 1
Количество пациентов с различными видами прикуса на этапах лечения

Физиологические виды прикуса				Патологические виды прикуса			
	I этап лечения	II этап лечения	III этап лечения		I этап лечения	II этап лечения	III этап лечения
Ортогнатический	61	53	-	Глубокий	6	6	2
Прогенический	39	28	5	Открытый	5	4	2
Бипрогенический	11	7	-	Дистальный	3	2	2
Прямой	5	5	4	Мезиальный	7	5	1
				Перекрестный	2	2	1
Количество пациентов в %, которым потребовалось применение артропункции и артроскопии		80,2%	7,8%			82,6%	34,8%

терапию и артроцентез (II этап); окклюзионную шинотерапию и артроцентез в сочетании с артроскопией (III этап лечения).

После лечения ВН ВНЧС для оценки состояния сустава всем пациентам проводилось повторное МРТ ВНЧС и УЗИ ВНЧС. Всем пациентам с патологией прикуса проводили ортодонтическое или ортопедическое лечение одновременно с лечением ВН ВНЧС или после его завершения.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программного обеспечения Statistica 8.0, критерием различий в группе служил t-критерий Стьюдента. Различия считались значимыми при * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$.

Результаты и обсуждение

В результате исследования оказалось, что группы пациентов значительно различались между собой по сложности и длительности проводимого лечения. Так, у пациентов с ВН ВНЧС и патологическим видом прикуса в 82,6% случаев требовалось дополнительно применение артроцентеза и в 34,8%- артроскопии (95 пациентов из 139), тогда как пациенты с физиологическими видами прикуса (ортогнатический, прогенический, бипрогенический и прямой) нуждались в указанных методах лечения в 80,2% и 7,8% случаев соответственно (табл. 1).

В группах пациентов значимо различались длительность терапии, а также количество проведенных артроцентезов у пациентов на втором и третьем этапах лечения. В первой группе длительность лечения составляла 6,2 месяца для пациентов с физиологическим прикусом и 8,7 ($p<0,01$) месяцев для пациентов с патологическим прикусом; дополнительные методы лечения (артроцентез и артроскопия) не применялись.

Во второй и третьей группах пациентов длительность лечения пациентов с патологией прикуса была также большей: во второй группе- 4,9 и 6,8 ($p<0,01$) месяцев для пациентов с физиологическим и патологическим видами прикуса соответственно, в третьей группе с применением шинотерапии, артроцентеза и артроскопии у пациентов с физиологическим прикусом составляла 13,1 ($p<0,05$) месяца, а у пациентов с патологией прикуса - 14,5 месяцев (рис. 1).

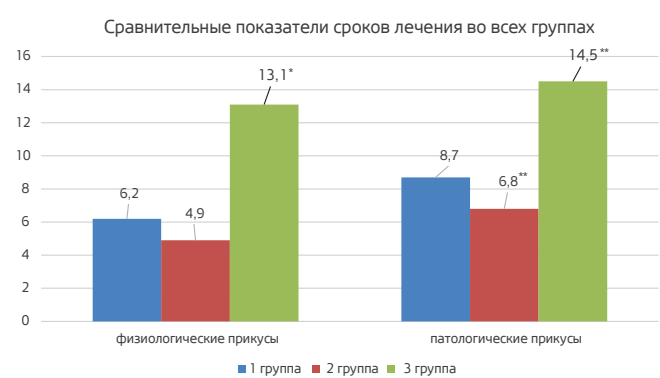


Рис. 1 Сроки лечения пациентов во всех трех группах с патологией прикуса и без его патологии (в месяцах)

Сроки лечения зависят также от вида физиологического или патологического прикуса. На рис. 2 показано время лечения пациентов с различными видами физиологического и патологического прикуса.

Как уже отмечалось, на первом этапе лечения применялась только окклюзионная шина. На втором и третьем этапах лечения количество необходимых артроцентезов потребовалось у пациентов с патологией прикуса значительно больше, чем у пациентов с физиологическим прикусом. Данные о количестве артропункций у пациентов с различными видами прикуса представлены на рис. 3.

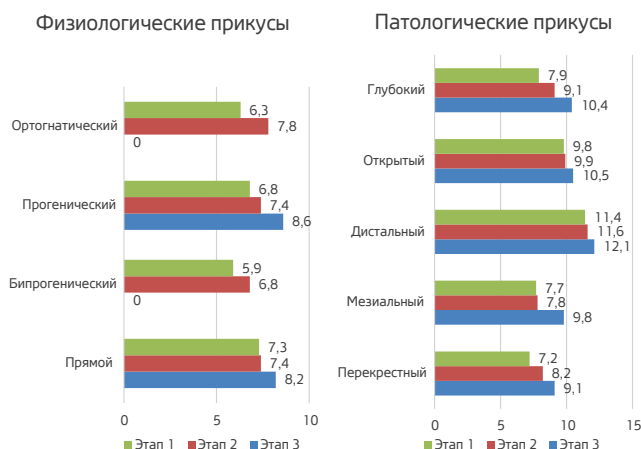


Рис. 2 Сроки лечения пациентов с ВН ВНЧС в зависимости от вида прикуса. Среднее время лечения при каждом виде прикуса (в месяцах)



Рис. 3 Количество проведенных артроцентезов у пациентов с различными видами прикуса

На рис. 4 показано среднее количество потребовавшихся артропункций у пациентов с физиологическим и патологическим прикусом. У пациентов с пато-

логическим прикусом для нормализации положения суставного диска потребовалось проведения в среднем на 14,95 артроцентезов больше.



Рис. 4 Среднее количество проведенных артроцентезов у пациентов с физиологическим и патологическим видами прикуса

Закключение

Вид прикуса является важным аспектом в лечении ВН ВНЧС. В настоящий момент на основе имеющихся в научной литературе данных нельзя однозначно сделать вывод, какая из патологий первична, а какая вторична, однако большинство авторов поддерживают идею о том, что существующие у пациента патологические виды прикуса в большей или меньшей степени влияют на возникновение ВН ВНЧС. Результаты данного исследования наглядно демонстрируют, что патологические виды прикуса существенно увеличивают длительность лечения пациентов с ВН ВНЧС и зачастую требуют прибегнуть наряду с окклюзионной шинотерапией дополнительно к артроцентезу и артроскопии. Таким образом, пациенты с ВН ВНЧС нуждаются в комплексном обследовании для своевременного выявления патологий прикуса. Взаимосвязь ВН ВНЧС и вид прикуса необходимо всегда учитывать в выборе дальнейшей тактики лечения и планирования терапии для достижения наилучшего результата.

ЛИТЕРАТУРА

- Ордокова Э.Р. Диагностика и лечение дисфункции височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с аномалиями прикуса. Смоленский медицинский альманах. 2018, 2:55-57
- Рябов С.В., Мурзова Т.В. Изучение факторов окклюзии с целью повышения качества ортопедического лечения. Вестник Здоровье и образование в XXI веке. 2012, 10:320-321
- Пантелеев В.Д., Рощина А.В., Рошин Е.М. Диагностика нарушений артикуляции нижней челюсти у пациентов после ортодонтического лечения. Российский стоматологический журнал. 2014, 4:39-41
- Акопян Р.А. Взаимосвязь патологии височно-нижнечелюстного сустава с нарушениями окклюзии зубов и зубных рядов. Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2017, 9(7):1478-1479
- Haralur S.B. Digital Evaluation of Functional Occlusion Parameters and their Association with Temporomandibular Disorders. J. Clin. Diagn. Res., 2013, 7(8):1772-1775
- Padala S., Padmanabhan S., Chithranjan A.B. Comparative evaluation of condylar position in symptomatic (TMJ dysfunction) and asymptomatic individuals. Indian J. Dent. Res., 2012, 23(1):122

7. Воронина Е.А., Нуриева Н.С., Васильев Ю.С., Делец А.В. Дислокации диска ВНЧС как следствие бокового смещения нижней челюсти. Проблемы стоматологии. 2018, 4:98-103
8. Savajani D., Wertheim D., Edler R. Change in cranio-cervical angulation following orthognatic surgery. Eur. J. Orthod., 2005, 3(27):268-273
9. Бессчастный Д.С., Вязьмин А.Я., Ключников О.В., Подкорытов Ю.М. Патогенез дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. Acta Biomedica Scientifica, 2010, 5:25-28
10. Robert J.A.M. de Kanter, Pasquale G.F.C.M. Battistuzzi, Gert-Jan Truin Temporomandibular Disorders: "Occlusion" Matters! Pain. Res. Manag., 2018, 2018: 8746858
11. Al-Ani Z. Occlusion and Temporomandibular Disorders: A Long-Standing Controversy in Dentistry. Prim. Dent. J., 2020 Mar, 9(1):43-48. doi: 10.1177/2050168420911029. PMID: 32519607
12. Cordray F. The Relationship between Occlusion and TMD. Open Journal of Stomatology, 2017, 07(01):35-80

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՏԱՐԲԵՐ ԿԾՎԱԾՔՆԵՐՈՎ ԵՎ ԶՍԾՅ-Ի ՆԵՐՔԻՆ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐՈՎ ԴԻՎԱՆՂՆԵՐԻ ԴԱՄԱԼԻՐ ՐՈՒԺՈՒՄԸ

Ղարամյան Բ.Գ.¹, Չիխիկվաձե Թ.Վ.¹, Բեկրև Վ.Վ.¹, Հակոբյան Գ.Վ.²

¹ Ժողովուրդների բարեկամության ռուսաստանյան համալսարան, դիմաձևնոտային վիրաբուժության և վիրաբուժական ստոմատոլոգիայի ամբիոն, ՌԴ, Մոսկվա,

² ԵՊԲՀ դիմաձևնոտային վիրաբուժության և վիրաբուժական ստոմատոլոգիայի բաժանմունք

Քանալի բառեր՝ ԶՍԾՅ-ի ներքին խանգարումներ, օկլյուզիվ դիսֆունկցիա, օկլյուզիվ բժերի թերապիա, արթրոցենտես, արթրոսկոպիա:

ԶՍԾՅ-ի ներքին խանգարումները շատ դեպքերում զուգորդվում են կծվածքի խանգարումներով: Աշխատանքում ԶՍԾՅ-ի ներքին խանգարումներով հիվանդների շրջանում գնահատվել են մի քանի չափորոշիչներ՝ բուժման ընդհանուր տևողությունը, արթրոցենտեսների և արթրոսկոպիայի վիրա-

հատությունների քանակը, որոնք կատարվել են հիվանդների շրջանում: Պարզվել է, որ ախտաբանական կծվածք ունեցող հիվանդների դեպքում անհրաժեշտ է իրականացնել ավելի բարդ և հաճախ ավելի երկար բուժում, քան ֆիզիոլոգիական կծվածքով հիվանդների դեպքում, որը պետք է հաշվի առնել բուժման մարտավարությունն ընտրելիս և բուժումը պլանավորելիս լավագույն արդյունքի հասնելու համար:

SUMMARY

COMPLEX TREATMENT OF INTERNAL TMJ DISORDERS IN PATIENTS WITH DIFFERENT BIT TYPES

Gharamanyan B.G.¹, Chkhikvadze T.V.¹, Bekreev V.V.¹, Hakobyan G.V.²

¹Peoples Friendship University of Russia (RUDN), Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Moscow, Russian Federation

²YSMU after M. Heratsi, Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry

Keywords: internal temporomandibular joint disorders, occlusive dysfunction, bite type, occlusive splint therapy, arthrocentesis, arthroscopy.

Internal disorders of the temporomandibular joint (TMJ) in most cases are combined with the presence of occlusion disorders in patients, TMJ diseases, or only occlusive disorders. However, it is known that the violation of occlusion can significantly complicate the course of TMJ disease, and incorrect treatment tactics lead to instability of the formed occlusion and relapse of the disease. Nevertheless, the available literature does not show how strongly occlusive disorders influence the complexity

of treatment of TMJ pathology and its duration. In our work, we assessed several parameters: the total duration of treatment, the number of arthrocentesis and arthroscopy operations performed in patients with TMJ with pathological occlusion and in patients with physiological occlusion. It was revealed that patients with pathological occlusion require more complex and often longer therapy than patients with physiological occlusion. This must be taken into account when determining the treatment tactics and planning therapy to achieve the best result.

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕЦЕССИИ ДЕСНЫ

Еловикова Т.М.¹, Григорьев С.С.¹, Саблина С.Н.^{1*}, Кощеев А.С.², Исмаилова С.Х.³

¹ ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, кафедра терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний, г. Екатеринбург

² ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина», кафедра моделирования управляемых систем, г. Екатеринбург

³ ООО «ТАКИ-Дент», г. Екатеринбург

Получена: 22.06.2022, рецензирована: 26.07.2022, принята: 19.10.2022.

Ключевые слова: рецессия десны, клиновидные дефекты, классификация рецессий десны по Миллеру, гигиена полости рта.

Рецессия десны (РД) является распространенным заболеванием и выявляется практически в 60–100% случаев после 50 лет [2, 7–9, 11–13].

Проблема эстетических нарушений в стоматологии распространена и часто выходит на первый план: из-за РД пациенты жалуются на косметические дефекты, несимметричность улыбки, повышенную чувствительность зубов и даже «разный уровень шеек зубов». И они обеспокоены возможной потерей зубов. По данным отечественной и зарубежной литературы, при воспалительных заболеваниях пародонта доля РД составляет 5–10%. В индустриальных странах в последнее десятилетие эти показатели растут, что, по мнению ряда авторов, обусловлено повышением уровня гигиены полости рта у населения. Сегодня РД определяют как невоспалительную апикальную миграцию десневого края от ее физиологического положения ниже цементно-эмалевой границы с постепенным обнажением поверхности корня зуба с вестибулярной или оральной стороны [2, 7, 8, 11–13].

Международная классификация болезней (МКБ-10) рассматривает рецессию как патологическое состояние тканей пародонта. Широкое распространение получила классификация Миллера (1985), по которой РД делится на четыре класса в зависимости от сохранения межальвеолярной кости и положения апикального края слизистой относительно мукогингивальной грани-

цы, при этом добавлена градация по ширине для 1-го и 2-го класса. РД – полиэтиологическое заболевание. Среди причин возникновения РД выделяют морфологические, механические, функциональные нарушения, а также воспалительные заболевания тканей пародонта. Диагностика РД сегодня – это актуальная проблема и пародонтологии, и стоматологии [2, 7–9, 11–13].

Цель – провести системный анализ клинических показателей РД у пациентов в возрасте от 35 до 44 лет, проживающих в г. Екатеринбург.

Материалы и методы

Исследование проведено на кафедре терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, на кафедре моделирования управляемых систем ФГАОУ ВО УрФУ и в амбулаторно-поликлинических условиях на базе ООО «ТАКИ-Дент», г. Екатеринбург. Обследовано 30 человек: 10 мужчин (33,3%) и 20 женщин (66,7%), обратившихся к стоматологу. Все пациенты имели в анамнезе различный уровень стоматологической заболеваемости.

Критерии включения: наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании, возраст от 35 до 44 лет, заинтересованность в участии, отсутствие признаков острого или обострения хронического воспаления пародонта, отсутствие медицинских противопоказаний, отсутствие признаков острого или обострения хронического соматического или инфекционного заболевания.

Критерии исключения: ранее проведенная хирургическая коррекция прикрепления уздечек и боковых тяжей, ранее проведенное ортодонтическое лечение, курение, злоупотребление алкоголем, прием наркотических веществ [2, 7–9, 11–13].

Клиническое обследование включало: анализ жалоб и данных анамнеза; внешний осмотр и осмотр по-

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

С.Н. Саблина

УГМУ, кафедра терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний

Адрес: 620109, г. Екатеринбург, ул. Токарей, д.29 «а»

Эл. почта: 9122541494@mail.ru

Тел.: +7(912) 684 84 84

лости рта; определение гигиенического статуса жителей (упрощенный индекс гигиены (ИГ) Green-Vermillion (ONI-S), 1964, значения ИГ и уровень гигиены: 0,0–1,2 ед. – хороший; 1,3–3,0 ед. – удовлетворительный; 3,1–6,0 ед. – плохой); интенсивность кариеса зубов (индекс КПУ зубов).

Для характеристики степени воспаления тканей пародонта применяли индекс CPI. Распространенность РД изучена с помощью индекса РД Леуса П. А., Казеко Л. А. (1993): до 25% – легкое поражение; 26–50% – средняя степень тяжести поражения; 51–100% – тяжелая степень поражения.

Индекс РД пациента рассчитывали по формуле: $ИР = \sum \text{кодов} / 6 \text{ зубов}$; средний индекс рецессии группы пациентов вычисляли путем нахождения среднего числа индивидуальных значений индекса: $\text{средний } ИР = \sum ИР / n \text{ пациентов}$.

Интерпретация: степень тяжести рецессии десны легкая – 0,1–2,0; средняя – 2,1–3,5; тяжелая – 3,5–5,0 [2, 7–9]. Диагноз рецессии десны определялся по классификации Miller P. D. (1985). В ходе клинико-инструментального обследования оценивались параметры: величина РД (разность между расстоянием от середины режущего края коронки зуба до уровня апикально смещенной десны и от середины режущего края до эмалево-цементной границы), биотип (фенотип) тканей пародонта (толстый/тонкий).

Статистическая обработка материала проведена на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде средних арифметических величин и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Для установления достоверности различий использовалось t-распределение Стьюдента. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$ [1–6, 10].

Результаты и их обсуждение

По данным комплексного обследования выявлено, что среднее значение ИГ составило $1,62 \pm 0,16$ – удовлетворительный уровень. Обнаружены гендерные различия. Так, у женщин удовлетворительный уровень гигиены в 1,4 раза был выше, чем у мужчин. Распро-

страненность кариеса зубов у обследуемых пациентов составила 98%; интенсивность кариеса зубов также высокая – КПУ зубов = $16,35 \pm 2,5$ ед. Этот показатель значительно превышает российский уровень – 12,3 единицы [1]. В структуре индекса КПУ зубов преобладает компонент «П», причем у женщин он в 1,8 раза выше, чем у мужчин. Это подтверждает тот факт, что женщины чаще посещают стоматолога по поводу лечения кариеса и его осложнений [1–5]. У мужчин преобладает компонент «У». Это подтверждает то, что они чаще обращаются за стоматологической помощью по поводу удаления зубов. Индекс рецессии десны (по П. А. Леусу, Л. А. Казеко) составил $1,13 \pm 0,13$ легкой степени тяжести.



Рис. 1 а) Состояние полости рта у пациентки В., 37 лет; б) Состояние полости рта у пациента К., 36 лет

У 20 пациентов основной группы обнаружена локализованная РД – 66,7%. Пациенты предъявляли жалобы на повышенную чувствительность зубов и эстетический дефект. Локализованная РД у них обусловлена анатомо-физиологическими особенностями, функциональной перегрузкой, наличием суперконтактов и травмой десны. Основные симптомы РД – повышенная чувствительность к температурным раздражителям, снижение уровня десны, валикообразное утолщение краевой десны.

У семи пациентов (36,7%) выявлена генерализованная РД. Симптомы данного заболевания – снижение уровня десны, обнажение корня зуба, повышенная чувствительность зуба к температурным и химическим раздражителям, хронический генерализованный пародонтит легкой степени.

Причины развития РД у лиц в возрасте от 35 до 44 лет представлены на диаграмме (рис. 2).



Рис. 3 Графическая идентификация показателей причин развития РД у пациентов в возрасте от 35 до 44 лет (в %)

Следует отметить, что клиновидные дефекты, сопровождающие РД, диагностированы в 76,7% случаев (у 23 обследованных) и встречаются преимущественно в центральном сегменте нижней челюсти, в боковых отделах верхней челюсти. Аномалии прикуса определены в 60% случаев (у 18 пациентов). Ортопедические конструкции, которые создают условия для хронической травматизации десны (нависающими краями искусственных коронок зубов), выявлены у 50% (15 обследованных). Агрессивная техника чистки зубов и низкий уровень гигиены полости рта отмечены в 16,7% случаев; нависающие края пломб и тонкий биотип слизистой – в 10%.

Выводы

1. Системный анализ клинических показателей рецессии десны выявил, что распространенность РД легкой степени тяжести составила 90%, средней степени тяжести – 10%. РД у пациентов в возрастной группе от 35 до 44 лет в 80% случаев относится к 1-му классу по Миллеру, в 20% – к 3-му классу.
2. Клиновидные дефекты при РД обнаружены у 76,7% обследованных и встречаются преимущественно в центральном сегменте нижней челюсти и в боковых отделах верхней челюсти ($p < 0,05$).
3. Установлено, что травмирование десны нависающими краями пломб и коронок диагностировано у 50% пациентов. Аномалии прикуса как этиологический фактор составили 60% ($p < 0,05$).
4. Проведенное исследование показало целесообразность регулярного посещения стоматолога для профилактического осмотра с целью ранней диагностики, что позволит своевременно провести лечение зубов и предотвратить развитие РД.
5. Контроль проведения индивидуальной гигиены полости рта, правильной чистки зубов, подбора зубной щетки и зубной пасты – важные условия профилактики РД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина О.В., Еловицова Т.М., Григорьев С.С. Стоматологический статус у пациентов частной клиники, работающих на машиностроительном предприятии г. Екатеринбурга // В сборнике: Материалы Международного конгресса «Стоматология Большого Урала». 2020, с. 175–177
2. Еловицова Т.М., Григорьев С.С., Исмаилова С.Х. Анализ факторов риска развития рецессии десны у лиц среднего возраста // В сборнике: Материалы Международного конгресса «Стоматология Большого Урала». 2020, с. 187–189
3. Еловицова Т.М., Карасева В.В., Жолудев С.Е., Скурихина Я.С., Мирсаев Т.Д. Характеристика параметров гомеостатических механизмов полости рта у молодых курильщиков табака // Уральский медицинский журнал. 2020, № 9 (192), с. 44–48
4. Еловицова Т.М., Кошечев А.С., Мафиеня Е.С. Прямые реставрации зубов как фактор возникновения окклюзионных нарушений и заболеваний пародонта // Проблемы стоматологии. 2014, № 4, с. 15–20
5. Еловицова Т.М., Саблина С.Н., Кошечев А.С. Гигиенические аспекты решения проблемы галитоза у молодых курильщиков табака // В сборнике: Актуальные вопросы стоматологии. Сборник научных трудов, посвященный основателю кафедры ортопедической стоматологии КГМУ профессору Исааку Михайловичу Оксану. Казань, 2021, с. 173–177
6. Карасева В.В., Еловицова Т.М., Кошечев А.С. Оценка стоматологического статуса, контроля индивидуальной гигиены и качества жизни пациентов с дефектами челюстей в сочетании с медикаментозно ассоциированным остеонекрозом // Стоматология, 2020, т. 99, № 5, с. 80–86
7. Карнеева В.Т. Рецессия десны и ее основные причины // Здравоохранение Дальнего Востока, 2019, № 4, с. 54–56
8. Костионова-Овод И.А., Трунин Д.А., Нестеров А.М., Садыков М.И. Биотип десны и методы его оценки (обзор литературы) // Институт стоматологии, 2020, № 1 (86), с. 86–87
9. Силин А.В., Кирсанова Е.В., Медведева Е.Ю., Головкин А.С. Рецессия десны: предпосылки возникновения, диагностика и профилактика // Эндодонтия today, 2016, № 4, с. 57–59
10. Саблина С.Н., Григорьев С.С., Еловицова Т.М., Дорохина К.Р., Кошечев А.С., Гостеева А.В., Асадуллаева Ж.С. Особенности клинических проявлений заболеваний полости рта у ВИЧ-инфицированных пациентов в условиях терапевтического стационара // Вестник КГМА им. И. К. Ахунбаева. 2020, № 2, с. 118–128
11. Fischer K.R., Künzberger A., Donos N., Fickl S., Friedmann A. Gingival biotype revisited-novel classification and assessment tool. Clin. Oral Investig., 2018 Jan;22(1):443-448
12. Handelman C.S., Eltink A.P., BeGole E. Quantitative measures of gingival recession and the influence of gender, race, and attrition. Prog. Orthod., 2018;19(1):5
13. Hytham N. Fageeh, Abdullah A. Meshni, Hassan A. Jamal, Reghunathan S. Preethanath, Esam Halbou Correction to: The accuracy and reliability of digital measurements of gingival recession versus conventional methods; BMC oral health, 2019

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ԼՆԴԻ ՌԵՑԵՍԻՎՅԻ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԻ ՀԱՄԱԿԱՐԳԱՅԻՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ելովիկովա Տ.Մ.¹, Գրիգորև Ա.Ս.¹, Սաբլինա Ա.Ն.¹, Կոշեն Ա.Ս.², Իսմաիլովա Ս.Խ.³

¹ ՌԴ ԱՆ Ուրալի պետական բժշկական համալսարան, Թերապևտիկ ստոմատոլոգիայի և ստոմատոլոգիական հիվանդությունների ամբիոն, Եկատերինբուրգ

² Ուրալի Ռուսաստանի առաջին նախագահ Բ.Ն. Ելցինի անվան պետական համալսարան,

Ղեկավարվող համակարգերի մոդելավորման ամբիոն, Եկատերինբուրգ

³ «TAKI-DENT» ՍՊԸ, Եկատերինբուրգ

Բանալի բառեր՝ լնդի ռեցեսիա, սեպածն դեֆեկտ, լնդի ռեցեսիայի դասակարգում ըստ Միլերի, բերանի խոռոչի հիգիենա:

Հոդվածում ներկայացված է լնդերի ռեցեսիա (ԼՌ) ունեցող բուժառույների կլինիկական ցուցանիշների համակարգային վերլուծությունը: Հետազոտության մեջ ընդգրկված են եղել 30 հիվանդ՝ 10 տղամարդ (33,3%) և 20 կին (66,7%): ԼՌ-ի կլինիկական ցուցանիշների համակարգված վերլուծությունը ցույց է տվել, որ լնդերի չափավոր ռեցեսիայի տարածվածությունը կազմել է 90%, միջին ծանրությանը՝ 10%: 35-ից 44 տարե-

կան հիվանդների ԼՌ-ն ըստ Միլերի 80% դեպքերում ենթարկվել է առաջին դասին, 20%-ում՝ 3-րդ դասին: ԼՌ-ի սեպածն արատներ հայտնաբերվել են հետազոտված հիվանդների 76,7%-ի մոտ, որոնք տեղակայվել են հիմնականում ստորին ծնոտի կենտրոնական և վերին ծնոտի կողմնային հատվածներում ($p < 0,05$): Կծվածքի շեղումները կազմել են 60% ($p < 0,05$): Եզրակացվում է, որ ԼՌ-ի կանխարգելման պայմանը բերանի խոռոչի անհատական հիգիենայի հսկողությունն է:

SUMMARY

THE SYSTEMIC ANALYSIS OF CLINICAL INDICATORS OF GINGIVAL RECESSIO

Elovikova T.M.¹, Grigoriev S.S.¹, Sablina S.N.¹, Koscheev A.S.², Ismailova S.H.³

¹ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg.

² FSAEI HE "Ural Federal University after the first President of the Russia B.N. Yeltsin", Yekaterinburg, Russia

³ "TAKI-DENT" LLC, Yekaterinburg, Russia

Keywords: gingival recession, wedge-shaped defects, classification of gingival recessions according to Miller, oral hygiene.

The article presents a systemic analysis of clinical parameters in patients with gingival recession experience (GR). The study was carried out at the Department of Therapeutic Dentistry and Propedeutics of Dental Diseases (the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation), the Department of Simulation of Controlled Systems (the Federal State Educational Institution of Higher Education "Ural Federal University") and in outpatient settings on the basis of a dental clinic "TAKI-Dent" LLC (Yekaterinburg). The study involved 30 patients: 10 men (33.3%) and 20 women (66.7%), who consulted a dentist. The systemic analysis of clinical indicators of gingival recession revealed that the prevalence of mild

gingival recession was 90%, and that of moderate – 10%. Gingival recession experienced by patients in the age group of 35-44 years old in 80% of cases belongs to class I, according to Miller, and in other 20% - to class III. Wedge-shaped defects were detected in the case of gingival recession in 76.7% of those examined, and were detected mainly in the central segment of the lower jaw and in the lateral sections of the upper jaw ($p < 0.05$). It was ascertained that 50% of patients experience trauma of the gingival margin by overhanging edges of fillings and overhanging edges of crowns. Malocclusion was 60% ($p < 0.05$). An important condition for the prevention of GR is monitoring the performance of individual oral hygiene, proper teeth cleaning and personification when prescribing personal hygiene products.

СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ЦИРКОНИЙ

Авакян Т.Г.¹, Азатян В.Ю.², Адамян Н.В.²

¹ЕГМУ, Кафедра гистологии

²ЕГМУ, Кафедра терапевтической стоматологии

Получена: 05.04.2022, рецензирована: 03.05.2022, принята: 19.10.2022.

Ключевые слова: гистология зуба, диоксид циркония, протезирование.

Зубы являются частью жевательного аппарата и состоят главным образом из минерализованных тканей, животным служат, дополнительно, орудием защиты и нападения, а человеку – и в качестве составной части речевого аппарата [10].

У человека зубы представлены двумя генерациями: в начале образуются выпадающие или молочные, а затем постоянные зубы. В лунках челюстных костей зубы укрепляются плотной соединительной тканью – периодонтом, который в области шейки зуба образует циркулярную зубную связку. Коллагеновые волокна зубной связки имеют преимущественно радиальное направление. С одной стороны они проникают в цемент корня зуба, а с другой – в альвеолярную кость. Периодонт выполняет не только механическую, но и трофическую функцию, так как в нем проходят кровеносные сосуды, питающие корень зуба [2].

Зуб состоит из твердых и мягких частей. В твердой части зуба различают эмаль, дентин и цемент. Мягкая часть зуба представлена так называемой пульпой.

Эмаль покрывает коронку зуба. Она содержит незначительное количество органических веществ (около 3-4%) и неорганические соли (96-97%). Среди неорганических веществ подавляющую часть составляют фосфаты и карбонаты кальция. В образовании эмали синтезе и секреции компонентов ее органического матрикса, участвуют клетки (энамелобласты), отсутствующие в зрелой эмали и прорезавшемся зубе, так что регенерация эмали при кариесе невозможна. Эмаль самая твердая ткань организма, при этом, однако, и хрупкая. В определенных пределах эмаль проницаема для воды, ионов, витаминов, глюкозы, аминокислот и других веществ. При этом большую роль играет слю-

на не только как источник поступления различных веществ, но и как фактор, активно влияющий на процесс проникновения их в ткани зуба. Проницаемость повышается под действием кислот, кальцитонина, спирта, дефицита в пище солей кальция, фосфора, фтора и др. Эмаль и дентин соединяются с помощью взаимных интердигитаций [9].

Дентин образует большую часть коронки, шейки и корня зубов. На 28% он состоит из органических веществ (главным образом коллагена), остальные 72% составляют неорганические вещества (главным образом фосфаты кальция и магния с примесью фторида кальция). При повреждении дентина или раздражениях его кариозным процессом в зубе со стороны пульпы против очага повреждения образуется небольшое количество заместительного или вторичного дентина. Этот процесс сопровождается регенерацией периферического слоя пульпы путем дифференцировки клеточных элементов промежуточной зоны и превращения их в дентинобласты. Показано также, что в дентинобластическом слое пульпы на всех стадиях развития зуба содержатся клетки, обладающие способностью к пролиферации. Образование дентина происходит примерно через 2 недели после повреждения.

Но с возрастом происходят постепенные изменения в химическом составе и структуре зубов. Эмаль и дентин на жевательной поверхности стираются. Эмаль тускнеет, образуются трещины и в них откладывается минерализованный налет. Содержание органических соединений в эмали, дентине и цементе уменьшается, а количество неорганических – возрастает. В связи с этим понижается проницаемость эмали, дентина и цемента для воды, ионов, ферментов, аминокислот и других веществ. С возрастом новообразование дентина почти полностью прекращается, количество же цемента в корне зуба увеличивается. Пульпа зуба с возрастом подвергается атрофии в результате ухудшения питания, вызванного склеротическими изменениями в том числе и ее сосудов. Количество клеточных элементов при этом уменьшается. Дентинобласты превращаются в дентиноциты. Коллагеновые волокна грубеют.

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Т.Г. Авакян

ЕГМУ, кафедра гистологии

Адрес: РА, Ереван, 0025, Корюна 2

Эл. почта: avagyantat@gmail.com

Тел.: (+374) 91 42 60 70

После 40-50 лет в периодонте часто выявляются склеротические изменения сосудов [11].

В таких условиях под воздействием различных факторов зуб легко разрушается. Если зуб разрушен более чем на половину, пломбирование неэффективно, требуется установка коронки.

Восстановить зуб похожим на утраченный, значит максимально точно воссоздать его структуру, а это возможно только при использовании материалов, близких по оптическим свойствам к эмали и дентину натурального зуба. Решаясь на протезирование зубов, пациент совершенно справедливо желает получить идеальный результат за оптимальную цену.

Сегодня самым востребованным современным материалом для протезирования зубов является диоксид циркония. Он значительно выделяется на фоне других материалов: фарфора, керамики, пластмассы и т.д.

Целью настоящей работы является изучение общедоступной литературы относительно диоксида циркония в качестве современного материала для протезирования зубов, выявление плюсов и возможных его минусов.

Что такое стоматологический цирконий? Иногда его называют еще и «белой сталью», или «белым золотом в стоматологии», поскольку он также крепок и надежен как золото, при этом обладает такими же превосходными внешними качествами, как драгоценные металлы [3].

Цирконий ($ZrSiO_4$) – это материал, принадлежащий к классу минералов солей кремниевой кислоты, который был открыт М.Г. Клапротом в 1789 году. Диоксид циркония (ZrO_2) – это соединение элемента циркония, встречающееся в природе и применяющееся в ортопедической стоматологии уже на протяжении 10-15 лет. Оно частично стабилизируется иттрием и обогащается алюминием. Это дает ему такие положительные характеристики, как прочность на изгиб (>1400 МПа), жесткость (1200 твердость по Виккерсу) и модуль Вейбулла 15,84 (значения для ICE Zirconia Translucent) [16].

Помимо того, что цирконий обладает высокой стойкостью, он еще и является полностью биосовместимым материалом. Вот почему он больше и больше используется в медицине: в отологии, ортопедии – для изготовления протезов тазобедренных и коленных суставов, стоматологии – для изготовления штифтов, имплантов, коронок, реставрации зубных протезов. В промышленности он используется более чем 40 лет. Белый – основной цвет циркония, однако возможность окрашивания его в цвета дентина и биотехнологиче-

ские характеристики позволяют изготавливать эстетические, биосовместимые, высококачественные стоматологические конструкции и импланты.

Как указывает академик Маланьин И. В., диоксид циркония успешно используется в стоматологической практике с 1993 года. И с тех пор таковые конструкции стали набирать популярность среди врачей и пациентов в силу неоспоримых преимуществ перед другими видами протезов [17].

Стоимость циркониевых коронок достаточно высока, но это компенсируется безопасностью и рядом его других преимуществ. Для объективности рассмотрим плюсы и минусы материала:

- ◆ циркониевые протезы идеально имитируют натуральные зубы и смотрятся естественно, поскольку за счет покрытия специальным составом достигается усиление цветового эффекта;
- ◆ протезы долговечны за счет естественной надежности, а также прочного крепления; расшатывание и негативные влияния на зуб исключены благодаря специальной технологии установки;
- ◆ срок эксплуатации – более чем 20 лет при условии соблюдения всех правил по уходу за короной;
- ◆ диоксид циркония обладает выраженными антибактериальными свойствами, поэтому риск развития кариеса как на основном зубе, так и на соседних – практически отсутствует;
- ◆ циркониевые протезы эстетически полностью имитируют натуральные зубы благодаря большому выбору цветовых оттенков и специальной процедуре компьютерного моделирования;
- ◆ установка протезов – безболезненная и достаточно простая процедура, исключает дискомфорт, позволяет индивидуально моделировать каждый зуб [18].

Стоимость циркониевых коронок достаточно высокая – и это главный недостаток материала. Дорого стоят и сам протез, и работа специалиста, проводящего подготовку зуба и установку коронки. Характеристики циркониевых коронок делают их идеальными для восстановления переднего зубного ряда. Имитация настолько качественная, что даже стоматолог при беглом осмотре не сразу отличит коронки. Кроме того, коронки из циркония станут спасением для пациентов с гиперчувствительностью и аллергией, так как диоксид циркония имеет полную биосовместимость с организмом. Подобные конструкции можно использовать при протезировании зубов пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, туберкулезом, сахарным диабетом и рядом других заболеваний.

Тем не менее, при выборе типа ортопедической конструкции и способа ее изготовления стоматологам следует учитывать и состояние тканей пародонта, особенно при наличии патологии. При тяжелых заболеваниях пародонта наиболее эффективны конструкции на основе диоксида циркония, изготовленные по технологии CAD/CAM. Доказано, что использование ортопедических конструкций на основе различных материалов, изготовленных по технологии CAD/CAM, способствует улучшению состояния пародонта опорных зубов. Более того, подтверждено, что керамические конструкции на основе циркония обеспечивают лучшие результаты с точки зрения уменьшения воспаления, поддержания и восстановления здорового состояния пародонта и гигиены полости рта по сравнению с конструкциями, изготовленными традиционным способом и керамическими конструкциями на основе кобальта-хрома по технологии CAD/CAM [5].

Согласно Р. Ш. Гветадзе и соавт., цельнокерамические реставрации доказали, что являются ценной альтернативой металлокерамике, так как обладают прекрасной эстетикой, биосовместимостью и химической стабильностью [4]. Из всех керамических материалов, применяемых в стоматологии, наибольший интерес вызывает керамика на основе диоксида циркония, поскольку механическая прочность этого материала настолько высока, что позволяет использовать его для изготовления протяженных зубных протезов [6, 8].

Тем не менее, керамика на основе диоксида циркония не идеальна [1, 7]. Основным недостатком этого материала является его склонность к деградации в результате старения или усталости.

Обмен информацией со специалистами показал, что переломы каркасов циркониевых коронок встречаются чаще, чем можно было бы ожидать. Значение

имеет форма препарирования. Фрактографический анализ показал также, что самым слабым местом циркониевых коронок является их керамический край [13]. Это наблюдение согласуется с утверждением A. Vatali и соавт. о том, что хотя в облицованной коронке каркас не соприкасается напрямую с полостью рта, циркониевый край реставрации находится в непрерывном контакте со слюной и другими жидкостями ротовой полости, что может инициировать деградацию материала с последующим прогрессированием процесса [15].

C. Sax и соавт. оценивали клинические и биологические осложнения при ортопедической реабилитации пациентов несъемными мостовидными протезами из 3, 4 или 5 единиц на основе диоксида циркония, установленными в жевательных областях зубного ряда. На осложнения, связанные со сколом керамики, достоверно влияла протяженность зубного протеза: у протезов из 4 и 5 единиц сколы встречались в 4,9 раза чаще, чем у 3-единичных реставраций [14].

Возможной причиной сколов и трещин может быть также несоответствие температурных коэффициентов линейного расширения (ТКЛР) керамического покрытия и циркониевого каркаса. Если в начале клинической службы ТКЛР облицовки и каркаса согласованы, то со временем происходит старение диоксида циркония, связанное с его фазовым переходом из тетрагональной в моноклинную модификацию. Этот процесс является одним из факторов осложнений, связанных с трещинами и сколами облицовки [12].

Таким образом, новые знания о циркониевой керамике, о факторах влияющих на ее старение и прочность позволяют определить направление дальнейших исследований с целью усовершенствования этого перспективного материала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимова С.В., Михайлина Н.Н., Подзорова Л.И., Румянцев М.Н., Шворнева Л.И., Хван В.И., Лебеденко И.Ю. Разработка модифицированного стоматологического материала на основе диоксида циркония. Стоматология, 2011, 5:10-13
2. Афанасьев Ю.А., Юрина Н.А. Гистология, эмбриология, цитология, Москва, 2012
3. Бузмакова А.И. Сравнительная характеристика керамических и циркониевых виниров // Научное обозрение. Медицинские науки, 2017, N 3, с. 11-14
4. Гветадзе Р.Ш., Дзяконенко Е.Е., Лебеденко И.Ю. Исследования старения, усталости и деградации с целью повышения надежности стоматологической циркониевой керамики. Обзор статей в мировых журналах. Стоматология, 6, 2016, Москва, с. 51-60
5. Гебоян А.Г. Сравнительная оценка клинко-лабораторного состояния тканей пародонта при использовании протезных конструкций на основе металла и оксида циркония. Автореферат, Ереван, 2021
6. Лебеденко И.Ю., Хван В.И., Анисимова С.В., Лебеденко А.И., Михайлина Н.Н., Подзорова Л.И., Румянцев М.Н., Шворнева Л.И., Волченкова В.А. Диоксид циркония в стоматологическом материаловедении. Российский стоматологический журнал. 2010;2:4-6
7. Лебеденко И.Ю., Левин В., Анисимова С.В., Мороков Е.С., Хван В.И., Подзорова Л.И., Михайлина Н.А. Упругие свойства и наноструктура наноструктурированных материалов на основе диоксида циркония для цельнокерамических зубных протезов. Dental Forum. 2013;1(47):19-21
8. Михайлина Н., Подзорова Л., Румянцев М., Шворнева Л., Овчинникова О., Анисимова С.В., Лебеденко И.Ю., Хван В.И. Керамика на основе тетрагонального диоксида циркония для реставрационной стоматологии. Перспективные материалы. 2010;3:121-125
9. Улумбеков Э.Г., Челышев Ю.А. Гистология XXI век, Москва, 2001
10. Հիւսիս Դրոշմի «Ամրոցական մարդու օրգանիզմ» հեղինակային իրավունք ©/ Մեծ Բրիտանիա 2012թ.
11. Սահակյան Կ.Թ. «Հյուսվածքաբանություն» 2021թ., Երևան
12. Guess PC, Att W, Strub JR. Zirconia in fixed implant prosthodontics. Clin Implant

- Dent Relat Res. 2012;14(5):3-45.
13. Oilo M., Gjerdet N., Tvinnerreim H. The firing procedure influences properties of a zirconia core ceramic. J. Dent. Mat., 2008, 24(4):471-475
14. Sax C., Hämmerle C.H., Sailer I. 10-year clinical outcomes of fixed dental prostheses with zirconia frameworks. Int. J. Comput. Dent., 2011, 14(3):183-202
15. Vatali Anna, Eleana Kontonasaki, Panagiotis Kavouras, Nikolaos Kantiranis, Lambrini Papadopoulou, Konstantinos K.M. Paraskevopoulos, Petros

- Koidis. Effect of heat treatment and in vitro aging on the microstructure and mechanical properties of cold isostatic-pressed zirconia ceramics for dental restorations. J. Dent. Mat., 2014, 30(10):272-282
16. <https://www.zirkonzahn.com> - Диоксид циркония- информация для стоматологов
17. <https://www.malanin-dent.ru> - Стоматологическая клиника академика Маланина
18. <https://www.simpladent.com>

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՍՏՈՄԱՏՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՑԻՐԿՈՆԻՈՒՄ

Ավագյան Տ.Գ.¹, Ազատյան Վ.Յ.², Ադամյան Ն.Վ.²¹ ԵՊԲՀ հյուսվածքաբանության ամբիոն² ԵՊԲՀ թերապևտիկ ստոմատոլոգիայի ամբիոն

Բանալի բառեր՝ *ատամի հյուսվածաբանություն, ցիրկոնիումի դիօքսիդ, պրոթեզավորում:*

Ինչպես գիտենք, հյուսվածաբանորեն ատամը կազմված է փափուկ և կարծր հյուսվածքներից: Ատամի կարծր հյուսվածքներն են էմալը, դենտինը և ցեմենտը, որոնք կազմված են ինչպես օրգանական, այնպես էլ անօրգանական նյութերից: Ատամի փափուկ հյուսվածքը կակղանն է:

Ատամի կարծր հյուսվածքներից հատկապես էմալն ու դենտինը տարիքին զուգընթաց ենթարկվում են կառուցվածքային և գործառնության խիստ փոփոխությունների: Այդ փոփոխություններն անդամնալի են: Արդյունքում 40-50 տարեկանից հետո արտածին տարբեր ազդակների ներգործության հետևանքով ատամի ամբողջականությունը հեշտությամբ վնասվում է: Եթե ատամի վնասումն ընդգրկում է կառուցվածքի կեսից ավելին, ապա վերջինիս վերականգնումը հնարավոր է դառնում միայն պրոթեզավորման միջոցով:

Պրոթեզավորման դիմող հիվանդի և բժիշկ ստոմատոլոգի համար կարևորվում են հետևյալ խնդիրները. առաջին՝ ստանալ բնական ատամին իր տեսքով առավելագույնս նման և օրգանիզմի համար անվնաս պրոթեզ, երկրորդ՝ ընտրել

այնպիսի նյութ, որը հնարավորինս երկար ծառայի: Այդպիսի նյութ է ցիրկոնի երկօքսիդը (ZrO_2):

Ցիրկոնի երկօքսիդը, ունենալով մարդու օրգանիզմի հետ բացարձակ կենսահամատեղելիություն, կարող է օգտագործվել տարբեր հիվանդություններից տառապող մարդկանց շրջանում՝ ալերգիաներ, շաքարային դիաբետ, սրտանոթային հիվանդություններ և այլն: Այն վերջին քսան տարիների ընթացքում լայնորեն կիրառվում է ամբողջ աշխարհում ինչպես ստոմատոլոգիական պրակտիկայում, այնպես էլ բժշկության այլ ճյուղերում:

Ցիրկոնի երկօքսիդը մետաղին փոխարինող, բնական ատամի գույնով, լուսանցիկ նյութ է, որն աչքի է ընկնում իր երկարակեցությամբ:

Սակայն ոլորտի առաջատար մասնագետների փորձն ու հոդվածների վերլուծությունը հնարավորություն են տալիս եզրակացնելու հետևյալը. ստոմատոլոգիական ցիրկոնի բարձր գնային արժեքից բացի, կան նաև որոշ խոցելի և թերի ուսումնասիրված մասնագիտական խնդիրներ: Դրանց ուղղությամբ կատարվելիք հետազոտությունները հետագայում կնպաստեն այդ խոստումնային նյութի առավել լայն կիրառմանը:

SUMMARY

DENTAL ZIRCONIUM

Avagyan T.G.¹, Azatyan V.Y.², Adamyan N.V.²¹YSMU, Department of Histology²YSMU, Department of Therapeutic Dentistry

Keywords: *tooth histology, zirconium dioxide, prosthesis.*

As we know, a tooth consists of soft and hard tissues from the histological aspect. The hard tissues of a tooth are the enamel, dentin and cementum, which consist of organic as well as inorganic components. The soft tissue is known as the pulp.

With age, the hard issues of a tooth, especially the enamel and dentin, undergo major structural and functional changes; those changes are irreversible. As a result, from the age of 40-50 years, the tooth integrity is easily damaged due to various exogenous factors. If the tooth damage affects more than half of its structure, the restoration of the latter is only possible through prosthesis. The following two goals are important for a dentist and a patient seeking prosthesis. First, obtaining a safe prosthesis with a maximum external resemblance to a natural tooth. Second, choosing materials that will serve as long as pos-

sible. One such material is zirconium dioxide (ZrO_2).

Due to its high biocompatibility with the human body, zirconium dioxide can be used among patients with various diseases, such as allergies, diabetes, cardiovascular diseases, etc. In the last twenty years this material has been widely applied around the world not only within dental practice but also in other fields of medicine. Zirconium dioxide is a translucent and highly durable metal substitute with a natural tooth color.

However, analyses of the experience and articles by leading specialists allows us to draw the following conclusion. Apart from the cost of the dental zirconium, there are pending specialized issues that have not been studied properly. Future studies addressing these issues will contribute to the wider application of this promising material.

ՖՈՐՍՈՒԼՅԱՐԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԸ՝ ՈՐՊԵՍ ԴԵՂԵՐԻ ԱՐԴՅՈՒՆԱԿԵՏ ԿԻՐԱՌՄԱՆ ԳՈՐԾԻՔ

Չախոյան Ա.Ա.¹, Սահակյան Ա.Ե.²

¹ ԵՊՀ ֆարմացիայի ինստիտուտ, ֆարմաքոլոգիայի և ֆարմացիայի էկոնոմիկայի ու կառավարման ամբիոն

² Ակադեմիկոս Էմիլ Գաբրիելյանի անվան դեղերի և բժշկական տեխնոլոգիաների փորձագիտական կենտրոն

Ստացված է՝ 20.05.2022, գրախոսված է՝ 24.06.2022, ընդունված է՝ 19.10.2022

Բանալի բառեր՝ դեղերի արդյունավետ կիրառում, ֆորմուլարային համակարգ, ֆորմուլարային ցանկ, դեղաբուժական կոմիտե:

Շատ երկրներում դեղային ապահովումը առողջապահության առանցքային խնդիրներից է, որը լուծելու համար անհրաժեշտ է առողջապահությանը հատկացվող ֆինանսական միջոցները արդյունավետ կիրառել: Միջազգային փորձը ցույց է տալիս, որ առողջապահության բյուջեի օպտիմալացման առավել արդյունավետ միջոցը դեղերի ռացիոնալ կիրառումն է, որի ապահովումը դիտվում է որպես քաղաքացիների առողջության պահպանման կարևոր գործոն [49, 86]: Դեղերի արդյունավետ (ռացիոնալ) կիրառումն ասելով՝ նկատի է առնվում, որ հիվանդները անհրաժեշտ ժամանակահատվածում և համեմատաբար փոքր ծախսերով ստանում են արդյունավետ դեղեր՝ համապատասխան կլինիկական ցուցումներով ու դեղաչափերով [7, 85]:

Շատ երկրներում դեղերի համար ծախսերի մասնաբաժինը առողջապահության ազգային բյուջեից տատանվում է 10-40%-ի սահմաններում: Որոշ հետազոտություններ ցույց են տալիս, որ դեղային ապահովմանը հատկացվող ֆինանսական միջոցների 88%-ը, ըստ էության, «բամուլ է տրվում», որը վկայում է դեղային ապահովման համակարգում որակական փոփոխությունների անհրաժեշտության մասին [8, 26, 27, 33]:

Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպությունը (ԱՀԿ) մասշտաբային քաղաքականություն է իրականացնում՝ դեղերի արդյունավետ կիրառման սկզբունքները ներդնելու նպատակով: Այդ ուղղությամբ ԱՀԿ-ի կողմից իրականացված միջոցառումների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ չնա-

յած պետությունների մեծ մասն աշխատում է որոշակի ծրագրեր իրականացնել դեղերի կիրառման արդյունավետությունը մեծացնելու նպատակով, այնուամենայնիվ վերջին տարիներին երկրների մեծ մասում դեղերի կիրառման գործընթացում նշանակալից բարելավումներ չեն եղել, և դեղերի ոչ արդյունավետ կիրառումը շարունակում է մնալ լուրջ հիմնախնդիր [35, 45]:

Դեղերի արդյունավետ կիրառման վրա կարող են ազդել այնպիսի գործոններ, ինչպիսիք են՝

- ◆ նույն բուժական ազդեցությամբ բազմաթիվ գրանցված դեղերի առկայությունը,
- ◆ շուկայում թանկարժեք սոր դեղերի հայտնվելը, երբեմն չապացուցված կլինիկական արդյունավետությամբ,
- ◆ դեղերի մասին առկա տեղեկատու գրականության ոչ բավարար հավաստիությունն ու օբյեկտիվությունը,
- ◆ դեղագործական ընկերությունների ակտիվ մարքեթինգը, այդ թվում՝ դեղերի առաջնության էթիկական նորմերի խախտմամբ,
- ◆ դեղագործական շուկայում կեղծ դեղերի շրջանառության խնդիրը,
- ◆ վճարովի բժշկական ծառայությունների շուկայի զարգացումը,
- ◆ դեղերի սպառման բոլոր փուլերում դեղերի ընտրության, նշանակման, գնման, բաշխման և կիրառման համակարգի անկատարությունը,
- ◆ դեղերն արդյունավետ կիրառելուն բժշկական անձնակազմի ոչ բավարար պատրաստվածությունը,
- ◆ բուժական գործընթացում բուժման ստանդարտների և գիտականորեն հիմնավորված մոտեցումների անբավարար օգտագործումը հիվանդությունների բուժման և ախտորոշման համար դեղեր ընտրելիս [36, 37, 38]:

Ըստ այսմ ԱՀԿ-ն դեղերն արդյունավետ կիրառելու նպատակով առաջարկում է 12 հիմնական բաղադրիչներ՝

1. դեղերի կիրառումը համակարգող միջառարկայական ազգային մարմնի առկայություն,
2. կլինիկական ուղեցույցներ,

* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ

Ա.Ա. Չախոյան

ԵՊՀ, ֆարմաքոլոգիայի և ֆարմացիայի էկոնոմիկայի ու կառավարման ամբիոն

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Ալեք Մանուկյան 1

Էլ. փոստ՝ ani.chakhoyan@ysu.am

Հեռ.՝ (+374) 77 20 15 70

3. հիմնական դեղերի ցանկ,
4. ֆորմուլարային համակարգի (ՖՀ) ներդրում բուժկանխարգելիչ հաստատություններում,
5. նախադիպլոմային փուլում դեղաբուժության խնդրակողմնորոշված ուսուցում,
6. որակավորման անընդհատ բարձրացման պարտադիր գործընթաց,
7. վերահսկում, հաշվետվություն և հետադարձ կապ,
8. դեղերի մասին անկախ տեղեկատվություն,
9. դեղերի ճիշտ կիրառման հարցերում հիվանդների կրթական (դեղակրթական) մակարդակի բարձրացում,
10. հրաժարում ֆինանսական սխալ խթաններից,
11. բավարար ֆինանսական միջոցների առկայություն՝ դեղերի հասանելիություն ապահովելու համար,
12. դեղերով ապահովելու պատշաճ կարգավորում [38, 61, 74]:

Յուրաքանչյուր երկրում դեղերի արդյունավետ կիրառման ծրագիրը պետք է ունենա 3 կառուցվածքային տարրեր (ուղղություններ)՝

1. դեղերի ռացիոնալ կիրառման ռազմավարություն և մոնիթորինգ,
2. բժիշկների կողմից դեղերի նպատակամետ նշանակում և դեղագետների կողմից պատշաճ բացթողում,
3. սպառողների կողմից դեղերի ճիշտ կիրառում, որի համար անհրաժեշտ է ստեղծել դեղերի մասին արդյունավետ տեղեկատվական համակարգ և մեծացնել պացիենտների պատասխանատվությունը բուժման վերաբերյալ որոշումներ կայացնելիս [76]:

ԱՀԿ-ի փորձագետները կարևորում և նշում են, որ դեղերի արդյունավետ կիրառման հիմնական գործիքը ՖՀ-ի ներդրումն է ու կատարելագործումը [44]: Դեղագործական օգնության արդյունավետությունն անմիջականորեն պայմանավորված է ՖՀ-ի կիրառմամբ, որը նպաստում է դեղերի ընտրության գործընթացի բարելավմանը, որոնք բժշկական օգնություն տրամադրելիս անհրաժեշտ են բուժկանխարգելիչ գործընթացն ապահովելու համար՝ հաշվի առնելով «ապացուցողական բժշկության» և դեղատնտեսագիտության (ֆարմակոէկոնոմիկայի) սկզբունքները [9]:

Հետազոտության նպատակն է ֆորմուլարային համակարգի մասին մասնագիտական գրականական վերլուծությունը և դեղերի արդյունավետ կիրառման համար նրա անհրաժեշտության բացահայտումը: Կիրառվել են համակարգային, պատմական և համեմատական վերլուծության մեթոդները: Հետազոտության առարկան տարբեր երկրներում իրականացված գիտական հետազոտությունների արդյունքներն են,

ինչպես նաև ֆորմուլարային համակարգի մշակման ուղեցույցները:

ՖՀ-ն մշակվում է՝ ըստ կլինիկական ուղեցույցների, և ներկայումս զարգացող երկրներում պետական հիմունքներով պացիենտների 40%-ը և մասնավոր հիմունքներով պացիենտների 30%-ը բուժվում են ըստ այդ ուղեցույցների [69, 75]:

Հաշվի առնելով, որ ֆորմուլարային սահմանափակումները հանգեցնում են ֆինանսական միջոցների տնտեսման, մտահոգություն է առաջանում բուժման նոր մեթոդներին հասանելիությունը սահմանափակ լինելու վերաբերյալ, ուստի ծախսերը պետք է հաշվի առնվեն միայն անվտանգության, արդյունավետության և բուժական կարիքները ապահովումն էլ ու հետո, և բուժումը պետք է գնահատվի առողջապահության ընդհանուր ծախսերի վրա ազդեցության տեսանկյունից [55]:

Մասնագիտական գրականության մեջ կա ֆորմուլարային համակարգի և ֆորմուլարային ցանկի մի քանի սահմանում, որոնցում ընդգծվում են գործընթացի առավել կարևոր կողմերը և դրա ստեղծման նպատակները [48]:

Ֆորմուլարային համակարգը (անգլ. *formulary* - կանոնների հավաքածու) շարունակաբար փոփոխվող կանոնների ամբողջությունն է, որի միջոցով առողջապահական կազմակերպությունը սահմանում է դեղերի, դեղերին հարակից ապրանքների կիրառման ու բուժման կարգերը և բացահայտում է, թե լավագույն բժշկական օգնություն ապահովելու համար որոնք են բժշկական տեսանկյունից առավել ծախսարդյունավետները: ՖՀ-ն կիրառվում է ինչպես բժշկական ծառայություն մատուցող հաստատություններում, այնպես էլ այդ ծառայությունների համար վճարող կազմակերպությունների կողմից [71, 77]:

Ֆորմուլարը (ֆորմուլարային ցանկ) անընդհատ թարմացվող ցուցակ է՝ մշակված համապատասխան մասնագետների կողմից, որը ներառում է դեղերի և դրանց հարակից ապրանքների ցանկը, դեղերի կիրառման կանոնները, դրանց առնչվող տեղեկատվությունը, որոշումները ընդունելու գործիքները և կազմակերպչական ուղեցույցները [71]:

Դեղերի բազմազանությունը, դրանց անվտանգ և արդյունավետ կիրառման բարդությունը, ինչպես նաև դրանց հարաբերական արժեքների տարբերությունը հարկադրում է առողջապահության համակարգին ունենալ դեղերի կիրառման կարգեր, որը կնպաստի ռացիոնալ, փաստերի վրա հիմնված, կլինիկորեն համապատասխան, անվտանգ և ծախսարդյունավետ դեղաբուժմանը [52]: Մյուս կողմից՝ հիմնավորված

և սահմանված բուժման ստանդարտներ չլինելը հանգեցնում է այն բանին, որ դեղերի նշանակումն ու կիրառումը ունեն քառասյին և շատ հաճախ իռացիոնալ բնույթ, որն էլ ավելի է բարդացնում իրավիճակը: Նման հանգամանքներում առողջապահության կարիքների և բյուջետային ծախսերի միջև հավասարակշռության հասնելու համար կարևոր գործիք է հանդիսանում ՖՅ-ն, որը հնարավորություն է տալիս բավարարելու առողջապահության համակարգի նվազագույն կարիքները [11, 30]: ՖՅ-ն, առողջապահության կազմակերպման ժամանակակից մեթոդներից մեկը լինելով, ներկայում կիրառվում է բոլոր զարգացած երկրներում և տալիս է շատ առավելություններ, որոնցից առավել կարևոր է բուժօգնության որակի բարձրացումը: Ըստ ԱՅԿ-ի տվյալների՝ ՖՅ-ն հնարավորություն է տալիս նշանակալիորեն բարձրացնելու բուժօգնության որակը և 80%-ով նվազեցնելու բժշկական սխալները դեղերի նշանակման գործընթացում: ԱՅԿ-ն ընդգծում է ներկայումս առողջապահության համակարգում առկա լավագույն ռազմավարական հնարավորությունները [47]:

Այլ կերպ ասած, ՖՅ-ն տեղեկատվական-տնտեսագիտական ուսմունք է, որի նպատակն է առողջապահության սոցիալական-կողմնորոշված համակարգի զարգացումը շուկայական տնտեսության մեջ: Այն հնարավորություն է տալիս սահմանափակելու հաճախակի կիրառվող դեղերի քանակությունը՝ դեղերի ցանկով, այն է՝ ֆորմուլյարային ցանկով, որը ի տարբերություն հիմնական դեղերի ցանկի, ունի պարտադիր, սահմանափակող բնույթ, այն դեպքում, երբ հիմնական դեղերի ցանկն ունի խորհրդատվական բնույթ [44, 47]:

Բացի դրանից, հարկ է նշել, որ ՖՅ-ն առողջապահության մասնագետների առաջ անընդհատ ծագող ներքոհիշյալ խնդիրների լուծման մեթոդներից մեկն է.

- ◆ դեղերի գնման համար սահմանափակ միջոցները,
- ◆ բուժական այլընտրանքների աճը,
- ◆ դեղերի սխալ նշանակումը կամ ոչ ռացիոնալ կիրառումը,
- ◆ շուկայում վտանգավոր, ոչ արդյունավետ և կասկածելի դեղերի առկայությունը,
- ◆ դեղի մասին օբյեկտիվ տեղեկատվություն չլինելը,
- ◆ դեղերի մեծ քանակներ ապահովելու, պահպանելու և գնելու թանկ արժեքները [14]:

Ընդհանուր առմամբ ազգային դեղային քաղաքականությամբ նախատեսվում է դեղային պաշարների ապահովում և դրանց արդյունավետ կիրառում: Ազգային դեղային քաղաքականության ձևավորման գործընթացի փուլերից է ՖՅ-ի մշակումն ու ներդրումը, որը դիսամիկ փոխհարաբերության մեջ է առաջին հերթին դեղերի պետական գրանցա-

մատյանի, բուժական ուղեցույցների և հայրենական դեղարտադրողների գների պետական գրանցամատյանի հետ: Ռուսաստանում ՖՅ-ի կիրառման փորձը (բուժկանխարգելիչ հաստատություններում սկսել է կիրառվել 1994-ից) ցույց է տվել, որ այդ դիսամիկ փոխհարաբերության պակասը հանգեցնում է հենց ֆորմուլյարային համակարգի գործնական նշանակության կորստի: Աշխատելով գրանցամատյանների և ստանդարտների տեղեկատվական դաշտում ֆորմուլյարային համակարգը ազգային դեղային քաղաքականության ձևավորման արդյունավետության ինդիկատորի դեր է կատարում [29]:

Ցանկացած ՖՅ ենթադրում է գործելու 2 մակարդակ՝

- ◆ համապետական՝ կենտրոնացված մակարդակ,
- ◆ բուժկանխարգելիչ հաստատության՝ ապակենտրոնացված մակարդակ:

Ըստ այդմ, տարբերակում են ազգային, տարածաշրջանային և բուժկանխարգելիչ հաստատության (տեղային) ֆորմուլյարային համակարգեր [26]: Ազգային ՖՅ-ի տարբերակիչ առանձնահատկությունը կենտրոնացման մակարդակն է, ֆունկցիաների և պատասխանատվության բաշխումը [29]:

1. Ֆորմուլյարային համակարգերի ստեղծումն ու զարգացումը

ՖՅ-երի ստեղծման ու զարգացման համար երկար տարիներ են անհրաժեշտ եղել: Այն սկսվել է դեղերի պարզ ցանկերից, և տարբեր երկրների համար մեկնարկը կարելի է արձանագրել 20-րդ դարի 30-50-ական թվականներից: ՖՅ-երը սկսել են կիրառվել այն երկրներում, որոնք մշակված բուժական ստանդարտներն են ունեցել, իսկ ֆորմուլյարային ցանկերն ի հայտ են եկել բժշկական ապահովագրական համակարգերի ներդրմանը զուգահեռ [6]:

Արևմտյան Եվրոպայում ՖՅ-ի ներդրման պատմությունը սկսվել է 20-րդ դարի 30-ական թվականներից Ֆրանսիայում, երբ այդ երկրի բժշկական և դեղագործական մասնագետների կողմից մշակվել են երկրի դեղագործական շուկայում առկա և բժշկական պրակտիկայում առավել հայտնի դեղերի ցանկերը: ՖՅ-ի ներդրման նպատակն է եղել դեղերի նշանակման գործընթացի համակարգում և բնակչությանը դեղերով ապահովելու համակարգի կատարելագործումը: Յետագայում Ֆրանսիայում պարտադիր բժշկական ապահովագրության համակարգ ներդնելուց հետո, դեղերի համապատասխան ցանկերին տրվեց պաշտոնական կարգավիճակ, քանի որ այդ ցանկերի դեղերի վրա կատարվող ծախսերը պետք է փոխհատուցեր ապահո-

վագրական ընկերությունը: Այսօր Ֆրանսիայում ՖՅ-ը ներկայացված է դեղերի ցանկով, որն արգելում է որոշակի նոգոլոգիաներում ցանկից դուրս այլ դեղեր կիրառել: Ցանկում ներկայացված են նաև դեղերի հնարավոր կողմնակի ազդեցությունները: Ֆրանսիայում (նաև Իտալիայում և Ավստրիայում) ՖՅ-ի կիրառումը պարտադիր է [6, 46, 87]:

Բրիտանական ազգային ֆորմուլարային համակարգի ստեղծումը ևս սկսվել է 20-րդ դարի 30-ական թվականներին: 1939թ. առողջապահության նախարարի հրամանով նշանակվել է հանձնաժողով զինվորական ֆորմուլարի մշակման համար [56]: Իսկ Երկրորդ համաշխարհային պատերազմից հետո Թագավորական դեղագործական ընկերությունն ու Բրիտանական բժշկական ասոցիացիան առաջարկել են ողջ առողջապահության ոլորտում շարունակել ֆորմուլարի հրապարակումը հետագա կիրառման համար: Առաջին այդպիսի ֆորմուլարը կազմվել է 1949թ. Մեծ Բրիտանիայի առողջապահության ազգային ծառայության հիմնադրումից հետո: 20-րդ դարի 70-ական թվականներին լույս են տեսել ֆորմուլարային տեղեկագրերը, սակայն թերի տեղեկատվություն են պարունակել: Բրիտանական լրամշակված ազգային ֆորմուլարը հրապարակվել է 1981թ. և մինչև այժմ ունեցել է շուրջ 60 հրատարակում: Մասնագետների կարծիքով այս ֆորմուլարը լավագույններից մեկն է, որը հիմք է դարձել եվրոպական այլ երկրների ֆորմուլարների համար [23, 56]:

Գերմանիայում ՖՅ-ի ստեղծման առաջին սկզբունքները սկսել են ձևավորվել 20-րդ դարի 60-ական թվականների վերջում: Ստեղծվել են դեղերի ցանկեր, որոնք առաջարկվել են կիրառել որոշակի նոգոլոգիաներում: Ցանկերի կազմը համաձայնեցված էր բժշկական ապահովագրությամբ զբաղվող ընկերությունների հետ: Ցանկերի հիման վրա 2002թ. Գերմանայի բժիշկների միության կողմից երկրում պաշտոնապես ներդրվել է ՖՅ-ը [23, 88]:

ԱՄՆ-ում ֆորմուլարները սկիզբ են առել 1940-ական թվականներին որպես զինվորականության համար մշակված դեղերի պարզ ցուցակներ, իսկ լայնորեն կիրառվել են 1950-ական թվականներին, երբ Ամերիկյան դեղագործական միությունը հիվանդանոցների դեղատների գործունեության համար մշակել է նվազագույն ստանդարտ, որը ՖՅ-ի ներդրման յուրօրինակ կոչ էր [53]:

ԱՄՆ-ում, որտեղ առողջապահության համակարգը շատ է հատվածավորված, համապետական ՖՅ մշակված չէ: Այնտեղ կան պետական և մասնավոր բժշկական ապահովագրական վճարովի

համակարգեր, մշակված են տեղային (կորպորատիվ) ֆորմուլարային ցանկեր, որոնք օգտագործվում են որոշակի կազմակերպությունների ներսում՝ մասնավոր բուժկանխարգելիչ հաստատություններում, ապահովագրական ընկերություններում: Ամերիկյան բժշկական ասոցիացիան 1994-ին թողարկել է դեղերի ֆորմուլարային ցանկերի պաշտոնական ուղեցույց, որը մի քանի անգամ թարմացվել է [51]: Ներկայումս ԱՄՆ-ում ՖՅ-ն դիտարկվում է որպես առողջապահության կազմակերպման կարևոր գործիք, որն անցել է երկար ճանապարհի դեղերի պարզ ցանկից մինչև դեղերի կիրառման համապարփակ համակարգ, որը բժշկական օգնություն ցուցաբերելիս երաշխավորում է պատշաճ, անվտանգ և ծախս-արդյունավետ կիրառում [52, 77]:

Կանադան ունի իր դաշնային առողջապահության համակարգը (քաղաքացիների ունիվերսալ բժշկական ապահովագրությամբ): Յուրաքանչյուր նահանգ որոշում է բուժման արժեքը և մշակում դեղերի ցանկեր: Առաջին անգամ դեղատնտեսագիտական վերլուծությունը (ծախս-արդյունավետության վերլուծությունը) անցկացվել է Օնտարիո նահանգում բժշկական ապահովագրական ծառայության կողմից վճարվող դեղերի ցանկն ընտրելու համար: Ավստրալիայում ևս մշակված է բժշկական ապահովագրության պետական համակարգ, որտեղ դեղերն ընտրելիս կատարվում է դեղատնտեսագիտական վերլուծություն [6, 23, 46, 54, 58]:

ՌԴ-ում ՖՅ-ի մշակումը սկսվել է 2000-ի: Մշակվել և հրապարակվել է «Դեղերի օգտագործման դաշնային ուղեցույցը (ֆորմուլարային համակարգ)», որը ներկայումս գործում է 3 մակարդակով՝ ազգային, տարածաշրջանային և տեղային [45, 46]: Տարածաշրջանային մակարդակով ՖՅ-ն ներկայացված է Ռուսաստանի դաշնային սուբյեկտների ֆորմուլարային հանձնաժողովներով, որոնց առջև դրված խնդիրներն են՝

- ◆ ՌԴ սուբյեկտների տարածքում ֆորմուլարների ձևավորումը և հաստատման համար ներկայացնելը,
- ◆ ֆորմուլարի պատշաճ կիրառման հսկումը,
- ◆ դեղերը ֆորմուլարում ներառելու կամ բացառելու նպատակով մասնագետների հետ քննարկումը,
- ◆ դեղերի գնահատումն ըստ արդյունավետության, անվտանգության և մատչելիության,
- ◆ ֆորմուլարի և այն լրացնող տեղեկատվական նյութերի հրապարակումը:

Տեղային մակարդակով իրենց գործունեությունն են իրականացնում բժշկական հաստատությունների ֆորմուլարային հանձնաժողովները, որոնց հիմնական

Աղյուսակ 1.*Ֆորմուլարային համակարգի գործառնությունները.*

Գործառնություն	Ֆորմուլարային համակարգ
Բժշկական	Մշակել և որոշել տարածված հիվանդությունների արդյունավետ դեղաբուժության մեթոդները:
Դեղագիտական	Միջոցառումներ ձեռնարկել դեղերի ճիշտ կիրառման հսկումն ապահովելու և սխալները կանխելու ու վերացնելու նպատակով:
Սոցիալական	Երաշխավորել հիվանդների որակյալ բուժման ապահովումը:
Տնտեսական	Կիրառել կլինիկորեն և տնտեսապես առավել արդյունավետ ու անվտանգ դեղեր:
Տեղեկատվական	Ապահովել դեղերի մասին ապացուցողական բժշկության վրա հիմնված օբյեկտիվ տեղեկատվություն առողջապահության ոլորտի մասնագետների շրջանում:

պարտավորություններն են՝

- ❖ հիվանդներին բժշկական օգնության որակը վերլուծելը,
- ❖ դրա կատարելագործմանն ուղղված միջոցառումներ մշակել և կատարելը, այդ թվում բժշկական հաստատության ֆորմուլարային ցանկի մշակելը, ինչպես նաև դեղերի ռացիոնալ կիրառման հարցով բժշկական անձնակազմի որակավորումը հսկելը [26]:

Ֆորմուլարները հիվանդանոցները կիրառել են սկսած 1940-ից: 1960-ական թվականներին շարունակվել է հիվանդանոցային ֆորմուլարի հայեցակարգի մշակումն ու ներդրումը: Մշակվել են ֆորմուլարից դեղեր ընտրելու կարգեր: 1980-ական թվականներին հրատարակվեցին ֆորմուլարների կլինիկական և տնտեսական նշանակության մասին գրքեր, որն էլ նպաստեց ֆորմուլարների հանրաճանաչ դառնալուն [66, 78]:

Այսպիսով, վերջին 8 տասնամյակների ընթացքում ֆորմուլարները դեղերի պարզ ցանկերից վերածվել են բազմակողմանի համակարգերի՝ ՖՅ-երի, որոնք ապահովել են դեղերի անվտանգ, արդյունավետ և ծախս-արդյունավետ կիրառումը:

2. Ֆորմուլարային համակարգի գործառնությունները

ՖՅ-ի հիմնական գործառնությունն են՝ բժշկական, դեղագիտական, սոցիալական, տնտեսական և տեղեկատվական (աղ. 1) [11, 30]:

3. Ֆորմուլարային տեղեկագիր

ՖՅ-ն հնարավորություն է տալիս կիրառելու բժշկական օգնության որակի բարձրացման երկու հիմնական մեխանիզմներ՝ բժշկական ծառայությունների ստանդարտավորում և գործնական բժշկության մեջ ապացույցների սկզբունքների ամենօրյա կիրառում: ՖՅ-ի հիմնական տարրերն են բուժման ստանդարտներն ու ֆորմուլարային տեղեկագրերը:

Ախտորոշման և բուժման ստանդարտը համապետական փաստաթուղթ է, որը մշակվում է համապատասխան մասնագետների կողմից և ներառում է կոնկրետ հիվանդության ախտորոշման և բուժման ժամանակակից մեթոդները: Իսկ երկրորդ փաստաթուղթը՝ ֆորմուլարային տեղեկագիրը (ձեռնարկը), սկզբունքորեն տարբերվում է մինչև այժմ դեղերի մասին հայտնի այլ տեղեկագրերից: Այնտեղ դեղերի մասին ֆորմուլարային հոդվածները խմբավորված են ոչ թե դեղերի քիմիադեղաբանական դասակարգմամբ, այլ ներկայացված են կոնկրետ ախտաբանական բաժիններով [47]:

Ֆորմուլարային տեղեկագրի մշակումը ֆորմուլարների ներդրման կարևոր փուլ է՝ ուղղված որոշակի մասնագիտացմամբ բժիշկներին, դեղագործական և բժշկական աշխատողներին, որոնք սպասարկում են մասնագիտացված բժշկական կենտրոնները կամ զբաղվում են որոշակի կարգի հիվանդների դեղորայքային ապահովման կազմակերպչական-մարքեթինգային խնդիրներով: Ֆորմուլարային տեղեկագիրը պետք է ներառի արդյունավետ դեղերի մասին տեղեկատվությունը (հաշվի առնելով դրանց փորձագիտական գնահատման տվյալները և երկրի դեղագործական շուկայում առկայությունը), այդ դեղերի հոմանիշները, դեղաբանական բնութագրերը, այլ դեղերի հետ ընդունման արդյունքներն ու նախազգուշացումները [11, 30]:

Տեղեկագրում են ներառվում միայն այն դեղերը, որոնք համապատասխանում են հետևյալ սկզբունքներին՝

- ❖ հետազոտությունների արդյունքում հաստատված արդյունավետություն և անվտանգություն,
- ❖ դեղի հասանելիություն՝ դեղագործական շուկայում առկայություն,
- ❖ պահանջարկի առկայություն (որոշվում է ըստ հիվանդացության փոփոխության և տվյալ ախտաբանական տեսակի տարածվածության տվյալների),

- ❖ բուժման ստանդարտներում (կլինիկական ուղեցույցներում) դեղի առկայություն,
- ❖ տնտեսական նպատակահարմարություն (որոշվում է դեղի կիրառման ծախս-արդյունավետության դեղատնտեսագիտական վերլուծության արդյունքների գնահատմամբ):

Ըստ այդմ՝ ֆորմուլարային տեղեկագրում ընդգրկված դեղերի կիրառումն ապահովում է կոնկրետ հիվանդության արդյունավետ, անվտանգ, մատչելի և նպատակահարմար դեղաբուժումը, քանի որ ֆորմուլարային տեղեկագիրը սահմանափակում է գործնական բժշկության մեջ կիրառվող դեղերի թվաքանակը այն դեղերով, որոնք ընտրված են ապացուցողական բժշկության սկզբունքներով [47]:

4. Ֆորմուլարների տեսակները

Առողջապահական շատ կազմակերպություններ կիրառում են ֆարմացիայի «բազմահարկ» (բազմամակարդակ) դիզայնը: Հարկը ցույց է տալիս առողջապահական ծրագրի ապահովման մակարդակը: Առավել ծախս-արդյունավետ դեղերը (հաճախ՝ գեներիկները) սովորաբար նշանակվում են առավել նախընտրելի հարկերում և ամենաքիչ ծախսատարն են: Քիչ ծախս-արդյունավետները սովորաբար նշանակվում են քիչ նախընտրելի հարկերում և շատ ծախսատար: Սովորաբար, նախընտրելի հարկերը կոչվում են ֆորմուլարային, իսկ ոչ նախընտրելիները՝ ոչ ֆորմուլարային: Երբեմն ոչ ֆորմուլարային դեղերը հարկերում չեն նշանակվում և չեն ներառվում ֆորմուլարում [50]:

Տարբերակում են ֆորմուլարի «բաց» և «փակ» տեսակներ: Պատմականորեն «բաց» ֆորմուլարը ակնարկում էր, որ ցանկն ընդգրկում է այն բոլոր դեղերը, որոնք նախընտրում էր դեղ դուրս գրող բժիշկը: Իսկ «փակ» ֆորմուլարը վերջնական ցանկն էր (չկային ոչ ֆորմուլարային դեղեր), որն արտացոլում էր առավել նպատակահարմար դեղեր ընտրելու նպատակով բժիշկների, դեղագետների և առողջապահության ոլորտի այլ մասնագետների պարբերաբար հնչող կլինիկական դատողությունները: Շատ դեղագետներ դադարել են կիրառել «բաց» և «փակ» տարբերակումը, քանի որ այժմ շատ քիչ ֆորմուլարներ են իրականում «բաց» [66]:

Ֆորմուլարային բացառումներ. դեղի բացառումը ֆորմուլարից կարող է ազդել դեղի լուսաբանման և հասանելիության վրա: Անկախ առողջապահության համակարգի կարգավորումներից՝ ՖՀ-ն պետք է ներառի բացառման գործընթացը, որն ապահովում է բժիշկներին և հիվանդներին դեղերի ժամանակին հասանելիությունը, որոնք չեն ներառվում ֆորմուլարում,

սակայն բժշկական տեսանկյունից նպատակահարմար է դրանց կիրառումը հիվանդի բուժօգնության համար: Նման գործընթացի հիմնական սկզբունքն այն է, որ հիվանդի յուրահատուկ կարիքները չեն կարող բավարարվել միայն ֆորմուլարային դեղերի կիրառմամբ: Ֆորմուլարային բացառման գործընթացը պետք է տեղեկատվություն տա ոչ ֆորմուլարային դեղեր կերամելու մասին, որը հնարավորություն կտա դեղաբուժական կոմիտեին գնահատելու այդպիսի կիրառման միտումները [77]:

Ենթաֆորմուլարներ. պայմանավորված պետական կարգավորմամբ՝ ենթաֆորմուլարները կարող են մշակվել, որպեսզի դեղային ցանկեր տրամադրվեն այնպիսի ոչ բժշկական մատակարարների կամ հատուկ հիվանդների ենթաբազմությանը, ինչպիսիք են, օրինակ, բժշկական ապահովագրության ծրագրերի հիվանդները [77]:

5. Դեղաբուժական կոմիտե

Առողջապահության համակարգը պետք է մշակի, օժանդակի և իրականացնի ֆորմուլարային կառավարման գործընթացը: ՖՀ-ի կառավարման որոշումները պետք է լինեն հիմնված կլինիկական, բարոյական, իրավական, սոցիալական, փիլիսոփայական, կյանքի որակի, անվտանգության փաստացի տվյալների և տնտեսական գործոնների վրա, որոնք ապահովում են հիվանդի օպտիմալ բուժօգնությունը: Գործընթացը պետք է ներառի բժիշկների, դեղագետների և այլ համապատասխան առողջապահական մասնագետների ակտիվ և անմիջական ներգրավվածությունը: Այս փաստերի վրա հիմնված գործընթացը չպետք է հիմնված լինի բացառապես տնտեսական գործոնների վրա: ՖՀ-ը պետք է լինի ստանդարտավորված առողջապահության մեջ ներգրավված բաղադրիչների միջև, որը կնպաստի հիվանդների բուժօգնության արդյունքների ու անվտանգության բարելավմանը [68]:

Արդյունավետության համար դեղերի կիրառման կարգերում պետք է ներգրավված լինեն անհատներ, որոնք մասնակցում են դեղաբուժման գործընթացին: Այդպիսի համաձայնության են հասնում պատշաճ կազմակերպված և ներկայացված դեղաբուժական կոմիտեի (pharmacy and therapeutics (P&T)) կամ համարժեք մարմնի միջոցով դեղերի կիրառման կարգերի մշակմամբ և երաշխավորելով, որ այդ կարգերը հաստատված են բժշկական կազմակերպված անձնակազմի կողմից: Այսինքն՝ դեղաբուժական կոմիտեն պատասխանատու է ՖՀ-ի կառավարման համար: Հաճախ դեղաբուժական կոմիտեին կոչվում է նաև

ֆորմուլարային կոմիտե [52]: Բացի դրանից, ԱՀԿ-ն խրախուսում է յուրաքանչյուր բուժկանխարգելիչ հաստատության ներսում դեղաբուժական կոմիտեի ստեղծումը՝ տվյալ հաստատության ֆորմուլարային ցանկի համար դեղերն ընտրելու և դեղաքաղաքականությունն որոշելու նպատակով [63, 73]: Դեղաբուժական կոմիտեն կազմվում է գործող բժիշկներից, դեղագետներից, բուժքույրերից, ղեկավարներից, որակի բարելավման գծով կառավարիչներից և առողջապահական այլ մասնագետներից և աշխատակիցներից, որոնք մասնակցում են դեղաբուժման գործընթացին [77]:

Այսպիսով, դեղաբուժական կոմիտեի համընդհանուր նպատակներն են ֆորմուլարային կարգերի մշակումը, հաղորդակցումն ու կրթությունը և ֆորմուլարային կառավարումը (մենեջմենթը):

Դեղաբուժական կոմիտեն պետք է՝

- ◆ մշակի դեղերի և նրանց հարակից ապրանքների գնահատման, ընտրության, ախտորոշիչ ու բուժական նպատակներով կիրառման և դիտարկման կարգերը,
- ◆ հաստատի այն ծրագրերն ու ընթացակարգերը, որոնք ապահովում են անվտանգ և արդյունավետ դեղաբուժումը և աջակցում դրանց իրականացմանը,
- ◆ իր անդամների օգնությամբ մշակի, վերանայի և անընդհատ թարմացնի ծրագրերն ու ընթացակարգերը,
- ◆ մասնակցի դեղերի գնումների, նշանակումների, դեղաչափման, վարչական, դիտարկումների և դեղերի կիրառմամբ պայմանավորված բարելավման միջոցառումներին,
- ◆ հորդորի բժշկական հաստատությանը, դրա դեղատնային ստորաբաժանմանը ներդնել դեղերի բաշխման արդյունավետ ծրագրեր ու հսկման ընթացակարգեր և անհրաժեշտության դեպքում տեխնոլոգիական առաջավոր փորձեր,
- ◆ նախաձեռնի, ուղղորդի և վերանայի ֆորմուլարային որոշումների անընդհատ դիտարկման արդյունքները և դրանց գնահատման արդյունքները՝ դեղերի կիրառումն օպտիմալացնելու նպատակով,
- ◆ համապատասխան գործողություններ իրականացնի առողջապահական հաստատություններում դեղերի կողմնակի ազդեցությունները և բժշկական սխալները կանխելու, դիտարկելու և գնահատելու նպատակով, այդ գործողություններից ստացված տվյալները տարածի համապատասխան բուժանձնակազմի շրջանում տեղեկատվական և կրթական նպատակներով և անհրաժեշտության

դեպքում տրամադրի նաև դեղերի ոլորտը կարգավորող կառույցներին,

- ◆ ստեղծի և պլանավորի դեղերի կիրառմամբ պայմանավորված կրթական ծրագրեր հիվանդների բուժմամբ զբաղվող աշխատակազմի համար [52, 67]:

Դեղաբուժական կոմիտեն պատասխանատվություն է կրում իր հիվանդների և իր կազմակերպության հանդեպ, որ ֆորմուլարային որոշումներ կայացնելիս հայտնաբերվեն և լուծվեն շահերի բախման խնդիրները: Կոմիտեի կազմի մասնագետները պետք է բացահայտեն դեղարտադրողների, դեղերի մատակարարների հետ ֆինանսական հարաբերությունները և առևտրային այլ հետաքրքրությունները [57]:

ՖՀ-ում բոլոր դեղերի կիրառման կարգերը, անկախ նրանց ծագումից, պետք է դեղաբուժական կոմիտեի կողմից վերանայվեն և վավերացվեն: Կարգերի վերանայման գործընթացում կարող են ներգրավվել դեղաբուժական կոմիտեի փորձագիտական խմբերը, որոնք պետք է լինեն դեղաբուժական կոմիտեի խորհրդատու, իսկ նրանց կազմում պետք է ընգրկվեն տվյալ ոլորտում ճանաչված փորձագետները: Դեղաբուժական կոմիտեն կարող է ունենալ նաև ենթակոմիտեներ հատուկ բուժական ոլորտների համար (օրինակ՝ հակամանրէային դեղերի, քաղցկեղի բուժման, դեղերի բացասական ազդեցության) [77]:

6. Դեղերի գնահատումն ու ընտրությունը ֆորմուլար ներառելու համար

Ֆորմուլարային ցանկերում դեղերը ներառելու համար դեղերի գնահատումն ու ընտրությունն իրականացնում է դեղաբուժական կոմիտեն, որը նախևառաջ պետք է ընտրի դեղերի դասակարգման համակարգ: Առավել նպատակահարմար և արդիական է ԱԲԹ (անատոմիական-բուժական-քիմիական՝ Anatomical Therapeutic Chemical-ATC) դասակարգման համակարգի կիրառումը, ըստ որի դեղերը խմբերում դասակարգվում են հինգ տարբեր մակարդակներով (հիմնական անատոմիական խումբ, հիմնական բուժական խումբ, դեղաբանական ենթախումբ, քիմիական ենթախումբ, քիմիական նյութ) [80]:

Ֆորմուլար ներառելու համար դեղերի ընտրություն կատարելիս դեղաբուժական կոմիտեն պետք է հավաքի հետևյալ տեղեկատվությունը.

- ◆ Տվյալներ հիվանդացության կառուցվածքի մասին. հիվանդանոցային ֆորմուլարը պետք է համապատասխանի սպասարկվող հիվանդների հիվանդացության կառուցվածքին: Ընդունելի է այն

ֆորմուլարային ցանկը, որն ապահովում է հիվանդների 90-95%-ի դեղաբուժումը:

- ◆ Հավաստի տվյալներ դեղերի կլինիկական արդյունավետության ու անվտանգության մասին:
- ◆ Նախորդ տարիների ընթացքում բուժհաստատության կողմից գնված և կիրառված դեղերի ցանկը, որը պետք է ներկայացնի հիվանդանոցային դեղատուևը, ցանկալի է նվազագույնը մեկ տարվա կտրվածքով՝ սեզոնային փոփոխություններով պայմանավորված՝ աղավաղված տվյալներից խուսափելու համար [26]:

Այս նախապատրաստական աշխատանքներից հետո դեղաբուժական կոմիտեն քննարկելու և արդյունքները գնահատելու համար պետք է իրականացնի համակարգված, փաստերի վրա հիմնված գործընթաց: Դեղերը ֆորմուլարում ներառելու կամ ներառումը բացառելու համար կարող են և պետք է անցկացվեն դեղատնտեսագիտական վերլուծություններ՝ բոլոր ծախսերը և արդյունքները գնահատելու նպատակով [36, 41, 60, 77]: Դեղատնտեսագիտական վերլուծության համար կիրառվում են հետևյալ մեթոդները.

1. «Ծախսերի նվազագույնացում» վերլուծություն (cost-minimization analysis-CMA). կիրառվում է նույն կլինիկական արդյունավետությամբ բուժման 2 կամ ավելի մեթոդները համեմատելու համար: Այս դեպքում կարևոր է հաշվի առնել դեղաբուժության և դրան առընթեր այլ ծախսերը: Սովորաբար այս մեթոդը կիրառվում է նույն դեղի կիրառման ու դեղաչափման տարբեր սխեմաների արդյունավետությունը համեմատելու համար, ինչպես նաև բուժման այլընտրանքային սխեմաների հետ ակնհայտ նման արդյունքների դեպքում:

2. «Ծախս-արդյունավետություն» վերլուծություն (cost-effectiveness analysis-CEA). կիրառվում է տարբեր արդյունավետությամբ 2 և ավելի բուժումների գնային արժեքները համեմատելու համար: Այս մոտեցման էությունն այն է, որ հնարավոր է ցույց տալ, թե որքան քիչ (կամ որքան շատ) պետք է միջոցներ ծախսվեն որոշակի կլինիկական արդյունքի հասնելու համար ավելի թանկ, բայց ավելի անվտանգ կամ ավելի արդյունավետ այլընտրանքի հետ համեմատելիս: Ներկայումս չկան ծախսային ստանդարտներ դրական արդյունքների համար, այնուամենայնիվ, տնտեսելով ավելի ցածր որակի այլընտրանքներ առաջարկելը ոչ խելամիտ է: Հարկ է նշել, որ դեղի արժեքը չի որոշում դրա տնտեսական մատչելիությունը, այլ տվյալ դեղաբուժման (կուրսի) արժեքն է որոշիչը: Ծախս-արդյունավետության վերլուծությունը օգտակար

վերլուծական մոտեցում է, սակայն ոչ հաճախ է կիրառվում ֆորմուլարային որոշումներ կայացնելու համար համոզիչ փաստերի կամ տվյալների հայայթման բարդության պատճառով:

3. «Ծախս-օգտակարություն» վերլուծություն (cost-utility analysis-CUA). կիրառում են բուժման արժեքը և դրա օգտակարության հարաբերությունը որոշելու համար, որն արտացոլում է հիվանդների (ևրա հարազատների) կամ բժիշկների կողմից բուժման մեթոդների ընտրությունը հիվանդության հնարավոր ելքի դեպքում:

Առողջապահության համակարգում դեղերի արդյունավետ կիրառումն ամենաարդիական խնդիրներից մեկն է: Այդ դեպքում առավել պարզ և տեղեկատվական մեթոդ է ABC/VEN վերլուծությունը, որը հնարավորություն է տալիս, համեմատաբար քիչ ջանքեր գործադրելով, գնահատելու բժշկական կազմակերպության դեղաբուժման և դեղային ապահովման որակը [15, 20, 42]:

ABC/VEN վերլուծությունը դեղային ապահովման համար դրամական միջոցների օգտագործման արդյունավետության գնահատման մեթոդն է, որը դեղերի կիրառման համաշխարհային պրակտիկայում ճանաչվել է արդյունավետ և ԱՀԿ-ի կողմից խորախուսվում է համատարած օգտագործելու համար [16, 32]: ABC/VEN վերլուծությունը ողջ աշխարհում սկսել է կիրառվել 1981-ից: Շատ երկրներում այն երաշխավորում է դեղային ապահովման վրա պետական ծախսերի վերլուծության բավարար օբյեկտիվություն և օգնում է ծախսերը հասցնելու նվազագույնի, ու վերացնելու դեղերի ու հարակից ապրանքների գնումների գործընթացում ի հայտ եկած թերությունները: ՖՀ-ի ներդրման գործընթացը գործնականորեն անհնար է իրականացնել առանց ABC/VEN վերլուծության իրականացման:

ABC վերլուծությունը (Պարետոյի վերլուծություն՝ ըստ Պարետոյի սկզբունքի) դեղային ապահովման ծախսերի գնահատման մեթոդ է, որը հնարավորություն է տալիս որոշելու ծախսերի առավել թանկարժեք ուղղությունները դեղերը 3 դասի կարգելու միջոցով՝ պայմանավորված որոշակի ժամանակահատվածում դրանց սպառման ծավալներով (դեղի միավորի արժեքը բազմապատկելով սպառված փաթեթների թվով): Դասակարգումն իրականացվում է հետևյալ կերպ՝

- ◆ կարգ A. դեղեր, որոնց վրա սպառվում է դեղորայքային բյուջեի հիմնական մասը (80%),
- ◆ կարգ B. միջին խմբի դեղեր, որոնց վրա ծախսերը կազմում են բոլոր սպառումների 15%-ը,
- ◆ կարգ C. տեսականու մնացած դեղերը կիրառման

ցածր հաճախականությամբ ($\leq 5\%$ սպառումների ողջ գումարից) [5, 10, 12, 22, 32]:

Այլ կերպ ասած, ABC վերլուծությունը հնարավորություն է տալիս որոշելու դեղերի վրա կատարվող ծախսերի առավել թանկ ուղղությունները:

Համապատասխանաբար ABC վերլուծությունը կարելի է իրականացնել հետևյալ ուղղություններով՝

- ◆ դեղերի վաճառքի ծավալը որոշելով,
- ◆ դեղերի վրա ծախսերը որոշելով,
- ◆ ամենից շատ ծախսատար դեղերի բացահայտմամբ,
- ◆ ամենից շատ նշանակվող դեղերի բացահայտմամբ:

Դեղերի գնման ֆինանսական և աշխատանքային ծախսերի վերահսկման կարևոր չափորոշիչներից է պատվերի չափը: Պատվերների ծավալի հաստատման ժամանակ նպատակը պետք է լինի 1 տարում դրանց քանակի նվազագույնի հասցնելը, որը հնարավորություն կտա ստանալու առավել բարենպաստ գներ, ինչպես նաև կրճատելու դեղային պաշարները: Այս խնդիրները կարելի է վերացնել ABC վերլուծության միջոցով, որն այլ կերպ կոչվում է նաև արժեքային, որի միջոցով դեղերի բաշխվածությունը, ըստ սպառման ծավալների, հնարավորություն է տալիս տարանջատելու A կարգի դեղերը՝ որպես առավել կարևոր [31, 32]:

A կարգում դասվում են ծախսատար և մեծ պահանջարկ ունեցող դեղերը (ապրանքները): ABC վերլուծությունը նպաստում է նաև այնպիսի դեղերի հայտնաբերմանը, որոնք չեն ներառվել ֆորմուլարում կամ դեղաբուժման ուղեցույցում, ինչպես նաև կիրառման համար չխրախուսված դեղերը: Ակնհայտ է, որ A կարգի դեղերի գնային ցանկացած իջեցում կարող է նպաստել բյուջետային զգալի խնայողությունների: ABC վերլուծությունը, լինելով չափազանց հզոր գործիք դեղերը ռացիոնալ կիրառելու համար, կարող է օգտակար լինել գնմանը հարակից գործողությունները ոլորին դարձնելու համար, ինչպես, օրինակ՝ ավելի էժան գներով ապրանքների գնման աղբյուրները որոշելու և այլն: ABC վերլուծության արդյունքների հիման վրա կարելի է ընդունել կառավարչական որոշումներ, մշակել նպատակաուղղված միջոցառումների ծրագիր՝ դեղերի օգտագործումը բարելավելու համար, թարմացնել դեղերի սահմանափակ ցանկը, մշակել որակավորման լավացման ծրագրեր: A խմբի դեղերը դառնում են առաջնահերթ, որոնց մասին տեղեկատվությունը անհրաժեշտ է հասու դարձնել բժիշկներին՝ նրանց կլինիկական դեղաբանության և արդյունավետ դեղաբուժության գիտելիքները կատարելագործելու համար, ինչպես նաև դեղերի կիրառման գնահատման ծրագրեր ներդրելու և դեղատնտեսագիտական հսկման համար [65]:

ABC վերլուծությունը կարելի է իրականացնել ինչպես դեղերի միջազգային համընդհանուր անվանումներով (ՄՀԱ), այնպես էլ առևտրային անվանումներով: Վերլուծության իրականացման համար ընդամենը անհրաժեշտ է առավել թարմ տեղեկատվություն դեղերի գների (միավորի արժեքի) և տարեկան կիրառվող միավորների քանակի մասին: Վերլուծության արդյունքները կարող են օգտագործվել ծախսերը նվազեցնելու և արդյունավետությունը մեծացնելու համար գնումների պլանավորմամբ, առաքման ժամանակացույցի սահմանմամբ, ապրանքի առավել ցածր արժեքի միավորի որոնմամբ, պաշարների կառավարմամբ և պահպանման ժամկետների դիտարկմամբ [25, 63, 65]:

ABC վերլուծության հետ համատեղ ֆորմուլարային որոշումներ կայացնելու նպատակով անհրաժեշտ է իրականացնել VEN վերլուծություն: Այն հնարավորություն է տալիս գնահատելու ֆինանսական միջոցների օգտագործման արդյունավետությունը և կիրառման մեջ դեղերի որոշակի խմբի գերակայությունը: Այդ նպատակով հիվանդներին դուրս գրված բոլոր դեղերը բաժանում են 3 կարգի.

- ◆ V (անգլ. vital – կենսականորեն կարևոր). այն դեղերն են, որոնք անհրաժեշտ են կյանքը փրկելու համար (օրինակ՝ թրոմբոլիտիկները սրտաբանական հաստատություններում), միշտ անհրաժեշտ են կյանքի որակը պահպանելու համար (ինսուլին, գլյուկոկորտիկոստերոիդներ), կամ որոնց կիրառումը դադարեցնելուց հետո զարգանում է ժուժկալության համախտանիշ:
- ◆ E (անգլ. essential – հիմնական). հիմնական դեղերը առավել արդյունավետ են ոչ այնքան ծանր, բայց կարևոր հիվանդությունների դեմ, սակայն բացարձակ անհրաժեշտ չեն հիմնական բժշկական օգնության համար:
- ◆ N (անգլ. non-essential – երկրորդային, ոչ հիմնական կամ օժանդակ). այն դեղերն են, որոնք կիրառվում են երկրորդային (թեթև բնույթի) հիվանդությունների կամ ինքնաբուժման համար, ունեն կասկածելի արդյունավետություն կամ ունեն համեմատաբար բարձր արժեք աննշան բուժական առավելության նկատմամբ [16, 32]:

Դեղերը երկրորդային դեղերի կարգ դասելը չի նշանակում, որ դեղն այլևս ներառված չէ ՖՀ-ում կամ հիմնական դեղերի ցանկում, այլ ցույց է տալիս, որ տվյալ դեղը պետք է նշանակվի ցանկում (ֆորմուլարում) ընդգրկվածներից հազվադեպ, քան այն դեղերը, որոնք ընդգրկված են ֆորմուլարում և առավել կարևոր են: VEN համակարգը մշակվել է Շրի Լանկայում, որտեղ այն

Աղյուսակ 2

ABC վերլուծության արդյունքները

ՄՀԱ	Առևտրային անվանումը	Դեղային ծախսերը		ABC կարգը
		Բացարձակ արժեքը, դրամ	%	
1	-	195000	24,1	A
2	-	169000	20,9	A
3	-	134000	16,5	A
4	-	120000	14,8	A
5	-	76000	9,4	B
6	-	48000	5,9	B
7	-	29000	3,6	B
8	-	15000	1,8	C
9	-	13000	1,6	C
10	-	11000	1,4	C
Ընդհանուր		810000	-	-

Աղյուսակ 3

VEN վերլուծության արդյունքները

ՄՀԱ	Առևտրային անվանումը	Ֆորմալ VEN վերլուծությունը	Փորձագիտական VEN վերլուծությունը
1.	-	-	-
2.	-	-	-
3.	-	-	-

առաջին անգամ կիրառվել է պետական դեղագործական միության կողմից: Միության կողմից գնված բոլոր դեղագործական ապրանքները ստուգվել են կլինիկական դեղագետի կողմից և մուտքագրվել 3 կարգերից մեկում: Այնուհետև VEN համակարգի մոտեցումը հարմարեցվել և կիրառվել է այլ երկրներում [65]:

Դեղերի դասակարգման բարդության դեպքում կարելի է կիրառել պարզեցված սխեմա՝ VN (կարևոր և երկրորդային) դասակարգումը, որում կարևոր են այն դեղերը, որոնք պետք է միշտ առկա լինեն, իսկ երկրորդայիններն առավել քիչ նշանակություն ունեցողներն են, որոնց գնումը կարող է իրականացվել միայն կարևոր դեղերի նկատմամբ պահանջարկը բավարարելուց հետո: VEN (կամ VN) համակարգերը մշտապես պետք է վերանայվեն և թարմացվեն: Դրանք օգնում են դեղագործական գնումների գործընթացում նվազագույնի հասցնելու անարդյունավետ ծախսերը և այդպիսով առավելագույնի հասցնելու բժշկական օգնությունը առկա միջոցներով [25, 63, 65]:

Այս կամ այն կարգին դեղի պատկանելու մասին եզրահանգումը կատարվում է կամ ֆորմալ, կամ փորձագիտական VEN վերլուծության հիման վրա:

Ֆորմալ VEN վերլուծությամբ V կարգը տրվում է յուրաքանչյուր դեղի, որն առաջարկվում է կիրառման չափորոշիչ փաստաթղթերով, իսկ մյուսներին՝ N կարգ: Ֆորմալ VEN վերլուծության դեպքում E կարգ չի նա-

խատեսվում:

Փորձագիտական VEN վերլուծություն իրականացնելիս փորձագետը գնահատում է յուրաքանչյուր դեղի կիրառման նպատակահարմարությունը տվյալ կազմակերպությունում (տարածաշրջանում) և որոշում է դրա պատկանելությունը կարգերից մեկին (V, E կամ N): Դասակարգելիս փորձագետները պետք է ուշադրություն դարձնեն գիտական հետազոտությունների տվյալներին, որոնք հաստատում են յուրաքանչյուր դեղի կիրառման նպատակահարմարությունը, և հաշվի առնեն հիվանդացության կառուցվածքը տարածաշրջանում [65]:

VEN վերլուծության չափանիշների անբավարար օբյեկտիվության հիմքով հետազոտողների մի մասը VEN-ի փոխարեն առաջարկում է VED հապավումը (D - desirable, ցանկալի)՝ D կարգում ներառելով այն դեղերը, որոնց առկայությունը ընդամենը ցանկալի է, և որոնց չլինելը հնարավորություն է տալիս գործելու դեղերի շուկայում առանց էական տնտեսական վնասների: Առավել էական է VED վերլուծության ժամանակ դեղերը կարգերի բաշխել բժշկության մեջ ապացույցների հիման վրա ընդունված չափանիշներով [59, 62, 79]:

VEN կարգերում դեղերը դասակարգելիս հաշվի են առնում նրանց արդյունավետությունն ու անվտանգությունը, ուստի յուրաքանչյուր դեղի նկատմամբ անհրաժեշտ է փորձագիտական գնա-

Աղյուսակ 4

ABC/VEN հաճախության վերլուծության արդյունքները

ՄՀԱ	Առևտրային անվանում	Ֆորմալ VEN վերլուծություն	Փորձագիտական VEN վերլուծություն	Դեղը ստացած հիվանդների թիվը, %	Դեղերի վրա ծախսերը	
					Բացարձակ արժեքը, դրամ	%
A խմբի դեղերը						
1.						
2.	-	-	-	-	-	-
3.						
B խմբի դեղերը						
1.						
2.	-	-	-	-	-	-
3.						
C խմբի դեղերը						
1.						
2.	-	-	-	-	-	-
3.						

հատում: Ներկայումս ոչ բոլոր (շուրջ 40%) կիրառվող դեղերն են լիովին ուսումնասիրված համապատասխան հետազոտություններով, բացի դրանից ոչ բոլոր, մանավանդ V կարգի դեղերն է հնարավոր ուսումնասիրել (էթիկական պատճառներով), օրինակ՝ ադրենալինի կիրառումն անաֆիլակտիկ շոկի դեպքում: Սակայն V կարգի դեղերի մեծ մասը դեռ շատ վաղուց է ճանաչվել կենսականորեն անհրաժեշտ, օրինակ՝ նիտրոգլիցերինը, ինսուլինը և այլն [63, 65]:

Առողջապահական հաստատությունում իրականացվող ABC/VEN վերլուծության հիմնական փուլերն են՝

1. դեղերի ցուցակի կազմումը, որոնք վերջին 1 տարում գնվել են հաստատության կողմից,
2. դեղերի դասավորումը՝ ըստ նրանց վրա ծախսված ֆինանսական միջոցների նվազման,
3. յուրաքանչյուր դեղի համար ծախսերի տոկոսային մասնաբաժնի հաշվարկը,
4. ստեղծված ցուցակում դեղերի դասակարգումը A, B, C կարգերում (աղյուսակ 2),
5. այդ ցուցակի բոլոր դեղերի դասակարգումը՝ ըստ VEN համակարգի (աղյուսակ 3):

Իրականացված ABC/VEN վերլուծության արդյունքների հիման վրա կարելի է պատասխանել հետևյալ հարցերին.

- ◆ Արդյոք դեղերի վրա ֆինանսական միջոցները նպատակաուղղված են ծախսվում դեղային ապահովման համակարգում բնակչության սոցիալապես անապահով ու առանձին (հատուկ) խմբերի համար:
- ◆ Ի՞նչ միջոցառումներ կիրառել դեղերի գնումներն արդյունավետ դարձնելու համար:
- ◆ Ո՞ր դեղերը պետք է առաջին հերթին հանել բնակչության սոցիալապես անապահով ու առանձին (հատուկ) խմբերի համար նախատեսված

դեղերի ցանկից:

- ◆ Համապատասխանում են արդյոք ֆինանսական ծախսերը հիվանդացության կառուցվածքին:
- ◆ Ո՞ր դեղերին են հատկացվել ավելորդ և ի՞ր դեղերին՝ անբավարար միջոցներ [15, 25, 42]:

ABC/VEN վերլուծության հետ մեկտեղ հաճախ են կիրառում հաճախության վերլուծությունը, ըստ որի՝ ընտրված դեղերը և նրանց խմբերը դասակարգվում են ըստ նրանց կիրառման հաճախության: Հաճախության վերլուծությամբ որոշվում է այս կամ այն դեղի կիրառման հաճախությունը, բացահայտվում են առավել հաճախ նշանակվող և հազվադեպ կիրառվող դեղերը: Կիրառման հաճախությունը նշվում է հարաբերական արժեքներով (100 կամ 1000 հիվանդի հաշվարկով, որոնք իրավունք ունեն դեղեր ստանալու պետության կողմից երաշխավորված անվճար բժշկական օգնության և սպասարկման ծրագրով) [17, 25]:

ABC/VEN վերլուծության և հաճախության վերլուծության արդյունքներն անհրաժեշտ է մշակել, համատեղել և ներկայացնել աղյուսակներով: Ընդ որում հաշվարկվում է դեղերի քանակը (նաև տոկոսները) տարբեր կարգերում (A, B և C), այնուհետև ամփոփվում են V, E և N կարգի դեղերի վրա կատարված ծախսերը և որոշվում յուրաքանչյուր կարգի վրա ծախսերի բաժինը (աղյուսակ 4):

Ֆինանսական միջոցների ոչ ռացիոնալ կիրառման մասին են վկայում՝

- ◆ A խմբում N կարգի դեղերի առկայությունը,
- ◆ A խմբում V կարգի դեղերը չլինելը,
- ◆ տարածված հիվանդությունների բուժման համար V կարգի դեղերի հազվադեպ կիրառումը:

Կոնկրետ ABC վերլուծության արդյունքների հիման վրա դասակարգվում է VEN համակարգի կարգերի

յուրաքանչյուր ապրանքային շարք: Եթե դեղերի կիրառման կառուցվածքը (տարեկան կտրվածքով) փոփոխվի, մի ապրանքը կարող է հաջորդ ABC վերլուծության ժամանակ ընկնել մեկ այլ կարգ: ABC/VEN վերլուծության արդյունքները հնարավորություն են տալիս բացահայտելու այն դեղերը, որոնց վրա ծախսերի մասնաբաժինը մեծ է (ABC վերլուծության A խումբ) արդյունավետության մասին անբավարար տվյալների (VEN վերլուծության N կամ D կարգ) կամ էլ կիրառման սահմանափակ ցուցումների դեպքում [39, 46]:

Եթե տվյալ դեղերի ցանկում գրեթե բոլորը V կարգի դեղեր են, ապա դեղերի տեսականու ABC/VEN վերլուծություն իրականացնելիս VEN վերլուծությունը կորցնում է իր նշանակությունը: Այդ դեպքում ABC վերլուծությունը համատեղում են XYZ վերլուծության հետ, որը մաթեմատիկական-վիճակագրական մեթոդ է [19]: Մեթոդի բարդությունը միայն մաթեմատիկական գիտելիքների անհրաժեշտության մեջ է: XYZ վերլուծության համար որպես օբյեկտ են դիտարկում ապրանքային որոշակի կարգ կամ միավոր, և վերցվում են առնվազն երեք ամսվա դրանց սպառման մասին տվյալները: Այնուհետև որոշում են վարիացիայի գործակիցը, որը ցույց է տալիս, թե որքան է ապրանքի սպառումը շեղվում միջինից, այսինքն՝ կայուն է արդյոք ապրանքի պահանջարկը, թե ոչ: Այն հաշվարկվում է հետևյալ բանաձևերով [22]. նախ՝ միջին քառակուսային շեղումը՝

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (xi - \bar{x})^2}{n}},$$

որտեղ σ -ը միջին քառակուսային շեղումն է, xi -ը i -րդ ժամանակահատվածի արժեքն է, $\bar{x}$ -ը N քանակի ժամանակահատվածների միջին արժեքն է,

n -ը ժամանակահատվածների քանակն է:

Միջին քառակուսային շեղումը լայնորեն կիրառվում է լոգիստիկայում պահանջարկի պլանավորման և պահեստային պաշարների համար հաշվարկներ կատարելիս:

Ապա հաշվարկում է վարիացիայի գործակիցը՝

$$\vartheta = \frac{\sigma}{\bar{x}} \times 100\%$$

որտեղ ϑ -ը վարիացիայի գործակիցն է,

σ -ը միջին քառակուսային շեղումն է,

$\bar{x}$ -ը N քանակի ժամանակահատվածների միջին արժեքն է:

Հետո արդեն ապրանքները խմբավորվում են X, Y և Z խմբերում ըստ վարիացիայի գործակցի աճի՝

- ◆ X խմբում են 10%-ից պակաս վարիացիայի գործակցով ապրանքները,
- ◆ Y խմբում են 10-25% վարիացիայի գործակցով ապրանքները,
- ◆ Z խմբում են 25%-ից ավելի վարիացիայի գործակցով ապրանքները:

Հաճախադեպ է, երբ բոլոր վերլուծվող ապրանքները Z խմբում են: Դա ունի իր պատճառները, որոնցից հիմնականը սեզոնայնությունն է, որն անհրաժեշտ է հաշվի առնել XYZ վերլուծությունն իրականացնելիս: Վերլուծությունն ավարտելուց հետո արդյունքները համակցում են ABC վերլուծության արդյունքների հետ, որը հնարավորություն է տալիս ապրանքների սպառման մասին ստացված տվյալները բաժանելու 9 խմբի ($AX \rightarrow CZ$)՝ պայմանավորված հաստատության ծախսերով (ABC) և սպառման օրինաչափությամբ (XYZ): Արդյունքների համակցումը հնարավորություն է տալիս որոշելու առանցքային դիրքերը ապրանքատեսականու մեջ (աղյուսակ 5) [13, 40]:

A և B խմբի ապրանքներն ապահովում են հաստատության հիմնական ապրանքաշրջանառությունը, ուստի անհրաժեշտ է ապահովել դրանց մշտական առկայությունը, սակայն այս դեպքում ևս հնարավոր է առաջանան պահեստային ավելցուկային պաշարներ, իսկ XYZ վերլուծությունը հնարավորություն է տալիս ստեղծելու ապրանքային պաշարների այնպիսի համակարգ, որը կնվազեցնի գումարային ապրանքային պաշարների քանակությունը [10, 12, 15, 19]:

Աղյուսակ 5

Ինտեգրված ABC/XYZ վերլուծության արդյունքների մատրիցան

Դասակարգում	Բարձր	AX	AY	AZ
	Միջին	BX	BY	BZ
	Ցածր	CX	CY	CZ
		Բարձր	Միջին	Ցածր
Սպառման կայունություն				

ABC/XYZ վերլուծության արդյունքների հիման վրա ստացված AX, BX խմբերում այն դեղերն են, որոնք ունենալով մեծ ապրանքաշրջանառություն և սպառման կայունություն, պետք է մշտապես առկա լինեն: AY և BY խմբերում այն դեղերն են, որոնք ունեն մեծ և միջին ապրանքաշրջանառություն, և անհրաժեշտ է մեծացնել

պահեստային պաշարները, քանի որ սպառման միջին կայունություն ունեն, իսկ AZ, BZ խմբի դեղերի դեպքում կմեծանա պահեստային պաշարը սպառման ցածր կայունության հաշվին, որն էլ կհանգեցնի հավելյալ ծախսերի [21]:

Այսպիսով, ABC և XYZ վերլուծությունների համակցումը նպաստում է ապրանքային պաշարների կառավարման արդյունավետության մեծացմանը, շատացնում է ամենաշահավետ ապրանքների մասնաբաժինը՝ առանց խախտելու ապրանքային տեսականութադաքականությունը և այլն [12]:

Բացի վերոնշյալ մեթոդներից, ՖՅ-ի մշակման համար կիրառվում է նաև ATC/DDD մեթոդը, որը հնարավորություն է տալիս արդյունավետորեն ուսումնասիրելու դեղերի պահանջարկը: Ներկայումս ATC/DDD համակարգը միջազգային առողջապահական պրակտիկայում դեղերի կիրառման ուսումնասիրության ընդհանուր գործիք է, ինչպես նաև դեղահամաճարակաբանական հետազոտությունների իրականացման հիմնական մեթոդաբանական գործիքներից մեկն է: Այս մեթոդում գործածվում են դեղերի միջազգային համընդհանուր անվանումները [24]:

Համակարգը սկսել են կիրառել Նորվեգիայում, այնուհետև Սկանդինավյան մյուս երկրներում՝ սկսած 70-ական թթ-ից: Օսլո քաղաքում հիվանդանոցի կլինիկական դեղաբանության բաժանմունքում 1972թ. կազմակերպվեց դեղերի կիրառման ուսումնասիրության կենտրոն, իսկ 1982թ. այն վերակազմավորվեց ԱՀԿ-ի համագործակցային կենտրոնի՝ դեղերի կիրառման հետազոտությունների համար: 1975-1976թթ. տպագրվեցին առաջին հրապարակումները ATC դասակարգման և DDD մեթոդի կիրառմամբ: Ժամանակի ընթացքում մեթոդը հարմարավետ և արդյունավետ դարձավ, որի շնորհիվ ԱՀԿ-ի կողմից այն առաջարկվել է որպես դեղերի վիճակագրական հետազոտությունների միջազգային ստանդարտ, և ԱՀԿ-ում ստեղծվել է վիճակագրության մեթոդոլոգիայի աշխատանքային խումբ (The International Working Group for Drug Statistics Methodology) [70, 82]: Յուրաքանչյուր դեղ, որն ունի ATC ծածկագիր, ԱՀԿ-ի դեղերի վիճակագրության մեթոդոլոգիայի համագործակցային կենտրոնը (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) սահմանում է դրա DDD-ն (Defined Daily Dose):

Համաձայն ԱՀԿ սահմանման՝ «DDD-ն դեղի սահմանված միջին օրական դեղաչափն է, որը կիրառվում է չափահասների շրջանում հիմնական ցուցմամբ» (չափահասներ՝ 70 կգ մարմնի զանգվածով

անհատներ): DDD-ն նշանակվող օրական դեղաչափի հետ Նույնը չէ: Այն զգալիորեն պայմանավորված է հիվանդության ընթացքով և ծանրության աստիճանով, հիվանդի մարմնի զանգվածով, նրա էթնիկ ծագումով, դեղաբուժության ազգային ուղեցույցներով և այլ գործոններով: Օրինակ՝ ԱՀԿ ուղեցույցում նշված է, որ խորհուրդ տրվող (նշանակվող) օրական դեղաչափերը տարբեր երկրներում կարող են տարբերվել 4-5 անգամ [4, 64, 72, 84]: Մինչդեռ DDD-ն դեղերի կիրառման չափման ֆիքսված միավոր է և կարող է կիրառվել բնակչության տարբեր խմբերի կողմից դեղերի կիրառման վերաբերյալ համեմատական հետազոտություններ անցկացնելու համար: DDD-ն որոշում են միայն այն դեղերի դեպքում, որոնց տրված է ATC ծածկագիր, և որոնք ներկայացված են գոնե մեկ երկրի դեղագործական շուկայում: DDD-ի սահմանված չափերը վերանայվում են յուրաքանչյուր երեք տարին մեկ անգամ:

Դեղերի կիրառման մասին տվյալները ներկայացնում են DDD/1000 բնակիչ/օր հաշվարկով, իսկ ստացիոնարներում դրանց կիրառումը գնահատելիս՝ DDD/100 մահճակալ/օրով՝ որոշելով DDD-ի քանակը՝ NDDD-ն: Օրինակ՝ «10 DDD/1000 բնակիչ/օր ցուցանիշը» ցույց է տալիս, որ միջին հաշվով բնակչության 1%-ը մեկ օրվա ընթացքում կարող է ստանալ մեկ DDD որոշակի դեղ կամ դեղերի խումբ: «70 DDD/100 մահճակալ/օր քանակը դեղեր» ցուցանիշը վկայում է, որ ստացիոնար հիվանդների 70%-ը օրական ստանում է մեկ DDD քանակի դեղ: ԱՀԿ-ի կողմից հրատարակված «ATC ինդեքս»-ներում առանձին սյունակում քիմիական նյութի կոդքին նշված է (մեծ մասամբ) դրա՝ օրգանիզմ ներմուծելու եղանակը և DDD-ն [4, 81]:

ATC/DDD մեթոդով ստացված տվյալները կիրառում են բժիշկների, դեղագետների և բժշկական այլ աշխատողների համար հատուկ ազգային հրատարակություններում, որը հնարավորություն է տալիս պատկերացում կազմելու տվյալ երկրում առանձին բժշկական կազմակերպություններում դեղերի կիրառման յուրահատկությունների մասին: ATC/DDD մեթոդի կիրառմամբ դեղերի կիրառման տվյալների հավաքագրման և վիճակագրական վերլուծության սկզբնաղբյուրներ են՝

- ◆ հանրապետությունում դեղերի մեծածախ իրացման ծավալները,
- ◆ դեղատներից դեղերի իրացման ծավալները, այդ թվում՝ անվճար բացթողումները,
- ◆ ամբուլատոր և ստացիոնար բժշկական հաստատությունների բժիշկների կողմից դեղերի նշանակումների տվյալները [4]:

ATC/DDD մեթոդն իրականացնելու համար աղյուսակում լրացնում են դեղերի ATC ծածկագրերը և հաշվարկում դրանց համապատասխան DDD-ների քանակները [18, 34]:

DDD մեթոդը հնարավորություն է տալիս հաշվարկելու պացիենտի վրա «դեղային ծանրաբեռնվածությունը», քանի որ արտացոլում է ոչ միայն նշանակվող դեղերի քանակը, դեղաչափավորումը, այլև ընդունման տևողությունը: DDD վերլուծության համար անհրաժեշտ են հետևյալ տվյալները՝

- ❖ դեղերի ցանկը, որոնք որոշակի ժամանակահատվածում կիրառվել են առողջապահական կազմակերպության կողմից,
- ❖ յուրաքանչյուր դեղի ՄՀԱ-ն,
- ❖ դեղաձևը՝ դեղահատ, դեղապատիճ, ամպուլա և այլն,
- ❖ դեղաչափը (գ, մգ, % և այլն),
- ❖ հաշվարկման միավորը՝ փաթեթ, բիստեր և այլն,
- ❖ հաշվարկման միավորի արժեքը [34]:

Սակայն դեղերի գնագոյացման և դեղերի գների փոխհատուցման մասին որոշումներ ընդունելիս չի կարելի հիմք ընդունել DDD-ի միջոցով դեղերի և ըստ ATC ծածկագրերի դեղային խմբերի համեմատական վերլուծության տվյալները: Դա բխում է այն հանգամանքից, որ դեղերի ընդգրկումը միևնույն խմբում չի նշանակում, որ դրանք բուժականորեն համարժեք են և, հակառակը [4]: ATC/DDD դասակարգումը դեղերի կիրառման համար առաջարկ չի կարող լինել, քանի որ եզրակացություններ չի տալիս դեղերի արդյունավետության մասին, այլ տալիս է օբյեկտիվ վիճակագրություն դեղերի կիրառման վերաբերյալ [83]:

Դեղերի կիրառման մասին վիճակագրություն կազմելիս ATC/DDD դասակարգմանը հաջորդում է DU90% (Drug Utilization 90%) վերլուծության մեթոդը, որը դեղերի կիրառման քանակական վերլուծության եղանակներից մեկն է: Մեթոդի նպատակն է ոլորին դարձնել բժշկի և դեղագետի աշխատանքը առողջապահական կազմակերպությունում մեծածավալ դեղահամաճարակաբանական տվյալներով աշխատելիս, քանի որ առողջապահական կազմակերպության կողմից կիրառվող դեղերի ցանկում կան նաև մեծ քանակությամբ հազվադեպ կիրառվող դեղեր: Դրանք կարող են լինել ինչպես թանկարժեք, այնպես էլ էժան դեղեր: Ընդ որում՝ նաև հնարավոր է մեթոդի համակցումը VEN վերլուծությանը՝ միաժամանակ հաշվի առնելով հաճախության վերլուծության տվյալները, որի արդյունքում ավելի հստակ արդյունքները կարտացոլեն դեղերի կիրառման մեջ առկա խնդիրները

և հնարավոր կլինի գնահատել դեղորայքային ապահովման օբյեկտիվությունը առողջապահական կազմակերպությունում [34, 43]:

DU90% վերլուծության իրականացման փուլերն են՝

- ❖ յուրաքանչյուր դեղի NDDD-ի հաշվարկը որոշակի ժամանակահատվածում,
- ❖ յուրաքանչյուր դեղի տոկոսային մասնաբաժնի հաշվարկը ընդհանուր NDDD-ում,
- ❖ դեղերի ցուցակագրումը ամենամեծ NDDD-ից փոքրի,
- ❖ դեղերի երկու խմբերի ստեղծումը, որոնցից առաջինում (DU90%) 90% կազմողներն են NDDD-ից, իսկ երկրորդ խմբում ցածր NDDD-ով դեղերն են, որոնք կկազմեն ընդհանուր NDDD-ից 10%-ը,
- ❖ մեկ DDD-ի արժեքի հաշվարկում երկու սեգմենտներում էլ՝ DU90% և DU10%, որը հնարավորություն կտա համեմատելու հաճախ և հազվադեպ կիրառվող դեղերի վրա կատարվող ծախսերը [34]:

Բացի դրանից DU90% վերլուծությունը հաճախ համակցում են ABC վերլուծության հետ, որը հնարավորություն է տալիս վերլուծելու և ստանդարտացնելու մեկ տարվա (և ավելի) կտրվածքով տեղեկատվական ծավալը, այն դարձնելու հասկանալի, գնահատելու դեղերի կիրառման արդյունավետությունը և հիմնավորելու նրանց վրա կատարվող ֆինանսական ծախսերը [28]:

7. Ֆորմուլյարային համակարգի դերը բժշկական ապահովագրության գործընթացում

Հայաստանում առողջության պարտադիր ապահովագրության համակարգի մասին քննարկումները դեռևս հայեցակարգի մշակման փուլում են: Հաշվի առնելով ընթացիկ իրավիճակը և խնդիրները, նկատի ունենալով Հայաստանի առողջապահության ֆինանսավորման համակարգի գնահատման միջազգային համեմատականները և ծախսարդյունավետ ծրագրերի դիտարկումները՝ 2019-ին առաջարկվեց «Հայաստանի Հանրապետությունում առողջության համապարփակ ապահովագրության ներդրման հայեցակարգին հավանություն տալու մասին» որոշման նախագիծ, որի ընդունման անհրաժեշտությունը հիմնավորված էր, և նպատակն էր ստեղծել առողջապահության կայուն ֆինանսավորման համակարգ, որը պետք է ապահովի բնակչության բոլոր խմբերի համար բժշկական հիմնական ծառայությունների ֆինանսական հասանելիություն և պաշտպանվածություն: Նախագծի մշակման շրջանակներում իրականացված հետազոտությունների

արդյունքում պարզ է դարձել, որ ոչ բավարար չափով ֆինանսավորումը հանգեցրել է մի շարք խնդիրների, ինչպիսիք են հասարակության սոցիալապես անապահով հատվածի թույլ թիրախավորումը, մարզերում բժշկական մասնագիտացված անձնակազմի չլինելը, բժշկական կազմակերպությունների թերի ծանրաբեռնվածությունը, ֆինանսական պատճառներով բնակչության (շուրջ 20,1%) վատ հաճախումը առողջության առաջնային պահպանման հաստատություններ: Ֆինանսական միջոցների պակասը խոչընդոտում է համակարգի զարգացմանը և բուժօգնության որակի բարելավմանը, նպաստում է բազմաթիվ ընտանիքների աղքատացմանը առողջապահական աղետալի ծախսերի պատճառով, խոչընդոտում է բժշկական օգնության և սպասարկման ծառայությունների հասանելիությանը և ֆինանսական մատչելիությանը [2]:

Բնակչության համար դեղերի ապահովումն իրականացվում է ՀՀ կառավարության սահմանած ցանկում ընդգրկված հիվանդությունների դեպքում և բնակչության որոշ սոցիալական խմբերում ընդգրկված անդամներին՝ անվճար կամ արտոնյալ պայմաններով: Դեղերը նրանց տրամադրվում են հիմնական դեղերի ցանկից դեղատոմսերով [3]:

Մասնավոր ծախսերում ամենամեծ տեսակարար կշիռը դեղերի և բժշկական ապրանքների (ԲԱ) ձեռքբերման ծախսերն են: Տնային տնտեսությունների առողջապահական ընդհանուր 484,576.8 մլն դրամ ծախսերից 188,188,1 մլն դրամը (39%-ը) դեղորայքի և ԲԱ-ի ձեռքբերման ծախսերն է, որից 188,178,5 մլն դրամը տնային տնտեսությունների կողմից առանց դեղատոմսի դեղերի ձեռքբերման ծախսն է: Դեղորայքի համար ծախսերի ամենամեծ տեսակարար կշիռը գրանցվել է շնչառական, աղեստամոքսային, ներզատական համակարգերի և ուռուցքաբանական, նյարդաբանական, սրտաբանական հիվանդությունների բուժօգնության դեպքում [1]:

Ֆինանսական կառավարման սահմանափակումները, գնումների ընթացակարգերի գործող մեխանիզմները հնարավորություն չեն տալիս իրականացնելու հանրային ֆինանսական միջոցների ընթացիկ, ճկուն կառավարում, իսկ բժշկական կազմակերպություններում շատ դեպքերում ֆինանսների ներքին կառավարման խնդիրներ են առաջանում դեղերի և ԲԱ-ի գնումների ընթացակարգերին հետևելու, դրանց սահմանափակումները և ռիսկերը հաղթահարելու առումով:

Ուստի դեղերի և ԲԱ-ի գնումների գործընթացը պետք է հիմնված լինի առկա միջոցների ռացիո-

նալ կիրառման և լիարժեք թափանցիկության սկզբունքների վրա: Եթե կգործի առողջության համակարգի ապահովագրության համակարգ, ապա ֆինանսական միջոցները կտրամադրվեն առաջնային անհրաժեշտության դեղեր ձեռքբերելու համար: Ընդ որում գնման գործընթացում անհրաժեշտ է առաջնորդվել գնված դեղերի առավել անվտանգությամբ, որակով և արդյունավետությամբ: Առողջապահության բոլոր մակարդակներում գնված դեղերը պետք է բավարարեն բուժհաստատությունների իրական կարիքները: Բացի դրանից, վերոնշյալ հայեցակարգի նախագծով առողջության պարտադիր ապահովագրության շրջանակում հիվանդին հիվանդանոցային բուժման ընթացքում կտրամադրվեն անհրաժեշտ դեղերն ու ԲԱ-ները, բուժական միջամտությունները:

Այդ ամենի ռացիոնալ կազմակերպման և հայեցակարգի նպատակին հասնելու համար մի շարք կարևոր գործառնություններ պետք է իրականացվեն, որոնցից միանշանակ կարևոր է ՖՀ-ի ներդրումը: Հաշվի առնելով այն, որ ՖՀ-ի ներդրման համար մշակվում և մի շարք ուսումնասիրություններ ու վերլուծություններ են իրականացվում, ընդհուպ առավել ծախս-արդյունավետ, անվտանգ, որակյալ դեղերի ընտրությունը, ՖՀ-ն արդյունավետորեն կնպաստի ֆինանսական միջոցների ռացիոնալ բաշխմանը, այդ կերպ նաև կաջակցի հիվանդների բուժմանն ինչպես ստացիոնար, այնպես էլ ամբուլատոր պայմաններում:

Մի շարք երկրներում, որտեղ ներդրված է առողջության պարտադիր ապահովագրական համակարգ, ֆինանսական միջոցների բաշխումը արդյունավետ է կազմակերպվում մասնավորապես ՖՀ-ի առկայության շնորհիվ, որն արտացոլվում է նաև այդ երկրների դեղային քաղաքականության մեջ:

Բացի դրանից, ՖՀ-ն կարող է կիրառվել նաև մասնավոր ապահովագրական ընկերությունների կողմից, որոնք Հայաստանում միայն բժշկական ապահովագրությամբ զբաղվող ապահովագրական ընկերություններ չեն: Իսկ ՖՀ-ի կիրառումը ապահովագրական ընկերությանը հնարավորություն կտա կամավոր ապահովագրության դեպքում ֆորմուլային ցանկից դեղերը տրամադրելու ապահովագրված անձանց ֆինանսական միջոցների ճիշտ բաշխման ճանապարհով: Այդ կերպ մասնավոր ապահովագրական ընկերությունը ոչ միայն առավել մրցունակ է դառնում շուկայում, այլև նպաստում է ապահովագրված անձանց առողջության բարելավմանը: Նման կերպ մի շարք երկրներում ոչ միայն պետական ապահովագրական համակարգում է գործում դեղերի ՖՀ, այլև մասնավոր ապահովագրական ընկերություններում ևս:

Իսկ նման օրինակի կիրառումը Հայաստանում, որտեղ առողջության և առողջապահության ֆինանսավորման ցուցանիշները ցածր մակարդակում են, կնպաստի ոչ միայն ֆինանսական միջոցների խնայմանն ու դրանց ռացիոնալ բաշխմանը, այլև բնակչության առողջության ցուցանիշների բարելավմանը:

Այսպիսով, դեղային ապահովման որակի բարձրացման և դեղերի արդյունավետ կիրառման խնդիրն ամպլա է նաև Հայաստանում, որտեղ այդ ուղղությամբ քաղաքականություն և հետազոտություններ մինչ օրս գրեթե չեն իրականացվել:

Ամփոփում

ՖՀ-ի մասին գիտական գրականության ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ ՖՀ-ի ներդրումն ու ֆորմուլարային ցանկի պատշաճ կիրառումը տվյալ երկրի առողջապահության համակարգի դեղային ապահովման համար նախատեսված բյուջեում կարող է նպաստել զգալի խնայողությունների՝ շնորհիվ անբավարար բուժական արդյունավետությամբ դեղերի գնումների սահմանափակման, ինչպես նաև այն դեղերի քանակի կրճատման, որոնք ծախսատար են փոխադրման ու պահպանման տեսանկյունից: Բացի դրանից, շուկայից դուրս են մղվում քիչ արդյունավետությամբ և անորակ դեղերը, դեղերի գնման գործընթացից բացառվում են չապացուցված և կասկածելի կլինիկական արդյունավետությամբ դեղերը: ՖՀ-ի կիրառումը կլինիկական գործունեության մեջ հնարավոր է դարձնում բուժման տևողության կրճատումը, որի արդյունքում էլ մեծացնում է ոչ միայն բժշկական հաստատության աշխատանքի, այլև երկրի տնտեսական արդյունավետությունը:

Շատ երկրներում դեղատնտեսագիտական, ABC, VEN, հաճախության, XYZ մեթոդների (և ոչ միայն) կիրառումը տվել է դրական արդյունքներ ոչ միայն ՖՀ-ի ներդրման գործում, այլև առողջապահության համակարգում դեղերի գնման գործընթացներում շեշտը դնելով կենսականորեն անհրաժեշտ, անվտանգ և ծախս-արդյունավետ դեղերի վրա: Նաև նշանակալից է ATC/DDD մեթոդի կիրառումը դեղերի պահանջարկն ուսումնասիրելիս, որը տալիս է արդյունավետ տվյալներ դեղերի ֆորմուլարային ցանկը կազմելու համար:

Արդյունքում ֆորմուլարում ներառվում են միայն այն դեղերը, որոնց արդյունավետությունն ապացուցված է, որոնք անվտանգ են, որակյալ և ծախս-արդյունավետ, հիմնականում իրենցից գեներիկ դեղերն են, և բացառվում են «կրկնօրինակ» դեղերի գնումները՝ միաժամանակ հեշտացնելով դեղորայքային

ապահովման գործընթացը: Այս ամենն էլ իր հերթին ոյուրին է դարձնում դեղ դուրս գրող բժշկի աշխատանքը, նվազեցնում բժշկական սխալները և դեղաբուժման բարդությունները՝ այդ կերպ՝ բարելավելով հանրային առողջության ցուցանիշները: Մյուս կողմից՝ ՖՀ-ի ներդրումը սահմանափակում է բժշկի կլինիկական ազատությունը, քանի որ շատ բժիշկներ կիրառում են իրենց կողմից նախընտրելի դեղերի սահմանափակ ցուցակը: Սակայն նման անձնական «ֆորմուլարը» իր կլինիկական և տնտեսական արդյունավետությամբ դժվար թե առավել օպտիմալ լինի ֆորմուլարային ցանկից, որը մշակվում է բժշկական գիտություններով մասնագիտացված փորձագետների կողմից:

ՖՀ-ն արդյունավետ գործիք է նաև մասնավոր ապահովագրական ընկերությունների համար, նշանակալից դեր ունի առողջության պարտադիր ապահովագրության դեպքում նպաստելով մի շարք խնդիրների լուծմանը:

Այսպիսով, ՖՀ-ն արդյունավետ մեխանիզմ է, որը հնարավորություն է տալիս նվազեցնելու դեղերի ծեռք բերման ծախսերը, բարձրացնելու դրանց ռացիոնալ կիրառման մակարդակը և բնակչության դեղային ապահովման որակը:

Կատարված ուսումնասիրությունների արդյունքում առաջարկվում է սկսել աշխատանքներ ֆորմուլարային համակարգի ներդրման ուղղությամբ՝ իրականացնելով մի շարք փուլային գործընթացներ.

1. Ընտրել բժշկական կազմակերպություն և ուսումնասիրել նվազագույնը մեկ տարվա ընթացքում գնված և կիրառված դեղերի ցանկը:
2. Գնումների արդյունքում ծեռք բերված դեղերի ցանկի հիման վրա կատարել դեղերի ABC, VEN, հաճախության, XYZ վերլուծություններ՝ բոլոր ծախսերը և արդյունքները գնահատելու նպատակով:
3. Արդյունքների հիման վրա մշակել դեղերի ֆորմուլարային ցանկ տվյալ բժշկական կազմակերպության համար:
4. Ներդնել մշակված ֆորմուլարային ցանկը բուժհաստատությունում և 1 տարի անց իրականացնել մոնիտորինգ՝ բուժհաստատության ֆորմուլարային համակարգի արդյունավետությունը գնահատելու և այն կատարելագործելու (եթե անհրաժեշտ է) նպատակով:
5. Տվյալ բուժհաստատության ֆորմուլարային համակարգի օրինակի հիման վրա շարունակել աշխատանքները տարածաշրջանային, այնուհետև ազգային ֆորմուլարների ստեղծման ուղղությամբ:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Հայաստան. Ոչ կյանական աղքատությունը: Մաս 3, 2018թ.: Հասանելի է՝ https://www.armstat.am/file/article/poverty_2018_a_4.pdf 2021թ.-ի հունվարի 7-ի դրությամբ:
2. Հայաստանի Հանրապետությունում առողջության համապարփակ ապահովագրության ներդրման հայեցակարգին հավանություն տալու մասին ՀՀ կառավարության որոշման նախագիծ: Հասանելի է՝ <https://www.e-draft.am/projects/2137/about2021թ.-ի հունվարի 6-ի դրությամբ>:
3. ՀՀ Օրենք Բնակչության բժշկական օգնության եւ սպասարկման մասին (04.03.1996): Հասանելի է՝ <https://www.arlis.am/documentview.aspx?docID=1049582020թ.-ի հոկտեմբերի 14-ի դրությամբ>:
4. Սահակյան Ա.Ե. Դեղագործական գործունեության կառավարումը: Դեղագործական գործունեության կազմակերպումը և կարգավորումը: Մաս I: Երևան: ԵՊՀ հրատարակչություն, 2019, 284 էջ:
5. Авксентьева М.В., Сура М.В. Клинико-экономический анализ деятельности медицинской организации // ГлавВрач, 2011, № 2, с. 28
6. Аппэкс О. Опыт функционирования формулярной системы в странах Евросоюза, Северной Америки и Австралии и перспективы внедрения в Украине. Провизор, 2005, № 13, с. 35-36
7. Баранов А.А., Таточенко В.К., Намазова Л.С., Самсыгина Г.А., Сайткулов К.И. Рациональная фармакотерапия в педиатрии и российский национальный педиатрический формуляр // Педиатрическая фармакология, 2006, № 2, с. 6-8
8. Бейсенбаева А.А., Гуляев А.Е., Еремекбаева Б.А., Нургожин, Дудник Е.В. Методические рекомендации по организации внедрения республиканской (национальной) формулярной системы Министерства здравоохранения Республики Казахстан (из 3-х частей). Астана; 2006, 107 с.
9. Белевитин А.Б., Мирошниченко Ю.В., Горячев А.Б. Опыт применения формулярной системы в отечественном военном здравоохранении // Вестник Росздравнадзора, 2011, № 1, с. 31-36
10. Белоусов Ю.Б. Основы фармакоэкономических исследований: учеб. пособие. Москва: Изд-во ОКИ; 2000, 87 с.
11. Белоусов Ю.Б. Фармакоэкономика начинается с формуляра. Фармацевтический вестник. 2000, № 2, с. 6
12. Бодряков Р.Е. ABC и XYZ: составление и анализ итоговой матрицы. Доступно по: https://www.lobanov-logist.ru/library/all_articles/54174/ Ссылка активна на 11.11.2020
13. Бокерия Л.А. Интегрированные матрицы ABC-VEN и ABC-XYZ-анализов при рационализации лекарственного фонда в неотложной хирургии врожденных пороков сердца у детей раннего возраста. Детские болезни сердца и сосудов, 2012, № 1, с. 46-51
14. Борисова О.А., Джупарова И.А. Оптимизация лекарственного обеспечения в формулярной системе с использованием методов ABC-, VEN-анализов // Медицина и образование в Сибири, 2014, № 6, с. 15
15. Бурыкин И.М., Алеева Г.Н., Хафизьянова Р.Х. Возможность использования ABC/VEN-анализа в системе управления качеством фармакотерапии учреждения здравоохранения // Фундаментальные исследования, 2014, № 4-1, с. 51-57. Доступно по: <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=33665> Ссылка активна на 15.11.2020
16. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Борисенко О.В., Воробьев А.И., Вялков А.И., Лукьянцева Д.В., Сура М.В., Юрьев А.С. Клинико-экономический анализ. Москва: Ньюдиамед; 2008, 778 с.
17. Воробьев П.А. ABC-, VEN- и частотный анализы в здравоохранении. Проблемы стандартизации в здравоохранении, 2004, № 3, с. 3-5
18. Габбасова Л.А., Шаповалова Ю.С. Роль АТС/DDD - методологии в оптимизации практики применения антибактериальных препаратов в условиях многопрофильного лечебно-профилактического учреждения // Качественная клиническая практика, 2008, № 2, с. 39-46
19. Голубков Е.П. Маркетинг для профессионалов: практический курс: учебник и практикум для бакалавриата и магистратуры. Москва: Юрайт; 2016, 474 с.
20. Громакова Л.С., Ермоленко И.А., Фролов А.Л. Фармакоэкономические подходы к оптимизации лекарственного обеспечения республиканского перинатального центра // Молодой ученый, 2015, № 3, с. 278-281
21. Долгин В.И., Зеленова О.В., Киселев И.Л., Крекнина Е.А. ABC- и XYZ-анализ в системе управления закупками лекарственных средств в Курском областном клиническом онкологическом диспансере // «Интернаука», 2017, № 7-1 (11), с. 20-23
22. Долгин В.И. Оптимизация организации оказания медицинской помощи больным злокачественными новообразованиями молочной железы: дис. ... канд. мед. наук: Москва, 2017, 209 с.
23. Звягинцева Т.В., Миронченко С.И. Формулярная система лекарственного обеспечения: мировой опыт и развитие в Украине // Экспериментальна і клінічна медицина (в дар), 2011, № 2, с. 61-66
24. Зиганшина Л.Е., Марсумова Д.Р., Курылев А.А., Пикуза О.И., Герасимов В.Б., Яворский А.Н. АТС/DDD - классификационная система в фармакоэпидемиологических исследованиях // Качественная клиническая практика, 2004, № 1, с. 28-33
25. Зиганшина Л.Е. Методические рекомендации по проведению ABC-, VEN- и частотного анализов потребления отдельными категориями граждан лекарственных средств при помощи информационных систем. Москва: Федеральный фонд обязательного медицинского страхования Российской Федерации, 2007, 23 с.
26. Зырянов С.К. Формулярная система. Лечебное дело, 2004, № 4, с. 30-35
27. Косарев В.В., Бабанов С.А. Значение формулярной системы в рациональном использовании лекарственных средств // Экономика здравоохранения, 2001, № 9, с. 17-20. Доступно по: <https://medi.ru/info/6572/> Ссылка активна на 23.09.2019
28. Лескова Н.Ю., Конорев М.Р., Солкин А.А., Акулёнок А.В., Соболенко Т.М., Антонова Е.Г. ABC-DDD матричная модель: фокус на рациональное использование антимикробных лекарственных средств / Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 74-й науч. сес. ВГМУ, 23-24 янв., 2019 / Витебск: ВГМУ, 2019, с. 253-256
29. Немченко А.С., Панфилова А.Л. Фармакоэкономика как важнейший инструмент формирования национальной лекарственной политики // Провизор, 2003, № 22, с. 3-5
30. Немченко А.С., Жирова И.В., Котвицкая А.А. Актуальность внедрения формулярной системы в Украине // Провизор, 2006, № 1, с. 6-8
31. Нургожин Т.С., Ведерникова О.О., Кучаева А.В. и др. К вопросу об использовании ABC- и VEN- анализа в научных исследованиях и практическом здравоохранении // Клиническая фармакология и терапия, 2004, т. 5, № 13, с. 88-90
32. Павлищук С.А., Лабинцева Н.В., Шульженко Л.В., Забурдяева Ю.Г. ABC/VEN-анализ лекарственного обеспечения пульмонологического отделения в многопрофильном стационаре // Пульмонология, 2013, № 2, с. 85-88
33. Пичхадзе Г.М., Сатбаева Э.М., Кисарь Л.В. Формулярная система: опыт внедрения и перспективы // Российский медицинский журнал, 2012, № 2, с. 7-10
34. Применение фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических методов при разработке лекарственного формуляра государственной организации здравоохранения: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохран. Респ. Беларусь 29.12.2010; рег. № 256-1210 / Л.А. Жилевич [и др.] // УО «Белорусский государственный медицинский университет». Минск, 2010, с. 1-18. Доступно по: <https://www.bsmu.by/downloads/vrachul/instrukcii/klfarm1.pdf> Ссылка активна на 24.12.2020
35. Прогресс в рациональном использовании лекарственных средств, включая лучшие лекарственные средства для детей. Всемирная Организация Здравоохранения. EB120/7, 7 декабря 2006. Доступно по: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/24157/1/b120_7-ru.pdf Ссылка активна на 17.11.2019
36. Ростова Н.Б., Солонина А.В. Методические подходы к составлению формулярного списка лекарственных средств на региональном уровне // Проблемы стандартизации в здравоохранении, 2008, № 7, с. 6-10
37. Ростова Н.Б., Солонина А.В. О проблемах обеспечения специалистов здравоохранения профессиональной информацией о лекарственных средствах // Проблемы стандартизации в здравоохранении, 2008, № 9, с. 8-13
38. Ростова Н.Б. Результаты изучения организации процесса лекарственного

- обеспечения и внедрения формулярной системы в медицинских учреждениях. Проблемы стандартизации в здравоохранении, 2011, № 1-2, с. 30-34
39. Савелли Э., Шварц Г., Загорский А., Быков А. Практическое руководство по разработке и внедрению формулярной системы в лечебных учреждениях: 2-е издание. Москва: Арлингтон; 1997, 100 с.
 40. Татарникова М.Н., Гришанова С.В. ABC-XYZ-анализ как эффективное средство управления затратами // Кант. 2012. - №1(4). - с. 29-31.
 41. Фармацевтическая информация: учебник / В. Н. Чубарев; Под ред. акад. РАМН А. П. Арзамасцева / Москва: Вилар-М, 2000. - 442 с.
 42. Фролов М.Ю., Барканова О.Н., Шаталова О.В. Методика проведения ABC/VEN-анализа // Лекарственный вестник. 2012. - №6. - с. 3-6.
 43. Хохлов А.Л., Спасский А.А., Курочкина О.Н. Роль АТC/DDD-методологии в оптимизации лечения больных острым коронарным синдромом // Архив внутренней медицины. 2013. - №1. - с.33-39.
 44. Чучалин А.Г., Белоусов Ю.Б., Шухов В.С. Формулярная система: ключевые понятия // Русский медицинский журнал. 1999. - т. 7. - №15. - с. 699-701.
 45. Шайдуллина Л.Я., Зиганшина Л.Е. Рациональное использование лекарств: вклад в развитие систем здравоохранения // Казанский медицинский журнал. 2012. - №5. - с.803-806.
 46. Шиянов В.Н. История становления формулярной системы лекарственного обеспечения в гражданском и военном здравоохранении. Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2016. - №3-4. - с. 30-32.
 47. Яковлева Л.В. Формулярная система - путь к повышению качества медицинской помощи. Провизор. 2007. - №16. - с. 3-4.
 48. Якушева Е.Н. Формулярная система: вопросы терминологии. Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. 2007. - №3. - с. 158-163.
 49. Якушева Е.Н. Формулярная система в РФ: повод к дискуссии. Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. 2008. - №1. - с.130-137.
 50. Academy of Managed Care Pharmacy. Formulary Management. Approved by AMCP Board of Directors November 2009. Available at: <http://www.amcp.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=9298> Accessed May 9, 2019.
 51. American Medical Association. AMA policy on drug formularies and therapeutic interchange in inpatient and ambulatory patient care settings. Am J Hosp Pharm. 1994;51:1808-10.
 52. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP statement on the Pharmacy and Therapeutics Committee and the formulary system. Am J Health Syst Pharm. 2008;65:2384-6.
 53. American Society of Hospital Pharmacists. Minimum standard for pharmacies in hospitals. Am J Hosp Pharm. 1958;15:992-4.
 54. Australian pharmaceutical formulary 23rd edition available Available at: <https://ajp.com.au/news/australian-pharmaceutical-formulary-23rd-edition-available/> Accessed July 13, 2019.
 55. Barbee J., Lauderdale K., Smith A. Hospital Formulary Management. Pharmacy Times, september 28, 2017. Available at: <https://www.pharmacytimes.com/publications/health-system-edition/2017/september2017/hospital-formulary-management> Accessed December 2, 2019.
 56. British National Formulary. Available at: <http://www.bnf.org/about/> Accessed July 12, 2019.
 57. Brennan TA, Rothman DJ, Blank L, et al. Health industry practices that create conflicts of interest: a policy proposal for academic medical centers. JAMA. 2006;295:429-33.
 58. Canadian Agency for Drugs and Technology in Health. Health Technology Assessment. Available at: www.cadth.ca/index.php/en/hta/report Accessed July 13, 2019.
 59. Devnani M, Gupta A, Nigah R. ABC and VED Analysis of the Pharmacy Store of a Tertiary Care Teaching, Research and Referral Healthcare Institute of India. Journal of Young Pharmacists: JYP. 2010;2(2):201-205.
 60. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. Oxford, England: Oxford Univ. Press; 2005, 137-89.
 61. Essential medicines and health products Available at: http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/en/ Accessed November 24, 2019.
 62. Gupta R, Gupta KK, Jain BR, Garg RK. ABC- and VED-analysis in medical store inventory control. Medical Journal Armed Forces India. 2007;63(4):325-327. Available at: <http://medind.nic.in/maa/t07/i4/maat07i4p325.pdf> Accessed August 5, 2019.
 63. Holloway K, Green T, Carandang E, Hogerzeil H, Lee RL. Drug and therapeutics committees. A practical guide. Geneva: Department of Essential Drugs and Medicines Policy, World Health Organization. 2003:72-76. Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4882e/s4882e.pdf> Accessed September 17, 2019.
 64. Lee D., Bergman U. Studies of drug utilization. In: Strom B.L., editor. Pharmacoeconomics. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 1994. p. 379395.
 65. Management Sciences for Health. MSD-3: Analyzing and Controlling Pharmaceutical Expenditures. - chapter 40: VEN system, ABC analysis. Arlington (VA): Management Sciences for Health. 2012: 773-805. Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19577en/s19577en.pdf> Accessed October 24, 2019.
 66. May JR. Formulary systems. In: DiPiro JT, ed. Encyclopedia of clinical pharmacy. New York: Marcel Dekker. 2003:362-65.
 67. Nair KV, Ascione FJ. Evaluation of P&T committee performance: an exploratory study. Formulary. 2001;36:136-46.
 68. Nakahiro S. Contemporary issues in formulary management. In: Millares M, ed. Applied drug information: strategies for information management. Vancouver: Applied Therapeutics Inc. 1998:8.1-8.43.
 69. Nguyen T.A., Roughead E.E. Strengths and Weaknesses of Pharmaceutical Policy in Relation to Rational and Responsible Medicines Use. Mohamed Ibrahim, MI, Babar, Z, Wertheimer, AI, eds. Social and Administrative Aspects of Pharmacy in Low- and Middle-Income Countries: Present Challenges and Future Solutions, Netherlands, UK: Elsevier inc; 2017, p. 247-262.
 70. Porta MS, Hartzema AG. The contribution of epidemiology to the study of drugs. Drug Intelligence & Clinical Pharmacy. 1987;21:741747. Available at: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/106002808702100916> Accessed July 27, 2020.
 71. Principles of a sound drug formulary system. In: Hawkins B, ed. Best practices for hospital and healthsystem pharmacy: positions and guidance documents of ASHP. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists. 2006:110-3.
 72. Serradel J.S., Bjornson D.C., Hartzema A.G. Drug utilization study methodologies: national and international perspectives. Drug Intell Clin Pharm. 1987; 21: 9941001.
 73. Schiff GD, Galanter WL, Duhig J, Koronkowski MJ, Lodolce AE, et al. A Prescription for Improving Drug Formulary Decision Making. PLoS Med. 2012;9(5):1-7.
 74. The Pursuit of Responsible Use of Medicines: Sharing and Learning from Country Experiences. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75828/1/WHO_EMP_MAR_2012.3_eng.pdf?ua=1 Accessed July 27, 2020.
 75. The World Medicines Situation 2011 - Medicine Expenditures (2011, 34 pages). Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js18767en/> Accessed December 11, 2019.
 76. The World Medicines Situation 2011 - Rational Use of Medicines (2011, 24 pages). Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js18064en/> Accessed October 27, 2019.
 77. Tyler L.S., Cole S.W., May J.R., Millares M., Valentino M.A., Vermeulen L.C. Jr., Wilson A.L. ASHP guidelines on the pharmacy and therapeutics committee and the formulary system. Am. J. Health-Syst. Pharm., 2008;65:1272-1283
 78. Van Rossum A., Holsopple M., Karpinski J., Dow J. The Missing Link: Evolving Accessibility To Formulary-Related Information. PT. 2016;41(11):698-725
 79. Vaz F.S., Ferreira A.M., Kulkarni M.S., Motghare D.D., Pereira-Antao I. A Study of Drug Expenditure at a Tertiary Care Hospital: An ABC-VED Analysis. J. Health Manag., 2008;10:119-127
 80. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC: Structure and Principles. Available at: http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/ Accessed Dec. 18, 2019
 81. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) index with defined daily doses (DDDs) Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ Accessed Nov. 21, 2021
 82. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD methodology: History. Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/history/ Accessed Nov. 21, 2020

83. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD methodology: Purpose of the ATC/DDD system. Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/ Accessed Nov. 21, 2021
84. World Health Organization Expert Committee on the Selection of Essential Drugs & World Health Organization, (1977), The selection of essential drugs: report of a WHO expert committee [meeting held in Geneva from 17 to 21 October 1977]. World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41272> Accessed October 23, 2020
85. World Health Organization. The rational use of drugs - report of the Conference of Experts, Nairobi 25-29 Nov., 1985. Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17054e/s17054e.pdf> Accessed May 11, 2019
86. World Health Organization. Rational Use of Medicines: Activities. Available at: http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/rud_activities/en/ Accessed May 11, 2019
87. Base des Medicaments et Informations Tarifaires. Disponible à: http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index_presentation.php Consulté le 22.11.2019
88. German Institute of Medical Documentation and Information. Available at: <http://www.dimdi.de/static/en/index.html> Accessed Oct. 8, 2019

РЕЗЮМЕ

ФОРМУЛЯРНАЯ СИСТЕМА КАК ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Чахоян А.А.¹, Саакян А.Е.²

¹ЕГУ Институт фармации, Кафедра фармтехнологии и экономики и управления фармации

²Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна

Ключевые слова: эффективное использование лекарств, формулярная система, формулярный список, формулярно-терапевтический комитет.

Во многих странах, а также в Армении, вопрос лекарственного обеспечения является одной из ключевых проблем здравоохранения. Всемирная организация здравоохранения реализует политику, направленную на внедрение принципов эффективного использования лекарств в странах, предлагая внедрить и улучшить формулярные системы как инструмент для эффективного использования лекарств. Формулярная система в настоящее время используется во всех развитых странах и дает множество преимуществ, наиболее важным из которых является повышение качества медицинской помощи. Формулярный список лекарств включает только те

лекарства, которые доказали свою эффективность, безопасность, высокое качество, облегчая работу лиц, назначающих лекарства, уменьшая врачебные ошибки и осложнения фармакотерапии, тем самым улучшая показатели общественного здравоохранения.

Таким образом, формулярная система является действенным механизмом, позволяющим эффективно использовать лекарственные средства, снизить затраты на их приобретение и, как следствие, улучшить качество лекарственного обеспечения населения. Поэтому его внедрение в медицинских учреждениях Армении будет одним из самых эффективных шагов к положительным изменениям в системе здравоохранения.

SUMMARY

FORMULARY SYSTEM AS A TOOL FOR EFFECTIVE USE OF DRUGS

Chakhoyan A.A.¹, Sahakyan A.E.²

¹YSU Institute of Pharmacy, Chair of Pharmtechnology and Pharmacy Economics and Management

²Scientific Centre of Drug and Medical Technology Expertise after Academician E. Gabrielyan

Keywords: effective use of drugs, formulary system, formulary list, pharmacy and therapeutic committee.

Drug provision is one of the health care key problems in many countries, including Armenia. The World Health Organization is implementing a policy aimed at introducing the principles of effective use of drugs in countries, offering to introduce and improve formulary systems as a tool for effective use of drugs. The formulary system is currently used in all developed countries and provides many advantages, the most important of which is the improvement of health care quality. Formulary list of drugs include only those drugs that are proven effective,

safe, high quality and cost-effective, facilitating the work of the prescribers, decreasing medical errors and the complications of pharmacotherapy, thus improving public health indicators.

Thus, the formulary system is an effective mechanism, that allows using drugs effectively, reduces the costs of their acquisition and, consequently, improves drugs provision to the population. Therefore, its introduction in health facilities of Armenia will be one of the most effective steps to have positive changes in the health care system.

<https://doi.org/10.56936/18291775-2022.34-87>

ՀՏԴ՝ 613.31+614.777

ՋՈՒՐ ԵՎ ԱՌՈՂՋՈՒԹՅՈՒՆ

Զոհանյան Ա.Յ.¹, Գյուլումյան Գ.Տ.²

¹ ԵՊԲՀ հիգիենայի և Էկոլոգիայի ամբիոն

² «Աստղիկ» բժշկական կենտրոնի ախտորոշման բաժանմունք

Ստացված է՝ 25.04.2022, գրախոսված է՝ 30.05.2022, ընդունված է՝ 19.10.2022

Բանալի բառեր՝ ջուր, ջրի ընդհանուր ընդունում, ջրի անբավարար ընդունում, արգինին վազոպրեսին, առողջություն:

Դեռևս 2500 տարի առաջ Հիպոկրատն ասել է. «Եթե մենք կարողանանք յուրաքանչյուր անհատին տալ ճիշտ քանակությամբ սնունդ և վարժություններ, ոչ շատ քիչ և ոչ շատ, մենք կգտնենք առողջության ամենահուսալի ճանապարհը» [42]:

Հանրային առողջության ոլորտի կարևորագույն խնդիրներից մեկը սննդային կարգավիճակի գնահատումը և բնակչության առողջության պահպանման ու հիվանդությունների կանխարգելման միջև կապի առկայության բացահայտումն է: Սննդային բաղադրիչ է նաև ջուրը, այն համարվում է «ամենաեսենցիալ» սննդանյութ [22]: Մարդն առանց սննդի կարող է գոյատևել մոտ երկու ամիս, առանց թթվածնի՝ մի քանի րոպե, առանց ջրի՝ մի քանի օր:

Ջուրն ապահովում է մարսողության, նուտրիենտների շրջանառության, կենսաբանական թաղանթներով նյութերի անցման, ներքծային և արտաքծային միջավայրերում նյութերի խտությունների կարգավորման գործընթացները, ինչպես նաև անմիջականորեն մասնակցում է կենսաքիմիական ռեակցիաներին: Օրգանիզմում ջրի պարունակությունը պայմանավորված է տարիքով, մարմնի զանգվածով և սեռով: Ջուրը կազմում է երիտասարդ մարդու մարմնի զանգվածի 60%-ը: Տարիքին զուգընթաց ջրի պարունակությունը նվազում է (օրինակ՝ 5 տարեկանում այդ ցուցանիշը 62% է, իսկ 60-79 տարեկանում տղամարդկանց դեպքում այն նվազում է մինչև 50%, կանանց դեպքում՝ 42%): Օրգանիզմում ջրային բալանսը մշտապես տատանվում է՝ պայմանավորված տրանսէպիդերմալ, շնչառական, ֆեկալ և միզային կորուստներով, ընդ որում՝ ջրի միջին օրական շրջապտույտը 3,6±1,2լ է, մետաբոլիկ ջրի քանակը՝

0,25-0,35լ [25]:

Մարդու և շատ կենդանիների ծերացման հիմնական պատճառը ջուրն է, որի անբավարարությունը մի կողմից առաջացնում է կենդանի օրգանիզմների տարբեր գործառնությունների թուլացում, մյուս կողմից կարող է խնդիրներ ստեղծել՝ պայմանավորված մագնեզիումի, կալցիումի կարբոնատների և ոչ օրգանական այլ հանքային նյութերի հագեցվածությամբ [1]: Օրգանիզմում ջրի քրոնիկ անբավարարությունը կարող է հիվանդությունների գերակշռող մասի պատճառ լինել, որոնց էթիոլոգիական պարզաբանումների դեպքում կարևոր է անդրադառնալ այն հանգամանքին, որ այդ հիվանդություններն առաջացել են ջրային փոխանակության խանգարման արդյունքում, քանի դեռ չեն պարզաբանվել այլ հանգամանքներ: Այսինքն՝ սկզբում անհրաժեշտ է բացառել հիվանդությունների առաջացման ակնհայտ պատճառները. սա է հարցի լուծման կանխարգելումային մոտեցման էությունը: Սովորական ջուրը, եթե այն չի պարունակում վնասակար միացություններ, առողջության հիանալի աղբյուր է [1]:

Այս աշխատանքի նպատակն է ուսումնասիրել վերջին տարիների գիտական գրականության այն աղբյուրները, որոնք վերաբերում են ջրի անբավարար քանակներով պայմանավորված հնարավոր առողջական խնդիրներին և զարգացման հավանական մեխանիզմներին, ինչպես նաև գործնականում առողջ մարդկանց շրջանում ջրի օրական ընդհանուր օգտագործման (total water intake, TWI) քանակներին և ջրօգտագործման նորմաների վերաբերյալ առաջարկություններին:

Համաձայն ժամանակակից տեսակետների՝ կյանքի ծագումը և սկզբնական զարգացումն ընթացել է ջրային միջավայրում: Երկիր մոլորակում բնակվող կենդանի օրգանիզմների կենսագործունեությունն անհնար է առանց ջրի: Ջրային միջավայրից դուրս գալը և որպես հետևանք հնարավոր ջրազրկման վտանգը լուրջ սթրեսային ազդակ են եղել կենդանի օրգանիզմների համար: Նման սթրեսային իրավիճակում անհրաժեշտություն է եղել ձևավորելու ֆիզիոլոգիական հատուկ մեխանիզմներ՝ օրգանիզմում ջրային ռեսուրսները պահպանելու և ռացիոնալ տեղա-

* ՆԱՍԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՏԵ

Ա.Յ. Զոհանյան

ԵՊԲՀ, հիգիենայի և Էկոլոգիայի ամբիոն

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոթյունի 2

Էլ. փոստ՝ kotanyan.armin@gmail.com

Հեռ.՝ (+374) 93 18 44 19

բաշխելու նպատակով: Այսօր էլ մարդկանց շրջանում սթրեսային իրավիճակներում գործադրվում են նույն մեխանիզմները: Զանի որ ցանկացած ֆունկցիայի իրականացման համար օրգանիզմը ջրի կարիք ունի, ուստի այն «կառավարելը», ջրային ռեսուրսների ճիշտ բաշխումը միակ երաշխիքն են, որպեսզի կենսական կարևոր օրգանները բավարար քանակությամբ ջուր և դրանով փոխանցվող սննդանյութեր ստանան: Ջրազրկման պայմաններում օրգանիզմը առաջնահերթությունը տալիս է կարևոր օրգաններին՝ ուղեղին, թոքերին, երիկամներին, լյարդին և գեղձերին, մինչդեռ մյուս օրգանները, այդ թվում՝ մկանները, ոսկրերը և մաշկն անբավարար են ջուր ստանում: Օրգանիզմում ջրային պաշարների ռացիոնալ տեղաբաշխման առումով առանձնանում է ուղեղը, որը, կազմելով մարմնի զանգվածի 1/50 մասը, ստանում է շրջանառող արյան ծավալի 18-20%-ը [1]:

Շարունակական սթրես ռեակցիաները հիվանդությունների կարևոր ռիսկի գործոն են: Չոս Ֆ. Բրոսսչոտի կողմից 2016թ. առաջարկվել է սթրեսի հոգեբանական և կոգնիտիվ նոր տեսության տեսությունը /ՍԸՍՏ/ (Generalized Unsafety Theory of Stress, GUTS): ՍԸՍՏ-ն /GUTS/ ենթադրում է, որ քրոնիկական սթրես պատասխանի առաջացման համար սթրեսորներն անհրաժեշտ չեն, բավական է ընկալել միայն, որ իրավիճակն անվտանգ չէ: Նման պայմաններում առաջացող սթրես պատասխանը, համաձայն նյարդակենսաբանական և էվոլյուցիոն տեսական դիտարկումների, օրգանիզմի լուռ պատասխանն է (default stress response), որը միշտ «միացված» է, և միայն անվտանգության ընկալման դեպքում ճնշվում է ուղեղի պրեֆրոնտալ կեղևի կողմից: Ըստ սթրեսի այս տեսության՝ շարունակական սթրեսը պայմանավորված է ոչ անվտանգ պայմանների մեծ մասամբ չգիտակցված ընկալմամբ, որը բացատրվում է այն հանգամանքով, որ այս ռեակցիան ֆիլոգենետիկ առումով շատ հին է: Այն եղել է կենդանական աշխարհի ներկայացուցիչների առաջնային հարմարվողական պատասխանը, և միայն որոշ կենդանիների ու բանական մարդու /homo sapiens/ դեպքում հետագայում գիտակցական մակարդակում առաջ եկավ ընկալելու, տեղեկացված լինելու «բարակ շերտ»: Այսպես՝ այնպիսի պայմաններ, ինչպիսիք են միայնությունը, սոցիալական ցածր կարգավիճակը, ծերությունը, բնական միջավայրային գործոնների անբավարարությունը, ճարպակալումը, հոգնածությունը և այլն, կարող են առանց ակնհայտ սթրեսային ազդակների առկայության հանգեցնել սթրես ռեակցիայի զարգացմանը՝ լուռ

հակազդեցության մեխանիզմով պայմանավորված անապահով պայմանների չգիտակցված ընկալմամբ [10]: Ենթադրվում է, որ ջրի քրոնիկական անբավարարության պայմաններում օրգանիզմը պատասխանում է սթրեսի լուռ հակազդեցության մեխանիզմով:

Ջրի պահանջը կամ TWI-ն լրացվում է սովորական խմելու ջրով (ծորակի կամ շշացված ջուր), ինչպես նաև ըմպելիքների և սննդի կազմում պարունակվող ջրի միջոցով: Ջրի օրական պահանջը կարող է տարբեր լինել՝ պայմանավորված այնպիսի գործոններով, ինչպիսիք են ֆիզիկական ակտիվության մակարդակը, շրջակա միջավայրի պայմանները, սննդակարգը [21]: Ջրի անբավարար ընդունումը կարող է հանգեցնել հիպոհիդրատացիայի (ջրի պահպանման մեխանիզմների խթանում՝ առանց օրգանիզմում ջրի ընդհանուր ծավալի փոփոխման) և ջրազրկման (ջրի պահպանման մեխանիզմների խթանում՝ օրգանիզմում ջրի ընդհանուր ծավալի պակասության դեպքում) [27]:

Չարգացած երկրներում ներկայումս բնակչությանը սպառում է լուրջ և աղետալի սխալ մարդիկ, որոնք ենթակա են ամենօրյա սթրեսների, կարծում են, որ թեյը, սուրճը, ալկոհոլը և բոլոր տեսակի ըմպելիքները կարող են փոխարինել ջրին՝ բավարարելով օրական պահանջը: Իհարկե, նշված ըմպելիքները պարունակում են ջուր, սակայն միևնույն ժամանակ հարուստ են տարբեր տեսակի այնպիսի նյութերով, որոնք կարող են նպաստել ջրազրկման:

Ջրազրկումը, հիպոհիդրատացիան և ջրի քիչ ընդունումը հետևողականորեն հանգեցնում են առողջության համար անբարենպաստ հետևանքների: ԱՄՆ Առողջապահության և սնուցման ազգային հետազոտության (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) վերջին վերլուծությամբ արձանագրվել է, անբավարար հիդրատացված 51-70 տարեկան անձանց շրջանում ճարպակալման, որովայնի մեծ շրջագծի, ինսուլինային ռեզիստենտության, պլազմայում ցածր խտության լիպոպրոտեինների բարձր պարունակության և մետաբոլիկ համախտանիշի զգալիորեն ավելի բարձր տարածվածություն բավարար հիդրատացվածների հետ համեմատած: Հեղուկների բավարար քանակներ օգտագործողների ընտրանքում քրոնիկական առողջական խնդիրներ ունեցողների քանակը զգալիորեն քիչ է եղել: Իսկ քրոնիկական հիվանդություններից մահացությունը գնահատվել է 4,2 անգամ ավելի շատ այն անձանց շրջանում, ովքեր հեղուկներ պակաս են օգտագործել [46]:

Օրգանիզմում ջրի հավասարակշռության պահպանումն այնքան կարևոր է մարդու

կենսագործունեության համար, որ ջրային պաշարների ծավալը կայունորեն պահպանվում է նեղ միջակայքում, նույնիսկ ջրի օրական ընդունման արտահայտված տատանումների դեպքում: Նման արդյունավետ կարգավորման ապացույցները հայտնաբերվել են բնակչության շրջանում կատարած տարբեր ուսումնասիրություններում, որոնցում ցույց են տրվել, որ ջրի օրական ընդունման արտահայտված տարբերությունների դեպքում պլազմայի օսմոլյարության ցուցանիշը զգալի փոփոխություններ չունի [24, 30, 35], մինչդեռ քիչ ջուր օգտագործողների դեպքում արձանագրվել է վազոպրեսինի բարձր մակարդակ [35]:

Այսպես՝ Է. Պերիերը և համահեղինակները նշում են, որ ֆիզիոլոգիական տեսանկյունից հեղուկների քիչ քանակներ ընդունելու ազդեցությունը անբավարար է ուսումնասիրված: Նրանք իրականացրել են խաչաձև ուսումնասիրություն, որի նպատակն է եղել չափահասների (25–40 տարեկան) շրջանում հիդրատացիոն կարգավիճակի գնահատման բիոմարկերների համեմատությունը ֆիզիկական միջին ծանրաբեռնվածության և օպտիմալ միկրոկլիմայական պայմաններում, ովքեր առօրյա պայմաններում օգտագործել են հեղուկի տարբեր ծավալներ: Հետազոտվողները բաժանվել են երկու խմբի՝ ըստ հեղուկի օրական ընդունման ծավալի՝ քիչ ($\leq 1,2$ լ/օր) և շատ ջուր խմողների (2–4 լ/օր): Արդյունքների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ պլազմայի օսմոլյարության ցուցանիշը երկու խմբերում էլ զգալի փոփոխություններ չի ունեցել, սակայն կորտիզոլի և արգինին վազոպրեսինի (AVP) խտությունները զգալիորեն ավելի բարձր են եղել քիչ հեղուկներ ընդունողների շրջանում [35]:

Չնայած արտահայտված ջրազրկման ազդեցությունները գիտնականների կողմից լայնորեն և հանգամանալից ուսումնասիրվել են [5, 20], սակայն մինչև 2008 թվականը շատ քիչ բան էր հայտնի հեղուկների փոքր ծավալի սովորության (habitual low volume, LOW) ընդունման մասին: Փորձարարական և կլինիկական դիտարկումներով 1996–2003թթ. ընթացքում բացահայտվել էին AVP-ի բարձր մակարդակների անբարենպաստ ազդեցությունները երիկամային հիվանդությունների, ալբումինուրիայի և հիպերտենզիայի դեպքում [8]:

Հետագայում կատարված համաճարակաբանական ուսումնասիրությունների արդյունքում բացահայտվեցին վիճակագրորեն նշանակալի կապեր պլազմայում AVP կամ կոպեպտինի բարձր ցուցանիշների և դիաբետի [51], հիպերգլիկեմիայի [41], աբդոմինալ ճարպակալման [16], ինսուլտի,

սրտանոթային հիվանդությունների և դրանցից մահվան դեպքերի [26, 39, 50] ու երիկամային հիվանդությունների զարգացման մեծ ռիսկի միջև [48, 50]:

Հարցը հանրային առողջության խնդիր է, քանի որ պլազմայում AVP-ի շարունակական բարձր մակարդակները կարող են հանգեցնել քրոնիկ հիվանդությունների ռիսկի ավելացմանը:

Երկարամյա կլինիկական դիտարկումների արդյունքների վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ ցածր և բարձր TWI-ի ծավալները օրվա ընթացքում տարբերվում են իրարից 1–2 լ-ով: TWI-ի քիչ ծավալների դեպքում նկատվում է մեզի բիոմարկերների փոփոխություն՝ մեզի ծավալի նվազում և օսմոլյարության ավելացում, ինչպես նաև պլազմայում արգինին վազոպրեսինի (AVP) և կորտիզոլի քանակների ավելացում: Այս հետազոտությունների արդյունքները վկայում են այն մասին, որ ջրի ամենօրյա քիչ օգտագործումը ջրային և օսմոտիկ հաշվեկշիռը պահպանելու նպատակով ակտիվացնում է AVP-ի մասնակցությամբ օրգանիզմի հոմեոստատիկ մեխանիզմները և հանգեցնում մետաբոլիկ համախտանիշի, դիաբետի, ճարպակալման, երիկամների քրոնիկ հիվանդությունների, հիպերտենզիայի և սրտանոթային հիվանդությունների առաջացման և զարգացման ռիսկի մեծացմանը [6, 7]:

Ներկայումս չափահաս բնակչության սննդակարգը, որն աչքի է ընկնում մի կողմից կենդանական սպիտակուցների և աղի մեծ քանակներով, իսկ մյուս կողմից մրգերի, բանջարեղենի անբավարարությամբ, ջրի առօրյա քիչ օգտագործմամբ, լիարժեքորեն չի ապահովում օրգանիզմի ֆիզիոլոգիական և կարգավորիչ համակարգերի գործունեությունը: Այս դեպքում պլազմայում էլեկտրոլիտների և կլինիկական բիոմարկերների սորմալ մակարդակների ապահովումը կատարվում է ի հաշիվ կոմպենսատոր հոմեոստատիկ համակարգերի, երբեմն առավելագույն չափով ակտիվացման արդյունքում, նույնիսկ եթե նման քրոնիկական կարգավորիչ գերակտիվությունը հանգեցնում է տարբեր օրգանների դիսֆունկցիայի և վնասման ռիսկի մեծացմանը [38]:

Ա. Դ. Սելլը և համահեղինակներն իրենց աշխատանքում նշում են, որ ջուրը քիչ ուսումնասիրված սննդանյութ է, չնայած մասնակցում է համարյա բոլոր ֆիզիոլոգիական գործընթացներում: Նրանք ևս գտնում են, որ անբավարար հիդրատացիայի դեպքում հորմոնալ և մեխանիկական հակաազդեցությունները կարող են պոտենցիալ կապակցված լինել մի շարք ֆիզիոլոգիական համակարգերի հետ: Այս համակարգերի հետ կապված առողջական խնդիրները կարող են առաջ գալ

նույնիսկ, եթե ծարավի զգացողությունը չի խթանվել՝ հետևաբար աննկատ մնալով [44]:

Ոչ վարակիչ հիվանդություններն այսօր ամենամեծ եւ ամենաարագ աճող գլոբալ առողջապահական բեռն են: Այդ հիվանդություններից՝ սրտանոթայինը և տիպ 2 շաքարային դիաբետը ամբողջ աշխարհում բնակչության հաշմանդամության և մահվան հիմնական պատճառներից են: Չնայած նշված ախտաբանությունների դեպքում ֆիզիկական ակտիվությունն ու առողջարար սնունդը հիմնական կանխարգելիչ միջոցներն են, սակայն անհրաժեշտ է ուշադրություն դարձնել առողջ ապրելակերպի նաև այլ բաղադրիչներին: Խոսքը մասնավորապես վերաբերում է հեղուկների անհրաժեշտ քանակների օգտագործմանը: Հարց է առաջանում. կարելի է արդյոք խուսափել տիպ 2 շաքարային դիաբետից և սրտանոթային հիվանդություններից՝ շատ ջուր խմելով: Ի հայտ եկած նոր տվյալները ցույց են տալիս, որ AVP-ի բարձր ցուցանիշներն առկա են բնակչության 25%-ի շրջանում և շաքարային դիաբետի ու սրտանոթային հիվանդությունների ռիսկի անկախ գործոններ են: Այս հանգամանքում լոգոսցիչ հեղուկներ ընդունելու միջոցով AVP-ի մակարդակի նվազեցումը կարծես գրավիչ միջամտություն է՝ նշված հիվանդությունները և դրանց բարդությունները կանխարգելելու համար [27]: Թվում է, թե ֆիզիոլոգիական կարգավորման պարզ կիրառումը կարող է համապատասխան բժշկական մոտեցում լինել տարբեր հիվանդությունների կանխարգելման, հետևաբար կյանքի տևողությունը երկարացնելու համար [45]:

Հայտնի է, որ AVP-ն խթանում է օրգանիզմում ադրենոկորտիկոտրոպ հորմոնի (ACTH) սինթեզը, վերջինս իր հերթին նպաստում է մակերիկամներում կորտիզոլի սինթեզի ավելացմանը. այն լայնորեն հայտնի սթրեսի պլազմային բիոմարկեր է [31]: Կորտիզոլը կարող է ուղղակիորեն ազդել օրգանիզմում ջրային բալանսի և արտաբջջային հեղուկի խտության վրա՝ ավելացնելով մեզի ծավալը, մեզով նատրիումի և կալիումի էքսկրեցիան. այս փոփոխությունները կարող են հանգեցնել ջրային բացասական բալանսի ստեղծմանը [49]:

AVP-ն բացի իր հստակ նշանակությունից, այն է՝ V2R (Vasopressin receptor) ընկալիչների միջոցով օրգանիզմում ջրի պարունակության կարգավորում, փոխազդում է նաև այլ ընկալիչների հետ (V1aR և V1bR), որոնք առկա են կենտրոնական և ծայրամասային տարբեր հյուսվածքներում՝ կարգավորելով ֆիզիոլոգիական մի շարք գործընթացներ [31]: AVP-ն կարող է նշանակալի դեր ունենալ մետաբոլիկ հի-

վանդությունների զարգացման գործընթացում, քանի որ այն, լյարդում փոխազդելով V1aR ընկալիչների հետ, խթանում է գլյուկոնեոգենեզը և գլիկոգենոլիզը [29, 52], նպաստում է նաև ենթաստամոքսային գեղձում V1bR ընկալիչներով միջնորդված գլյուկագոնի և ինսուլինի ձերբազատմանը [2]: AVP-ն, հիպոֆիզում փոխազդելով V1bR ընկալիչների հետ, խթանում է ACTH հորմոնի արտազատումը՝ դրանով իսկ նպաստելով մակերիկամներում կորտիզոլի սեկրեցիայի ավելացմանը, առաջացնելով կորտիզոլով միջնորդված անցանկալի գլյուկոնեոգենեզ [40, 47]:

Հիպոթալամուս-հիպոֆիզ մակերիկամային առանցքի գերակտիվությունը տեսականորեն կապված է նաև վաղաժամ ծերացման հետ: Այն հայտնի է, որպես գլյուկոկորտիկոիդ կասկադի վարկած, ըստ որի՝ հիպերսեկրեցիան առաջանում է հիպոկամային նեյրոնների տարիքային դեգեներացիայի արդյուքում, որոնք սովորաբար արգելակում են գլյուկոկորտիկոիդների արտազատումը: Այս դեգեներացիան ենթադրաբար առաջանում է կորտիզոլի և սթրեսի այլ հորմոնների կուտակային ազդեցության հետևանքով [43]:

Ջրի ամենօրյա քիչ օգտագործման դեպքում Վ.Ա. Տուտելյանը և համահեղինակները կարևորում են հիստամինի դերը: Նրանք նշում են, որ այս դեպքում հիստամինով կարգավորվող նեյրոտրանսմիտերային համակարգն ակտիվանում է և թողարկում է այն կախյալ մեխանիզմները, որոնք խթանում են ջրի ընդունումը, ինչպես նաև վերաբաշխում է շրջանառության մեջ առկա ջրի քանակը: Հիստամինը և դրանից կախյալ կարգավորիչները՝ պրոստագլանդինը, կինինը, առաջացնում են ցավի զգացողություն: Վերը նշված հանգամանքը, որը նախկինում անտեսվել է, գիտական մոտեցումներում դիտարկվում է երկու տեսանկյունից: Նախ՝ տարիքին զուգընթաց օրգանիզմը ջրազրկվում է, միևնույն ժամանակ այս մոտեցմամբ հերքվում է բերանի չորությունը՝ որպես ջրազրկման միակ նշան: Երկրորդ՝ երբ մեծանում է նեյրոտրանսմիտեր հիստամինի արտադրությունը, դրանից կախյալ ջրային փոխանակության կարգավորիչները դառնում են չափազանց ակտիվ և կարող են առաջացնել այնպիսի երևույթներ, ինչպիսիք են ալերգիան, ասթման և մարմնի տարբեր մասերում քրոնիկական ցավի զգացողությունը. այս ախտանշանները պետք է դիտվեն ծարավի նշաններ: Նման մոտեցման ընդունումը ենթադրում է, որ քրոնիկական ցավը, որը չի կարող բացատրվել ինֆեկցիոն գործոնի կամ վնասման հանգամանքի առկայությամբ, պետք է հիմնականում մեկնաբանվի որպես քրոնիկական ջրազրկման ազդանշան [1]:

Հեղուկների քիչ քանակների ընդունումը կարող է հանգեցնել նաև արտահայտված լարվածության, դեպրեսիայի, ուշադրության թուլացման և հոգևածության [4, 19, 33, 37]: Զ.Խ. Մունյոզի և համահեղինակների կողմից ուսումնասիրվել և բացահայտվել է երիտասարդ առողջ կանանց շրջանում TWI-ի և տրամադրության միջև առկա կապը: Վիճակագրական վերլուծություններն իրականացվել են հետազոտվողների երեք խմբերի միջև, որոնք օրվա ընթացքում օգտագործել են համապատասխանաբար 1,5լ, 2,25լ և 3,1լ հեղուկ: Հետազոտությունների արդյունքում պարզել են, որ կանանց կողմից օգտագործվող ջրի քանակը պայմանավորում է տրամադրությունը: Այս բացահայտումները հիմք են տալիս եզրակացնելու, որ երբ փորձում են օպտիմալացնել ամենօրյա տրամադրությունը, պետք է ուշադրություն դարձնել նաև օգտագործվող հեղուկների ծավալին [33]:

Կոզնիտիվ ֆունկցիաների վրա ջրազրկման ազդեցությանը վերաբերող ուսումնասիրությունների գերակշռող մասն իրականացվել են չափահասների շրջանում, բայց կան նաև աշխատանքներ երեխաների և դեռահասների վերաբերյալ [28]:

Այսպես՝ Զ.Ջ. Էդմոնդսը և այլք փորձել են պարզել, թե արդյոք ջուր խմելը կարճիվ է բարելավել երեխաների կողմից ճանաչողական առաջադրանքների կատարումը: Պատահականության սկզբունքով 7-9 տարեկան երեխաները բաժանվել են լրացուցիչ ջուր ստացած և չստացած խմբերի: Արդյունքները ցույց են տվել, որ լրացուցիչ ջուր խմած երեխաներն իրենց գնահատել են որպես զգալիորեն պակաս ծարավ, քան համեմատական խումբը, և նրանք ավելի լավ են կատարել տեսողական ուշադրությանը վերաբերող առաջադրանքները [14]: Ջրազրկումը բացասաբար է անդրադառնում երեխաների և դեռահասների ուղեղային գործառնություններին, որոնք պայմանավորում են կարևոր ճանաչողական գործընթացները [9, 28]: Մեկ այլ աշխատանքում հարավային Իտալիայի շոգ կլիմայական պայմաններում դպրոցներում դասերի ընթացքում բացահայտվել է ջրի լրացուցիչ քանակների բարենպաստ ազդեցությունը կոզնիտիվ ունակությունների, ինչպես նաև սուբյեկտիվ բնույթի այնպիսի ցուցանիշների վրա, ինչպիսիք են հոգևածությունն ու առույգությունը: Պարզվել է, որ դպրոցահասակ երեխաները հակված են թույլ արտահայտված կամավոր ջրազրկման վտանգի, նրանց շրջանում առկա է եղել նշանակալի բացասական կորելյացիա ջրազրկման և կարճատև հիշողության միջև [18]: Այս հետազոտությունների արդյունքները պետք է հաշվի առնել դպրոցական պրակտիկայում երեխաների առողջության վրա ազդող գործոնների,

հատկապես առողջ ապրելակերպի դրույթների կանոնակարգման դեպքում մասնավորապես ապահովելու հեղուկների հասանելիությունը շոգ կլիմայական պայմաններում [28]:

Այնուամենայնիվ, որոշ համաճարակաբանական հետազոտություններում տվյալները հակասական են [11, 34]: Այսպես՝ Հ.Ա. Քերոլի և այլոց աշխատանքում կապը խմելու ջրի օգտագործման քանակի և գլխկոճիլացված հեմոգլոբինի մակարդակի միջև հայտնաբերվել է միայն կանանց շրջանում [11]: Մեկ այլ հետազոտության ժամանակ երիտասարդ ու միջին տարիքի մեծ խմբի կանանց շրջանում նույնպես չեն հայտնաբերվել հստակ կապեր խմելու ջրի օգտագործման քանակի և տիպ 2 շաքարային դիաբետի զարգացման ռիսկի միջև [34]: Այս աշխատանքները վկայում են այն մասին, որ ջրի օգտագործման, հիդրատացիայի, AVP-ի և մետաբոլիկ պատասխանի միջև փոխկապակցությունը կարող է ավելի բարդ լինել [12]:

Բոլոր դեպքերում հետազոտողները խորհուրդ են տալիս ավելացնել օրական ջրի՝ որպես անվտանգ և պարզ կանխարգելիչ միջոցի ընդունումը՝ պլազմայի AVP-ի մակարդակը նվազեցնելու համար [3, 32]: Այն մարդկանց շրջանում, որոնք սովորաբար քիչ են հեղուկներ օգտագործում, AVP-ի մակարդակը բարձր է, և սովորական ջրի ընդունումը կարող է նվազացնել AVP-ի կամ կոպեպտինի մակարդակը ընդամենը մի քանի ժամ, օր կամ շաբաթ հետո [17, 25, 30, 35]:

Հարցեր են առաջանում. եթե ջրի համապատասխան քանակների օգտագործումը կարող է նպաստել առողջության պահպանմանը և փոխանակային պրոցեսների կարգավորմանը, ապա իրն է նորմալ հիդրատացիան և որքան ջուր պետք է օգտագործել:

Լ.Ե. Արմստրոնգը և այլք, վերլուծելով մարդկանց շրջանում կատարված նախորդ հետազոտությունների արդյունքները, պարզել են, որ օրվա ընթացքում TWI-ի 1,8լ-ից պակաս ծավալը այն շեմային մակարդակն է, որից սկսած՝ արյան պլազմայում բարձրանում է AVP-ի մակարդակը: Սա այն մակարդակն է, որի դեպքում ուղեղը սկսում է AVP նեյրոէնդոկրին արձագանքը՝ ուղղված օրգանիզմում ջրային ռեսուրսների պահպանմանը [7]:

Հանրային առողջության ոլորտում սննդային կարգավիճակի գնահատման և բնակչության առողջության պահպանման միջև կապի առկայությունը բացահայտելու նպատակով իրականացվել են հետազոտություններ, որոնց արդյունքում պարզել են, որ գործնականում առողջ մարդկանց շրջանում TWI-ի քանակները նշանակալիորեն տարբեր

են: Օրինակ՝ NHANES-ի երրորդ հետազոտության մեջ TWI-ի ամենացածրից մինչև ամենաբարձր մակարդակը ԱՄՆ-ի և Կանադայի բնակչության շրջանում օրվա ընթացքում եղել է 1,69-7,93 և տղամարդկանց և 1,25-6,16 և կանանց շրջանում [21]:

Ցավոք, անհայտ պատճառներով որոշ մարդիկ քիչ են ջուր խմում: Այսպես՝ ԱՄՆ-ի և Եվրոպայի չափահաս բնակչության 25-33%-ի շրջանում TWI-ն կազմում է օրվա ընթացքում 1,5 և պակաս [32, 33, 35]: Ընդ որում՝ ԱՄՆ-ի չափահաս բնակչությունը միջինը օգտագործում է 1,1 և հեղուկ (խմելու ջուր և ըմպելիք), որի 30-37%-ն է ապահովվում խմելու ջրով: Մեծահասակները (≥ 71 տարեկանից) ջուր ավելի պակաս են օգտագործում, քան երիտասարդները [13]: Այս ծավալները նշանակալիորեն պակաս են ջրի ընդունման անհրաժեշտ մակարդակներից, որը, ըստ ՄԱԿ-ի անվտանգության եվրոպական կոմիտեի (EFSA) և ԱՄՆ Բժշկության ազգային ակադեմիայի առաջարկությունների, կազմում է տղամարդկանց դեպքում 2,5-3,7/օր, կանանց դեպքում՝ 2,0-2,7/օր [15, 21]: Հետաքրքիր է նշել, որ քիչ ջուր օգտագործողները զգում են նույնիսկ ավելի թույլ ծարավի ազդանշան, քան այն մարդիկ, ովքեր պարբերաբար մեծ քանակությամբ հեղուկներ են օգտագործում [23, 37]:

Չնայած իր կարևորությանը՝ ջուրը մոռացված և քիչ ուսումնասիրված սննդանյութ է: Այն արտացոլված է տարածաշրջանային ջրօգտագործման քանակների վերաբերյալ առաջարկությունների միջև եղած անհամապատասխանություններով [15, 21]: Այն տպավորություն է ստեղծվում, որ բացառությամբ արտակարգ դեպքերի, կարիք չկա ուշադրություն դարձնել նշված հարցին, քանի որ ծարավի զգացողությունն արդեն ադեկվատ ուղեցույց է:

Ուսումնասիրելով PubMed և Google Scholar կայքերում ներկայացված գիտական գրականության տվյալները՝ Է.Տ. Պերիերը և այլք եկել են այն եզրակացության, որ ջրի ընդունման ավե-

լացման ազդեցությունն առողջության վրա կարող է լինել ուղղակի՝ պայմանավորված մեզի հոսքի, մեզի նոսրացման ավելացմամբ, կամ անուղղակի՝ միջնորդավորված AVP-ի նվազմամբ: Օպտիմալ հիդրատացիան ապահովելու համար առաջարկվում է, որ ջրի անհրաժեշտ ծավալը առողջ չափահասների համար լինի օրական մոտ 2,5-3,5 և բարեխառն կլիմայական պայմաններում թեթև և միջին ֆիզիկական բեռնվածության դեպքում: Այն ապահովելու է օրական 2-3 և նոսր մեզի արտազատումը: Խմելու ջուրը և այլ առողջարար ըմպելիքները պետք է կազմեն հեղուկների օրական ընդունման հիմնական մասը, որովհետև սովորական խմելու ջուրը միակ հեղուկն է, որն անհրաժեշտ է օրգանիզմին: Հիդրացիայի բավարար մակարդակի մասին վկայող պարզ մարկերները, ինչպիսիք են մեզի գույնը (3-ից ցածր՝ ութաբալանոց գունային սանդղակով) կամ միզապարկի դատարկման հաճախականությունը (առնվազն 5-7 անգամ), կարող են օգտագործվել՝ վերահսկելու և կարգավորելու հեղուկների ընդունումը [36]:

Այսպիսով, ներկայումս գիտական գրականության մեջ սկսել են ակտիվորեն անդրադարձ կատարել ջրային հոմեոստազի գործընթացի ազդեցության ուսումնասիրությանը առողջության և բարեկեցության վրա: Համաձայն այդ ուսումնասիրությունների՝ հեղուկների անբավարար ընդունումը հետևողականորեն ազդում է առողջության համար անբարենպաստ հետևանքների առաջացման վրա: Այս պահին ջրի օգտագործման քանակների և տարբեր ախտաբանությունների ու երկարակեցության միջև կապի, ինչպես նաև պոտենցիալ մեխանիզմների բացահայտման առնչությամբ հարցադրումներն ավելի շատ են, քան դրանց վերաբերյալ առկա պատասխանները: Այս կապակցությամբ անհրաժեշտ է շարունակել ուսումնասիրությունները, սակայն մի բան պարզ է. ջուր պետք է շատ խմել:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Тютельян В.А. и др. Научные оновы здорового питания //Москва, 2010, с. 126-161
2. Abu-Basha E.A., Yibchok-Anun S., Hsu W.H. Glucose dependency of arginine vasopressin-induced insulin and glucagon release from the perfused rat pancreas. //Metabolism, 2002;51(9):1184-1190. [PubMed] [Google Scholar]
3. Allen M.D., Springer D.A., Burg M.B., Boehm M., Dmitrieva N.I. Suboptimal hydration remodels metabolism, promotes degenerative diseases, and shortens life. //JCI Insight, 2019;4 doi: 10.1172/jci.insight.130949. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Armstrong L.E., Ganio M.S., Casa D.J. et al. Mild dehydration affects mood in healthy young women. //J. Nutr., 2012;142:382-388. doi: 10.3945/jn.111.142000. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Armstrong L.E., Johnson E.C., Ganio M.S. et al. Effective body water and body mass changes during summer ultra-endurance road cycling. //J. Sports Sci. 2015;33:125-135. doi: 10.1080/02640414.2014.932918. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Armstrong L.E., Kavouras S.A. Nutrients, 31766680Thirst and Drinking Paradigms: Evolution from Single Factor Effects to Brainwide Dynamic //Networks 2019 Dec; 11(12): 2864
7. Armstrong L.E., Munoz C.X., Armstrong E.M. Distinguishing Low and High Water Consumers—A Paradigm of Disease Risk Nutrients, 2020 Mar; 12(3): 858. Published online 2020 Mar 23. doi: 10.3390/nu12030858
8. Bankir L., Bouby N., Ritz E. Vasopressin: A novel target for the prevention and retardation of kidney disease? //Nat. Rev. Nephrol., 2013;9:223-239. doi: 10.1038/nrneph.2013.22. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Benton D., Burgess N. The effect of the consumption of water on the memory and attention of children. //Appetite, 2009, 53: 143-146
10. Brosschet J.F., Vercaul B., Thayer J.F. Generalized Unsafety Theory of Stress: Unsafe Environments and Conditions, and the Default Stress Response. //Int. J. Environ Res. Public Health, 2018 Mar; 15(3): 464
11. Carroll H.A., Betts J.A., Johnson L. An investigation into the relationship between plain water intake and glycated Hb (HbA1c): a sex-stratified, cross-sectional analysis of the UK National Diet and Nutrition Survey 2008-2012. // Br. J. Nutr., 2016;116(10):1770-1780 doi: 10.1017/s0007114516003688. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Carroll H.A., James L.J. Hydration, arginine vasopressin, and glucoregulatory health in humans: a critical perspective. //Nutrients, 2019 doi: 10.3390/nu11061201. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Drewnowski A., Rehm C.D., Constant F. Water and beverage consumption among adults in the United States: Cross-sectional study using data from NHANES 2005-2010. //BMC Public Health. 2013;13:1068. doi: 10.1186/1471-2458-13-1068. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. Edmonds C.J., Burford D (2009): Should children drink more water? The effects of drinking water on cognition in children. //Appetite 52: 776-779
15. EFSA Scientific opinion on dietary reference values for water. //EFSA Journal. 2010;8(3):1459-1506. [Google Scholar]
16. Enhörning S., Bankir L., Bouby N. et al. Copeptin, a marker of vasopressin, in abdominal obesity, diabetes and microalbuminuria: The prospective Malmö Diet and Cancer Study cardiovascular cohort. //Int. J. Obes., 2013;37:598-603. doi: 10.1038/ijo.2012.88. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Enhörning S., Tasevska I., Roussel R., Bouby N., Persson M., Burri P., Bankir L., Melander O. Effects of hydration on plasma copeptin, glycemia and gluco-regulatory hormones: a water intervention in humans. //Eur. J. Nutr., 2017;58(1):315-324. doi: 10.1007/s00394-017-1595-8. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Fadda R., Rapinetti G., Grathwohl D., Parisi M., Fanari R., Calò C.M., Schmitt J. Effects of drinking supplementary water at school on cognitive performance in children. //2012, Appetite 59(3):730-737[PubMed Google Scholar]
19. Ganio M.S., Armstrong L.E., Casa D.J. et al. Mild dehydration impairs cognitive performance and mood of men. //Br. J. Nutr., 2011;106:1535-1543 doi: 10.1017/S0007114511002005. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Ganio M.S., Armstrong L.E., Kavouras S.A. Hydration. In: Casa D.J., editor. Sport and Physical Activity in the Heat. //Springer International Publishing, Cham, Switzerland: 2018. pp. 83-100. [Google Scholar]
21. Institute of Medicine, Panel on Dietary Reference Intakes for Electrolytes and Water. DRI, Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. //National Academy Press; Washington, DC, USA: 2005. [Google Scholar]
22. Jequier E., Constant F. Water as an essential nutrient: the physiological basis of hydration. //Eur J Clin Nutr. 2010;64(2):115-123. [PubMed] [Google Scholar]
23. Johnson E.C., Muñoz C.X., Jimenez L. et al. Hormonal and thirst modulated maintenance of fluid balance in young women with different levels of habitual fluid consumption. //Nutrients, 2016;8:302. doi: 10.3390/nu8050302. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Johnson E.C., Munoz C.X., Le Belle L. et al. Markers of the hydration process during fluid volume modification in women with habitual high or low daily fluid intakes. //Eur. J. Appl. Physiol., 2015;115(5):1067-1074. doi: 10.1007/s00421-014-3088-2. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Johnson E.C., Peronnet F., Jansen L.T. et al. Validation testing demonstrates efficacy of a 7-day fluid record to estimate daily water intake in adult men and women when compared with total body water turnover measurement. //J. Nutr., 2017;147(10):2001-2007. doi: 10.3945/jn.117.253377. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Katan M., Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: A new prognostic biomarker in acute illness. //Swiss Med Wkly., 2010;140 doi: 10.4414/smw.2010.13101. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Kavouras S.A. Hydration, dehydration, underhydration, optimal hydration: Are we barking up the wrong tree? //Eur. J. Nutr., 2019;58:471-473. doi: 10.1007/s00394-018-01889-z. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Kempton M.J., Ettinger U. et al. Dehydration affects brain structure and function in healthy adolescents. //Hum. Brain Mapp., 2011 Jan; 32(1): 71-79. Published online 2010 dec., 14. doi: 10.1002/hbm.20999
29. Keppens S., de Wulf H. The nature of the hepatic receptors involved in vasopressin-induced glycogenolysis. //Biochem Biophys Acta. 1979;588(1):63-69. [PubMed] [Google Scholar]
30. Lemetais G., Melander O., Vecchio M., Bottin J.H., Enhörning S., Perrier E.T. Effect of increased water intake on plasma copeptin in healthy adults. //Eur. J. Nutr., 2018;57(5):1883-1890. doi: 10.1007/s00394-017-1471-6. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Mavani G.P., DeVita M.V., Michelis M.F. A review of the nonpressor and nonantidiuretic actions of the hormone vasopressin. //Front Med., 2015;2:19. doi: 10.3389/fmed.2015.00019. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. Melander O. Vasopressin, from regulator to disease predictor for diabetes and cardiometabolic risk. //Ann. Nutr. Metab. 2016;68:24-28. doi: 10.1159/000446201. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. Muñoz C.X., Johnson E.C., McKenzie A.L. et al. Habitual total water intake and dimensions of mood in healthy young women. // Appetite, 2015;92:81-86 doi: 10.1016/j.appet.2015.05.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
34. Pan A., Malik V.S., Schulze M.B. et al. Plain-water intake and risk of type 2 diabetes in young and middle-aged women. //Am J Clin Nutr., 2012;95(6):1454-1460. doi: 10.3945/ajcn.111.032698. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
35. Perrier E., Vergne S., Klein A. et al. Hydration biomarkers in free-living adults with different levels of habitual fluid consumption. //Br. J. Nutr., 2013;109(9):1678-1687. doi: 10.1017/S0007114512003601. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
36. Perrier E.T., Armstrong L.E. et al. Hydration for health hypothesis: a narrative review of supporting evidence. //Eur. J. Nutr., 2021; 60(3): 1167-1180 Published online 2020 Jul 6. doi: 10.1007/s00394-020-02296-z
37. Pross N., Demazières A., Girard N. et al. Effects of changes in water intake on mood of high and low drinkers. //PLoS ONE. 2014;9:e94754. doi: 10.1371/journal.pone.0094754. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
38. Qian Q. Dietary influence on body fluid acid-base and volume balance: The del-

- eterious "norm" furthers and cloaks subclinical pathophysiology. //Nutrients, 2018;10:778. doi: 10.3390/nu10060778. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. Riphagen I.J., Boertien W.E., Alkhalaf A. et al. Copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin, is associated with cardiovascular and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes (ZODIAC-31) // Diabetes Care, 2013;36:3201–3207. doi: 10.2337/dc12-2165. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
40. Rizza R.A., Mandarino L.J., Gerich J.E. Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. //J. Clin. Endocrinol. Metab., 1982;54(1):131–138. doi: 10.1210/jcem-54-1-131. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
41. Roussel R., Fezeu L., Bouby N. et al. Low water intake and risk for new-onset hyperglycemia. //Diabetes Care, 2011;34:2551–2554. doi: 10.2337/dc11-0652. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
42. Rush E.C. Water: neglected, unappreciated and under researched. //European Journal of Clinical Nutrition, 2013, V. 67, pp. 492–495
43. Sapolsky R.M., Krey L.C., McEwen B.S. The neuroendocrinology of stress and aging: The glucocorticoid cascade hypothesis. //Endocr. Rev., 1986;7:284–301. doi: 10.1210/edrv-7-3-284. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
44. Seal A.D., Suh H., Jansen L.T., Summers L.G., Kavouras S.A. Hydration and health. In: Pounis G (ed) Analysis in nutrition research. //Elsevier, 2018, London, pp. 299–319 [Google Scholar]
45. Simon N. Thornton Angiotensin inhibition and longevity: a question of hydration. //European Journal of Physiology, V. 461, pp. 317–324, 2011, Published: 17 December 2010
46. Stookey J.D., Kavouras S.A., Suh H., Lang F. Underhydration is associated with obesity, chronic diseases, and death within 3 to 6 years in the U.S. population aged 51–70 years. //Nutrients, 2020;12:905. doi: 10.3390/nu12040905. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
47. Tanoue A., Ito S., Honda K., Oshikawa S. et al. The vasopressin V1b receptor critically regulates hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity under both stress and resting conditions. //J. Clin. Invest., 2004;113(2):302–309. doi: 10.1172/jci19656. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
48. Tasevska I., Enhörning S., Christensson A. et al. Increased levels of copeptin, a surrogate marker of arginine vasopressin, are associated with an increased risk of chronic kidney disease in a general population. //Am. J. Nephrol., 2016;44:22–28. doi: 10.1159/000447522. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
49. Thunhorst R.L., Beltz T.G., Johnson A.K. Glucocorticoids increase salt appetite by promoting water and sodium excretion. //Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol., 2007;293:R1444–R1451. doi: 10.1152/ajpregu.00294.2007. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
50. Velho G., Ragot S., El Boustany R. et al. Plasma copeptin, kidney disease, and risk for cardiovascular morbidity and mortality in two cohorts of type 2 diabetes. //Cardiovasc. Diabetol. 2018;17:110. doi: 10.1186/s12933-018-0753-5. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
51. Wannamethee S.G., Welsh P., Papacosta O., Lennon L., Whincup P.H., Sattar N. Copeptin, insulin resistance and risk of incident diabetes in older men. //J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015;100:3332–3339. doi: 10.1210/JC.2015-2362. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
52. Whitton P.D., Rodrigues L.M., Hems D.A. Stimulation by vasopressin, angiotensin and oxytocin of gluconeogenesis in hepatocyte suspensions. //Biochem. J., 1978;176(3):893–898. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

РЕЗЮМЕ

ВОДА И ЗДОРОВЬЕ

*Котанян А.О.¹, Гюлумян Г.Т.²*¹ ЕГМУ, Кафедра гигиены и экологии² «Астхик» Медицинский центр диагностическое отделение

Ключевые слова: вода, общее потребление воды, недостаточное потребление воды, аргинин-вазопрессин, здоровье.

Исследования в области общественного здравоохранения, проводившиеся десятилетиями, включали изучение состояния питания и его связи с укреплением здоровья и профилактикой заболеваний. Вода является компонентом питания. Вода необходима для пищеварения, циркуляции питательных веществ, перемещения веществ через клеточные мембраны, метаболизма и регуляции внутриклеточно-внеклеточной концентрации. Эти процессы оптимизируются жесткой защитой центральной нервной системы. Недавние научные исследования, представленные в этой статье, показывают, что недостаточное ежедневное потребление воды связано с неблагоприятными последствиями для здоровья. Согласно этим исследованиям, низкое суточное потребление

воды для поддержания водно-осмотического баланса активирует гомеостатические механизмы организма с участием AVP (аргинин-вазопрессин) и способствует повышению риска развития хронических заболеваний. В разных странах 25-33% всего взрослого населения потребляют менее 1,5 л воды (общее потребление) в сутки, что значительно меньше адекватного уровня потребления воды. Для обеспечения оптимальной гидратации предлагается, чтобы оптимальное общее потребление воды для здоровых взрослых людей в умеренном климате с физической активностью от легкой до умеренной должно составлять от 2,5 до 3,5 литров в день. Исследования убедительно доказывают необходимость адекватного потребления жидкости в качестве простой и безопасной меры профилактики различных заболеваний.

SUMMARY

WATER AND HEALTH

*Kotanyan A.H.¹, Gyulumyan G.T.²*¹ YSMU, Department of Hygiene and Ecology² "Astghik" Medical Center Diagnostic Department

Keywords: water, total water intake, insufficient water intake, arginine vasopressin, health.

Public health surveys spanning decades have studied the nutritional status and its association with the health promotion and disease prevention. Water is a nutritional component. Water is essential for digestion, circulation of nutrients, movement of substances across cell membranes, metabolism, and regulation of intracellular-extracellular concentration. These processes are optimized by the stringent defense of the central nervous system of body, water and fluid concentration. Recent scientific studies presented in this article show that low volume water intake is associated with adverse health outcomes. According to these studies, low daily water consumption activates the body's

homeostatic mechanisms with the participation of AVP to maintain the water-osmotic balance, contributes to the increased risk of developing chronic diseases. In different countries 25-33% of all adult population intakes less than 1.5 L of water (total intake) per day, which is significantly less than adequate water intake levels. To ensure optimal hydration, it is proposed that the optimal total water intake for healthy adults in temperate climates with mild to moderate physical activity should be from 2.5 to 3.5 liters per day. Studies provide convincing evidence of the need for adequate fluid intake as a safe, simple preventive measure against various diseases.

Հեղինակ	Էջ
Ասոյան Վ.Ա.	42
Ավետիսյան Ն.Մ.	42
Արշակյան Ն.Ի.	3
Գինոսյան Զ.Վ.	37
Գյուլումյան Գ.Տ	87
Չեյնալյան Ա.Յ.	42
Էֆրեմիդու Մ.Լ.	37
Խաչատրյան Թ.Ա.	42
Հակոբյան Ա.Պ.	42
Հովհաննիսյան Ա.Յ.	42
Ղազինյան Ի.Ս.	37
Մամուլյան Ա.Վ.	42
Մինասյան Ա.Մ.	42
Չախոյան Ա.Ա.	68
Սահակյան Ա.Ե.	68
Սանամյան Ա.Վ.	42
Սիմոնյան Ա.Ռ.	42
Քոթանյան Ա.Յ	87
Օսիպյան Մ.Ա.	37
Авакян Т.Г.	64
Адамян Н.В.	64
Азатян В.Ю.	64
Акопян Г.В.	56
Арустамян М.К.	29

Հեղինակ	Էջ
Бекреев В.В.	56
Бессуднова А.Р.	51
Блинова А.В.	51
Гарамян Б.Г.	56
Григорьев С.С.	47,60
Еловикова Т.М.	60
Заблоцкая Н.В.	51
Зайцев Д.В.	47
Исмаилова С.Х.	60
Карамян Н.С.	29
Кощеев А.С.	60
Минасян А.В.	7
Панфилов П.Е.	47
Румянцев В.А.	51
Саблина С.Н.	60
Спивак Н.М.	47
Чхиквадзе Т.В.	56
Avetisyan С.	18
Jndoyan Z.T.	24
Khodaverdyan Н.	18
Matinyan S.V.	13
Petrosyan A.H.	24
Shamyar S.	18
Sisakyan H.S.	18

