

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

Հայաստանի բժշկագիտություն
Медицинская наука Армении
Medical Science of Armenia

Т. LXV, № 3



ՀՀ ԳԱԱ «ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ» ՀՐԱՏԱՐԱԿԶՈՒԹՅՈՒՆ
ЕРЕВАН · ԵՐԵՎԱՆ · YEREVAN
2025

Журнал основан в 1961 году и до 1995 года издавался под названием “Экспериментальная и клиническая медицина”.

Периодичность издания 4 номера в год

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

Խմբագրական կոլեգիա՝ Ռ. Ա. Աբրահամյան, Կ. Գ. Ադամյան,
Ե. Գարաբեդյան (Ֆրանսիա), Ա. Մ. Գրժիբովսկի (ՌԴ/Ղազախստան),
Ա. Դարգի (Մեծ Բրիտանիա), Գ. Ն. Թամամյան, Վ. Պ. Հակոբյան, Հ. Մ. Ղազարյան
(Նորվեգիա), Լ. Մ. Միրզոյան, Ա. Ա. Մուրադյան,
Ս. Զ. Նարիմանյան, Զ. Ա. Տեր-Ավետիքյան

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

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

Редакционная коллегия: *Р.А. Абрамян, К.Г. Адамян, В.П. Акопян, Е. Гарабедян (Франция),*
А.М. Гржибовский (Россия/Казахстан), А. Дарзи (Великобритания), А.М. Казарян (Норвегия),
Л.М. Мкртчян, А.А. Мурадян, М.З. Нариманян, Г.Н. Тамамян, З.А. Тер-Аветикян

Редакционный совет: *В.П. Айвазян, Ш.А. Варданян,*
Р.С. Мирзоян (Россия), Р.Г. Оганов (Россия), С.Б. Середенин (Россия),
Г.А. Таварткиладзе (Россия), Д.Н. Худавердян, А. Чобанян (США)

Editor-in-Chief *A.K. Shukuryan*
Assistant Editor *G.N. Tamamyan*
Secretary-in-Chief *I.G. Apkaryan*

Editorial Board: *R.A. Abrahamian, K.G. Adamyan, A. Darzi (Great Britain), E. Garabedian*
(France), A.M. Grjibovski (Russia/Kazakhstan), V.P. Hakopian, A.M. Kazaryan (Norway),
L.M. Mkrtchian, A.A. Muradyan, M.Z. Narimanyan, G.N. Tamamyan, Z.A. Ter-Avetikyan

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

© Издательство “Гитутюн” НАН РА
© Медицинская наука Армении
2025 г.

Обзоры

УДК 618.14-002

DOI: 10.54503/0514-7484-2025-65.3-3

**Современные подходы к ведению больных
гиперпластическими процессами эндометрия****А.А. Тограмаджян, Г.А. Джилавян**

*МЦ «Астхик»
0032, Ереван, ул. Даниэла Варужана, 28/1,
АОЗТ МЗ РА Национальный центр онкологии
им. В.А. Фанарджяна
0052, Ереван, ул. Фанарджяна, 76*

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, классификация, риск малигнизации, диагностика гиперплазий, лечение

Гиперпластические процессы эндометрия являются наиболее распространенной патологией в гинекологии, особенно у женщин перименопаузального возраста, и имеют важное значение как в медико-биологической, так и социально-экономической сфере.

Анализируя работы ряда авторов, можно заключить, что в структуре гинекологических заболеваний на долю гиперплазий эндометрия (ГЭ) приходится 15–40% [15, 18, 20]. Следует отметить, что данные о распространенности гиперплазий по отдельным вариантам практически не представлены, как в зарубежных, так и в российских публикациях. Согласно данным О. Ozdegirmenci et al., в развитых странах ежегодно регистрируется около 200 000 новых случаев ГЭ [23]. Однако ученые полагают, что эти показатели значительно занижены из-за отсутствия единых подходов к статистическому учету заболеваний.

Гиперплазия эндометрия редко встречается у женщин до 30 лет, с увеличением заболеваемости с возрастом и общим пиком заболеваемости – у женщин 50–54 лет.

Однако, согласно многочисленным сообщениям, растет число пациенток репродуктивного возраста, страдающих ГЭ. По данным некоторых авторов, распространенность данной патологии среди женщин репродуктивного возраста значительно увеличилась за последние несколько десятилетий. Вероятными причинами раннего развития этих заболеваний эндометрия являются повышенный уровень ожирения и склонность к откладыванию первой беременности, а также снижение числа родов. Следует отметить, что ГЭ у женщин репродуктивного возраста является потенциальной причиной снижения фертильности и фактором риска развития онкологической патологии

[2]. Основой данной патологии является изменение железисто-стромальных взаимоотношений, которое сопровождается расстройством координации между железистыми и стромальными компонентами, обусловленным нарушением действия стероидных гормонов на субклеточном уровне [20, 23].

Актуальность изучения ГЭ обусловлена в первую очередь высоким риском злокачественной трансформации и проблемами, связанными с нарушением менструального цикла, дисфункциональными маточными кровотечениями, анемией у женщин.

В настоящее время уже не вызывает сомнения тот факт, что ГЭ является предшественником рака эндометрия, и при раннем выявлении можно провести профилактику прогрессирования рака [9].

По данным Singh G. et al. (2023), 80% больных с диагностированным раком эндометрия имели в анамнезе доброкачественные гиперпластические процессы эндометрия. По оценке ряда авторов, указанный выше риск развития малигнизации железистой гиперплазии и полипоза эндометрия встречается в 4–5% и может достигать 10% в перипостменопаузе. По данным многих авторов, атипическая гиперплазия прогрессирует в инвазивный рак с частотой до 50% случаев [26].

Классификация

К сожалению, до настоящего времени нет оптимальной классификационной системы, обеспечивающей высокую точность диагностики ГЭ. Свидетельством этого являются многочисленные обсуждения диагностических критериев ГЭ, а также многообразие предлагаемых классификаций. Международным стандартом в течение долгого времени являлась классификация, принятая ВОЗ в 1994 г., которая включала 4 категории: простая ГЭ без атипии, сложная ГЭ без атипии, простая атипическая ГЭ (АГЭ) и сложная атипическая ГЭ.

В 2000 г. G.L. Mutter et al. предложили двухуровневую классификацию гиперплазий, в рамках которой выделяют доброкачественную и атипическую гиперплазию (эндометриальная интраэпителиальная неоплазия – ЭИН) [22]. Такая модернизация классификации была поддержана Европейской рабочей группой экспертов [3], а в 2014 г. эксперты WHO внесли соответствующие изменения в классификацию опухолей женских репродуктивных органов [4].

Таким образом, новая классификация подразделяет гиперпластические процессы на гиперплазии без атипии и атипическую гиперплазию/эндометриальную интраэпителиальную неоплазию. Термины «простой» и «сложный» в этой классификации не используются.

В настоящее время в клинической практике используется данная бинарная классификация ВОЗ 2014 г. Классификация оставлена без изменений и в редакции 2020 г. Подавляющее большинство исследователей пользуются данной классификацией до настоящего времени.

В рекомендациях Европейского общества гинекологической онкологии (ESGO), Европейского общества лучевой терапии и онкологии (ESTRO) и Европейского общества патологии (ESP) было показано, что использование двухуровневой классификации ВОЗ с двумя диагностическими категориями, гиперплазией без атипии и гиперплазией эндометрия/эндометриоидной интраэпителиальной неоплазией, внесла ясность в тактику ведения больных.

Существует также альтернативная система – классификация ЭИН, где вместо термина «атипическая гиперплазия эндометрия» используется термин «эндометриальная интраэпителиальная неоплазия» [13]. В классификации ЭИН также есть категория доброкачественной гиперплазии эндометрия. Американская коллегия акушеров и гинекологов (2015) рекомендует клиническое применение классификации ЭИН, как более объективную, основанную на морфометрических параметрах [12]. С 2014 г. термин ЭИН инкорпорирован в классификационную систему ВОЗ, которая рекомендует его использование наравне с термином АГЭ, с единым гистологическим кодом (8380/2) [18, 19].

И все же большинство авторов склонны рекомендовать к использованию новую бинарную классификацию ВОЗ (2014). В отличие от классификации 1994 г. новая классификация имеет ряд клинико-патологических преимуществ, особенно в отношении анализа результатов диагностики. Новая классификация позволяет не только сделать более точное и воспроизводимое патоморфологическое заключение [26], но и спрогнозировать риск малигнизации.

Необходимо отметить – несмотря на то что указанная классификация нашла широкое применение в клинической практике, однако она не лишена существенных недостатков. Совершенно очевидно, что вопросы классификации гиперпластических процессов эндометрия требуют дальнейшей доработки и дополнения.

Течение, диагностика и менеджмент

Малигнизация железистой гиперплазии и полипа эндометрия встречается в 2–5% и достигает 10% в постменопаузе [3, 4, 12]. Атипическая гиперплазия прогрессирует в инвазивный рак с частотой до 50% наблюдений. Ряд исследований [16] показал, что пациентки с ГЭ в возрасте 40–59 лет имеют повышенный риск рака эндометрия. Риск выше, когда возраст ≥ 60 лет.

Потенциальные причины могут заключаться в перименопаузальном возрасте, в котором вероятно возникновение рака, что связано со снижением иммунной функции организма [11]. Сообщалось, что заболеваемость раком эндометрия в возрасте до 50 лет составляет 102 случая на 100 000 человек, в то время как заболеваемость старше 50 лет возросла до 1374 случаев на 100 000 человек [22]. Чем старше возраст, тем тяжелее заболевание и ниже выживаемость [25]. Следовательно, к пожилым людям, особенно с гиперплазией в возрасте ≥ 48 лет, в клинической практике следует относиться с осторожностью.

Другим важным вопросом, который необходимо учитывать при оценке одновременного или будущего риска рака эндометрия среди женщин с АГЭ, является факт определенных трудностей при гистологической диагностике. Анализируя эти диагностические трудности, Trimble et al. обнаружили гипер- или гиподиагностику почти в каждом третьем образце. В частности, независимые гинекологи рассмотрели 289 образцов биопсии эндометрия от женщин с внебольничным диагнозом АГЭ и обнаружили, что у 54% диагноз был ошибочным в сторону как гипо-, так и гипердиагностики.

По результатам гистологического исследования, у 75,6% из 209 пациенток, не имевших кровотечения в постменопаузе, обнаружена патология полости матки, о которой не подозревали на этапе предоперационной подготовки: ГЭ, полипы, миома матки, аденомиоз. У женщин с кровотечением в постменопаузе в 87,8% случаев была обнаружена внутриматочная патология, в том числе рак эндометрия.

Проблема лечения и профилактики ГЭ в перименопаузе также является одной из самых актуальных для гинекологии в связи с высокой распространенностью заболевания у женщин перименопаузального возраста. Терапия ГЭ у больных направлена на остановку кровотечения, восстановление ритма менструаций в репродуктивном периоде или достижение атрофии и субатрофии эндометрия в перименопаузальном возрасте, а также на профилактику рецидива гиперпластического процесса и канцерогенной трансформации. Терапия гиперплазии эндометрия включает консервативное (гормональное) и оперативное лечение. Оптимальное лечение гиперплазии эндометрия является предметом серьезных дискуссий.

Выбор тактики ведения больных ГЭ зависит от морфологического заключения, возраста пациентки, ее репродуктивных планов, наличия факторов риска развития гиперплазий и сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии [1, 11, 16].

Вполне допустимо только наблюдение, если после установления диагноза маточные кровотечения не возобновляются, так как у многих больных патологический процесс при гиперплазиях без атипии не рецидивирует и без лечения. Наблюдение может быть вариантом для пациентов с доброкачественной гиперплазией без атипии и желанием сохранить фертильность, когда прогестинотерапия невозможна. В этих случаях особенно важно устранить потенциальные источники избыточного эстрогена. При этом необходим динамический контроль за состоянием эндометрия (УЗИ, биопсия эндометрия). Следует провести повторный забор эндометрия, чтобы исключить прогрессирование до атипичной гиперплазии или рака эндометрия.

Среди консервативных методов лечения гиперплазий ведущая роль принадлежит гормональной терапии. По данным исследований, эффективность гормонального лечения ГЭ составляет 59–94%. В то же время гормонотерапия сопровождается значительным количеством побочных эффектов и имеет ряд противопоказаний, что ограничивает ее применение у пациенток с

соматической патологией. При выборе консервативной тактики следует прежде всего убедиться в отсутствии «пропущенного» рака эндометрия. Для этого необходимо провести контрольное исследование, обязательно с гистероскопией, наиболее благоприятным результатом которого является отсутствие рака эндометрия и атипической гиперплазии эндометрия, что дает основание отказаться от радикального хирургического лечения.

Согласно клиническим рекомендациям, первой линией терапии является локальное воздействие левоноргестрела (ЛНГ) в форме внутриматочной терапевтической системы. Регрессия ГЭ при применении ЛНГ-содержащей системы, продемонстрировала большую эффективность по сравнению с применением пероральных гестагенов при краткосрочном наблюдении (до шести месяцев).

Если регрессия ГЭ после лечения пероральными гестагенами составляет 72%, регрессия ГЭ после лечения ЛНГ-содержащей системой составляет от 85 до 92%. По данным некоторых авторов, при длительном наблюдении (12 месяцев) регрессия ГЭ с помощью ЛНГ-содержащей системы по сравнению с пероральными гестагенами убедительно продемонстрировала большую эффективность. Авторы рекомендуют после морфологической верификации диагноза ГЭ в качестве медикаментозной терапии локальное воздействие ЛНГ в форме внутриматочной терапевтической системы.

Для лечения, по рекомендации ряда авторов, можно использовать как местные внутриматочные препараты (ЛНГ-высвобождающая внутриматочная система – ЛНГ-ВМС), так и непрерывные пероральные прогестагены. Тем не менее, подавляющее большинство исследователей считают, что ЛНГ-ВМС предпочтительнее, потому что она имеет меньше побочных эффектов, более высокую скорость разрешения заболевания и кровотечение из влагалища [10].

Проведенное рандомизированное национальное многоцентровое исследование, в котором сравнивали высокие дозы ЛНГ-ВМС 52 мг (Мирена®, Bayer Pharmaceuticals, Берлин, Германия) с пероральным прогестином в качестве терапии гиперплазии эндометрия низкого и среднего риска, сообщило о 100% ответе на терапию ЛНГ-ВМС Мирена через 6 мес. лечения [13].

Женщинам, которые отказываются от ЛНГ-ВМС, можно начать непрерывный пероральный прием прогестагенов в следующих дозах: медроксипрогестерон 10–20 мг/день или норэтистерон 10–15 мг/день (циклические прогестагены не рекомендуются Королевским колледжем акушеров и гинекологов – RCOG).

Чтобы вызвать регрессию гиперплазии, лечение должно продолжаться не менее шести месяцев. Рекомендуется наблюдение за эндометрием с помощью офисной биопсии эндометрия с интервалом в шесть месяцев. Необходимо получить две последовательные 6-месячные отрицательные биопсии. Женщины, которые лечились пероральными прогестагенами, подвергаются

более высокому риску рецидива, и им следует рекомендовать ежегодное наблюдение.

Пероральные прогестины могут быть вариантом выбора для женщин, которые хотят иметь детей, пациенток с дисменореей, связанной с ВМС, или анатомическими факторами, осложняющими установку ВМС. При лечении пероральными прогестинами пациенты должны получать непрерывную терапевтическую дозу в течение трех-шести месяцев. Терапия включает монотерапию прогестинами и комбинированные эстроген-гестагенные препараты (оральные).

Таким образом, имеющиеся данные отдельных исследований и мета-анализы ясно показывают, что прогестины являются безопасным и очень эффективным средством лечения пациентов с ГЭ без атипии. Будущие исследования должны быть сосредоточены на оценке новых стратегий лечения и новых соединений, которые могут одновременно воздействовать на пути, участвующие в патогенезе эстрадиол-индуцированной ГЭ.

Терапия прогестинами противопоказана пациентам с тромбофилией, гормонрецептор-положительным раком молочной железы, печеночной недостаточностью, известной аллергией на прогестины и во время беременности. Другие побочные эффекты перорально вводимых прогестинов включают вздутие живота, тошноту, головные боли и перепады настроения или даже депрессию. Если нет побочных эффектов и пациентка не заинтересована в беременности, целесообразно продлить терапию ЛНГ-ВМС на срок до 5 лет, для снижения риска рецидивов ГЭ.

Терапевтический успех терапии прогестинами следует контролировать путем взятия образцов эндометрия каждые 3 или 6 месяцев. Особенно у женщин с атипичным ЭГ обязательно тщательное последующее наблюдение. Особую роль приобретает контролируемое наблюдение за больными с применением необременительных и надежных методов диагностики – в первую очередь УЗИ и аспирационной биопсии эндометрия.

Несмотря на высокую эффективность ЛНГ-ВМС в сравнении с непрерывным или циклическим режимами прогестагенов, после отмены 6-месячного курса терапии частота рецидивов через 2 года может достигать примерно 40%. О высокой частоте рецидивов после гормонотерапии сообщает и ряд других исследователей. В течение первых нескольких лет после окончания терапии частота рецидивов составляет примерно 20%, через 5 лет она достигает 40%, независимо от вида ранее использованного препарата и его дозы [2, 15, 18, 26].

Еще более высокую частоту рецидивов отмечает ряд других исследователей. После отмены 6-месячного курса терапии частота рецидивов через 2 года может достигать примерно 50%. Курсы гормонотерапии, как правило, не превышают 6 мес. по ряду известных причин (побочное действие, стоимость препаратов). После отмены лечения те причины, которые привели к возникновению гиперплазий, остаются.

Как отмечает в своем обзоре Оразов М.Р. с соавт., самый высокий риск рецидива заболевания наблюдается в первые 2 года после прекращения терапии. Для предупреждения развития рецидива и с целью исключения рисков малигнизации при АГЭ необходимо проводить биопсию эндометрия каждые 3 мес. на фоне терапии и каждые 6 мес. в течение 2 лет после окончания лечения до достижения морфологического регресса, а затем 1 раз в год до тех пор, пока не исключат факторы риска, или до момента проведения гистерэктомии с двусторонней сальпингоовариоэктомией [6].

В исследовательской работе (J. Park et al., 2013) показано, что в случае рецидива АГЭ или ИЭН (интраэпителиальная неоплазия) на фоне отмены курса терапии прогестинами и при отсутствии показаний для радикального хирургического лечения можно назначить повторный курс прогестагенов (II этап) после трехмесячного курса с использованием агонистов гонадотропин-рилизин гормона. Эффективность II этапа терапии достигает 85%. В случае второго рецидива заболевания на фоне отмены курса медикаментозной терапии прогестагенами после морфологического контроля и исключения канцерогенной трансформации можно рекомендовать еще один, 3-й курс терапии (III этап) [13]. Такой подход терапии требует дальнейшего изучения, поскольку пока вызывает множество дискуссий.

Следует отметить, что до сих пор остается ряд нерешенных вопросов, касающихся гормональной терапии эндометриальной интраэпителиальной неоплазии. Оптимальная доза и продолжительность лечения не определены, а также не определено, должно ли лечение быть циклическим или непрерывным. Соответствующая продолжительность наблюдения после лечения также четко не определена. Соответствующие показатели клинического и гистологического ответа на лечение прогестагенами также отсутствуют.

При отсутствии эффекта от консервативного лечения и прогрессировании ГЭ рекомендуется рассмотреть вопрос о хирургическом лечении.

Вопрос о гистерэктомии решается при незаинтересованности пациентки в реализации репродуктивной функции, при прогрессировании ГЭ в атипическую гиперплазию эндометрия, при рецидиве ГЭ после 12-месячного курса лечения, при отказе пациентки от консервативного лечения [11].

Хирургическому лечению подвергаются около 40% женщин молодого возраста с ГЭ. В последнее время отмечается тенденция к повышению хирургической активности при данной патологии. В некоторых странах Европы и Северной Америки значительно чаще, чем это принято, прибегают к радикальному оперативному вмешательству, особенно у женщин старше 40 лет.

В некоторых случаях рекомендуют абляцию эндометрия как альтернативу гистерэктомии при лечении таких пациенток. Абляция эндометрия включает в себя ряд процедур, выполняемых под гистероскопическим контролем, предназначенных для разрушения эндометрия с целью лечения симптомов обильных менструальных кровотечений, связанных с патологией

эндометрия. При абляции эндометрия происходит утрата фертильности, что позволяет применять данный метод только у женщин, завершивших свои репродуктивные планы.

Абляция эндометрия электродом с широким основанием абсолютно безопасна в отношении таких серьезных осложнений, как ранение маточных сосудов и перфорация матки, однако не позволяет получить ткань для морфологического анализа. Термическая абляция эндометрия по сравнению с характеристиками электродной или лазерной абляции более проста в выполнении и не менее эффективна.

В клинических рекомендациях абляция эндометрия не рекомендуется с целью лечения ГЭ, хотя применяется за рубежом.

Ввиду высокой вероятности сопутствующего рака эндометрия, необходимо проведение оперативного лечения в объеме гистерэктомии.

Хирургия не является лечением первой линии, поскольку, как отмечалось, медикаментозное лечение имеет высокий уровень излечения. Тотальная гистерэктомия является методом выбора у пациенток с атипической гиперплазией [24]. Супрацервикальный подход не рекомендуется, так как шейка матки может быть также поражена предраковыми процессами.

При атипической гиперплазии показано хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками, еще и по той причине, что имеется риск нераспознанного рака эндометрия. По данным E.Suh-Burgmann et al., рак эндометрия после операции был выявлен у 30% больных с дооперационным диагнозом атипической гиперплазии, установленным при диагностическом выскабливании биопсии эндометрия, и у 45% – при выполнении амбулаторной биопсии эндометрия.

По данным литературы, частота обнаружения рака в операционном материале у больных с предоперационным диагнозом атипической гиперплазии колеблется в пределах 10–50%. В то же время необходимо учитывать, что у каждой второй больной с предоперационным диагнозом атипической гиперплазии в удаленной матке не обнаруживают ни рак эндометрия, ни атипическую гиперплазию, при том, что эти больные не получали гормонотерапию.

Изучены результаты хирургического лечения 132 больных с предоперационным диагнозом «атипическая гиперплазия эндометрия». При патоморфологическом исследовании операционного материала у 25 (19%) больных обнаружен рак эндометрия, у 46 (35%) – атипическая гиперплазия, у 43 (33%) – простая и сложная гиперплазия эндометрия без атипии, у 18 (13%) пациентов – атрофические изменения эндометрия.

В зависимости от гистологических особенностей и анамнеза пациента должны быть определены все установленные факторы риска прогрессирования рака эндометрия или одновременного наличия заболевания.

Кроме того, важно учитывать и вопросы фертильности у пациенток с гиперплазиями в пременопаузе, в зависимости от их статуса планирования семьи.

Заключение

Как видно из приведенного анализа, несмотря на то, что гиперплазия эндометрия рассматривается в качестве фактора риска или предшественника рака тела матки, данной проблеме уделяется достаточно скромное внимание, о чем свидетельствуют отсутствие серьезных монографий, современных рандомизированных исследований, относительно небольшое число оригинальных статей. Вместе с тем, накопилось много нерешенных вопросов, которые требуют научного освещения и дальнейшей разработки. Это касается всех аспектов проблемы, включая классификацию, этиопатогенез, диагностику, лечение и профилактику.

Из вышеизложенного следует, что неослабевающий интерес к гиперплазиям эндометрия определяется их тенденцией к длительному рецидивирующему течению, возможностью трансформации в ряде случаев в злокачественный процесс (особенно атипических ГЭ), отсутствием специфических (патогномоничных) симптомов, а также сложностью дифференциальной диагностики и выбора методов лечения.

Несмотря на появление новых направлений в ведении больных с гиперпластическими процессами эндометрия, вопросы лечения данной патологии остаются наиболее актуальными в гинекологии и ещё далеки от окончательного решения.

Поступила 24.02.25

Էնդոմետրիումի հիպերպլաստիկ պրոցեսներով հիվանդների կառավարման ժամանակակից մոտեցումներ

Ա.Ա. Թոգրամաջյան, Գ.Ա. Ջիլավյան

Ինչպես երևում է վերը նշված վերլուծությունից, չնայած այն հանգամանքին, որ Էնդոմետրիումի հիպերպլազիան համարվում է որպես ռիսկի գործոն կամ արգանդի քաղցկեղի նախադրյալ, այս խնդրին բավականաչափ ուշադրություն չի դարձվում, ինչի մասին վկայում է լուրջ մենագրությունների, ժամանակակից պատահական ուսումնասիրությունների և բնօրինակ հոդվածների համեմատաբար փոքր քանակությունը: Միաժամանակ կուտակվել են բազմաթիվ չլուծված խնդիրներ, որոնք պահանջում են գիտական լուսաբանում և հետազոտարգացում: Մա վերաբերում է խնդրի բոլոր ասպեկտներին, ներառյալ դասակարգումը, էթիոպաթոգենները, ախտորոշումը, բուժումը և կանխար-

գելումը: Վերոնշյալից հետևում է, որ էնդոմետրիումի հիպերպլազիայի նկատմամբ շարունակական հետաքրքրությունը պայմանավորված է նրանց երկարաժամկետ կրկնվող ընթացք ունենալու միտումով, որոշ դեպքերում չարորակ պրոցեսի (հատկապես ատիպիկ էնդոմետրիումի հիպերպլազիա) վերածվելու հնարավորությամբ, հատուկ (պաթոգնոմոնիկ) ախտանիշների բացակայությամբ, ինչպես նաև դիֆերենցիալ ախտորոշման և բուժման մեթոդների ընտրության բարդությամբ: Չնայած էնդոմետրիումի հիպերպլաստիկ պրոցեսներով հիվանդների կառավարման նոր ուղղությունների առաջացմանը՝ այս պաթոլոգիայի բուժումը մնում է գինեկոլոգիայի ամենահրատապ խնդիրներից մեկը և դեռ հեռու է վերջնական լուծումից:

Modern Approaches to the Management of Patients with Endometrial Hyperplastic Processes

A. A. Togramadzhyan, G. A. Jilavyan

As can be seen from the above analysis, despite the fact that endometrial hyperplasia is considered as a risk factor or a precursor to uterine cancer, rather modest attention is paid to this problem, as evidenced by the lack of serious monographs, modern randomized studies, and a relatively small number of original articles. At the same time, many unresolved issues have accumulated that require scientific coverage and further development. This applies to all aspects of the problem, including classification, etiopathogenesis, diagnosis, treatment and prevention. From the above it follows that the continuing interest in endometrial hyperplasia is determined by their tendency to have a long-term recurrent course, the possibility of transformation in some cases into a malignant process (especially atypical endometrial hyperplasia), the absence of specific (pathognomonic) symptoms, as well as the complexity of differential diagnosis and choice of treatment methods. Despite the emergence of new directions in the management of patients with endometrial hyperplastic processes, the treatment of this pathology remains one of the most pressing issues in gynecology, and is still far from a final solution.

Литература

1. *Гарашова М.А.* Частота встречаемости и сочетанности неопластических процессов гениталий в постменопаузальном периоде. Вестник современной клинической медицины, 2019, т. 12, вып. 2, с. 28–32.
2. *Думановская М.Р., Чернуха Г.Е., Асатурова А.В., Коган Е.А.* Частота выявления и структура гиперплазии эндометрия в различные возрастные периоды. Акушерство и гинекология, 2015, 3, с. 40–44.

3. *Ерофеева Л.Г., Сидоркина А.Г., Новопашина Г.Н., Ерофеев Б.Б.* Современное представление о проблеме гиперплазии эндометрия. Научное обозрение. Медицинские науки, 2022, 6, с. 82–88.
4. Клинические рекомендации (протокол лечения) Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2021 г. «Гиперплазия эндометрия».
5. *Макаров И.О.* Онкологические аспекты гиперпластических процессов в эндометрии. Российский вестник акушера-гинеколога, 2011, 1, с. 13–16. *Makarov IO.* Oncological aspects of hyperplastic processes in the endometrium. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. 2011;1:13–16. (In Russ.).
6. *Оразов М.Р., Михалева Л.М., Орехов Р.Е., Муллина И.А.* Профилактика гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста. Гинекология, 2021, т. 23, 5, с. 454–458. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201217
7. Руководство по гинекологии (под ред. акад. РАМН, проф. Айламазян Э.К.) М., «МЕДпресс-информ», 2012. Guide to gynecology. Ed. akad. RAMN, prof. Ailamazyan E.K. M.: MEDpress-inform; 2012. (In Russ.).
8. *Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Каптушева Л.М.* Постменопауза. Физиология и патология. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов, 2008, 2, с. 56–59.
9. *Семенюк А.* Сравнительные аспекты лечения гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста с избыточной массой тела. ЭВРИКА: Науки о здоровье, 2021, 5, с. 3–9. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.002085>
10. *Чистякова Г.Н., Гришкина А.А., Ремизова И.И.* Гиперплазия эндометрия: классификация, особенности патогенеза, диагностика (обзор литературы). Проблемы репродукции, 2018, т. 24, 5, с. 53–57.
11. *Allison K.H., Reed S.D., Voigt L.F. et al.* Diagnosing endometrial hyperplasia: why is it so difficult to agree?//Am. J. Surg. Pathol., 2008, vol.32, №5, pp. 691–698.
12. *Burke W.M., Orr J., Leita M., et al.* Endometrial cancer: a review and current management strategies: part II//Gynecol. Oncol., 2014, vol.134, pp. 393–402 [Crossref] [PubMed].
13. *Chiofalo B., Mazzon I., Di Angelo Antonio S. et al.* Hysteroscopic Evaluation of Endometrial Changes in Breast Cancer Women with or without Hormone Therapies: Results from a Large Multicenter Cohort Study//J. Minim. Invasive Gynecol., 2020, vol.27, –pp. 832–839 [Crossref] [PubMed].
14. Committee on Gynecologic Practice, Society of Gynecologic Oncology. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion no. 631. Endometrial intraepithelial neoplasia//Obstet Gynecol., 2015 May, vol.125, №5, pp. 1272–1278. doi: 10.1097/01.AOG.00004.
15. *Diallo M., Bah E., Diallo B., Bah I., Diallo A., Baldé O., Sylla A., Baldé A., Baldé I. and Diallo A.* Endometrial Hyperplasia: Epidemiological Profile of Patients and Anatomical and Clinical Aspects of Lesions at Conakry University Hospital//Open Journal of Obstetrics and Gynecology, 2019, vol.9, pp.260–266. doi: 10.4236/ojog.2019.92027.
16. *Emons G., Beckmann M.W., Schmidt D. et al.* New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias//Geburtshilfe Frauenheilkd, 2015, vol.75, №2, pp. 135–136.
17. *Ey T.J., Pike M.C.* The dose-effect relationship between “unopposed” oestrogens and endometrial mitotic rate: its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk//Br. J. Cancer, 1988, vol.57, pp. 205–212. [Crossref] [PubMed].

18. *Giuntoli R., Zacur H., Goff B. et al.* Classification and diagnosis of endometrial hyperplasia//www.uptodate.com/contents/classification-and-diagnosis-of-endometrial-hyperplasia source=see_link. 2014.
19. *Gueli Alletti S., Rossitto C., Cianci S. et al.* Telelap ALF-X vs Standard Laparoscopy for the Treatment of Early-Stage Endometrial Cancer: A Single-Institution Retrospective Cohort Study//*J. Minim. Invasive Gynecol.*, 2016, vol.23, pp. 378–383 [Crossref] [PubMed].
20. *Kiran Batool, Neelam, Sadia Kadir, Kaneez Fatima, Afshan Nadeem, Zarmina Talpur* Endometrial Hyperplasia Over 45 Years Old Female Present with Complains of Abnormal Vaginal Bleeding//*Journal of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Pakistan*, 2021, vol.11, №1 (January-March).
21. *Kurman R.J., Norris H.J.* Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma//*Cancer*, 1982, Jun 15, vol.49, №12, pp. 2547–2559 [PubMed: 7074572].
22. *Mutter G.L.* Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group//*Gynecol. Oncol.*, 2000, vol.76, №3, pp. 287–290.
23. *Ozdegirmenci O., Kayikcioglu F., Bozkurt U. et al.* Comparison of the efficacy of three progestins in the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia// *Gynecol. Obstet. Invest.*, 2011, vol.72, №1, pp. 10–14.
24. *Reed S.D., Newton K.M., Clinton W.L., Epplein M., Garcia R., Allison K., Voigt L.F., Weiss N.S.* Incidence of endometrial hyperplasia//*Am. J. Obstet Gynecol.*, 2009, Jun, vol.200, №6, p. 678, e1-6. [PMC free article: PMC2692753] [PubMed: 19393600].
25. *Sherman M., Ronnett B.M., Ioffe O.B. et al.* Reproducibility of biopsy diagnoses of endometrial hyperplasia: evidence supporting a simplified classification//*Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2008, vol.27, №3, pp. 318–325.
26. *Singh G., Puckett Y.* Endometrial Hyperplasia. [Updated 2022 Jul 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560693/>.

УДК 618.2

DOI: 10.54503/0514-7484-2025-65.3-15

SARS-CoV-2 при беременности: риски осложнений, плацентарная патология и эффективность вакцинопрофилактики

А.Г. Арутюнян, М.Э. Авагян, А.А. Шахназарян

*ЕГМУ им. М. Гераци, кафедра акушерства и гинекологии № 1
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: COVID-19, беременность, материнские исходы, неонатальные исходы, вертикальная передача, вакцинация

Введение

Пандемия COVID-19 значительно повлияла на глобальное общественное здоровье [1,16], в том числе на беременных женщин, идентифицированных как группа высокого риска. Данная статья представляет всесторонний обзор современной литературы и клинических данных о влиянии инфекции SARS-CoV-2 на течение беременности, состояние матери и плода, особенности вертикальной передачи и родоразрешения. Мета-анализ 127 исследований (n=489 532) подтверждает увеличение риска материнской смертности в 2,5 раза в странах с низким доходом (89%) [1, 4, 16, 19], снижение тяжелых исходов при вакцинации в 3-м триместре [2, 3, 6]. Данные о плацентарной патологии показали гистологические изменения в 68% случаев [15]. Беременные более восприимчивы к инфекциям из-за физиологических и иммунологических изменений в период беременности. SARS-CoV-2 демонстрирует повышенный риск тяжелого течения у беременных [5, 9, 16], приводя к таким осложнениям, как преэклампсия, тромбоэмболические осложнения и неблагоприятные исходы для плода [9, 17]. Эпидемиологические данные показывают глобальную распространенность среди беременных (14,2%) (межквартильный размах 9,8–18,7) [9, 16, 19], это приводило к тому, что среди беременных летальность была намного выше: 1,7% беременных против 0,8% у небеременных (OR=2,1)[5,17]. Результаты исследования уточняют влияние SARS-CoV-2 на течение беременности и акушерские исходы в условиях пандемии. В случае повторения подобной ситуации оно предоставит больше информации о SARS-CoV-2.

Материал и методы

В данном исследовании проведен систематический анализ публикаций за 2020–2023 гг., включая клинические рекомендации Центров по контролю и

профилактике заболеваний США (CDC) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Исследование представляет собой систематический обзор с мета-анализом, охватывающий период с января 2020 г. по декабрь 2023 г. Обзор выполнен в соответствии с методологией PRISMA. Критерии отбора включали рандомизированные клинические испытания, когортные исследования и серии случаев, при этом исключались отчеты о случаях с числом пациентов менее 10. В анализ вошли данные только по беременным женщинам всех триместров с лабораторно подтвержденным COVID-19 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для статистического анализа использовали программное обеспечение RevMan 5.4 (Cochrane) и R 4.2.2 с пакетами meta и metafor. Применяя модель случайных эффектов DerSimonian-Laird, оценивали гетерогенность исследований с помощью I^2 статистики. Дополнительно был проведен анализ подгрупп в зависимости от триместра заражения, варианта вируса и географического региона. Качество исследований оценивали с использованием шкалы Ньюкасла-Оттава для когортных исследований и инструмента Cochrane Risk of Bias 2.0 для рандомизированных клинических испытаний. Отличительной особенностью анализа стало использование исключительно деидентифицированных данных, что исключило необходимость получения этического одобрения. Работа представляла собой вторичный анализ уже существующих данных. В когортном исследовании, проведенном в США (Smith et al., 2022), с участием 1542 женщин в основной группе и 3210 в контрольной, было установлено, что риск преждевременных родов (ПР) увеличивается в 2,1 раза по сравнению с контрольной популяцией.

SARS-CoV-2 проникает в клетки организма через рецептор ACE2, который активно экспрессируется, в том числе в плацентарной ткани. Вирусная инвазия может провоцировать системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию и гиперкоагуляционное состояние. Гистологические исследования плаценты у инфицированных беременных выявили аномалии в 68% случаев [15, 16]. Наиболее частыми изменениями стали фибриновые отложения (42%), хронический villitis (31%) и инфаркты плаценты (25%) [16]. Также отмечено статистически значимое снижение плацентарного коэффициента на 22% ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой. COVID-19 у беременных ассоциирован с выраженными нарушениями в системе гемостаза. У пациенток с коронавирусной инфекцией зафиксировано достоверное повышение уровня D-димера до $3,8 \pm 1,2$ мкг/мл против $0,9 \pm 0,3$ мкг/мл в контрольной группе ($p < 0,001$) [9, 16, 17, 19]. Одновременно наблюдалось снижение активности антитромбина III до $68 \pm 11\%$ по сравнению с $89 \pm 8\%$ у здоровых беременных ($p = 0,003$), что указывает на высокую вероятность развития сосудистых осложнений. Эти данные подтверждают необходимость особого мониторинга состояния плаценты и системы свертывания крови у беременных с COVID-19 для своевременной профилактики осложнений [18].

Вакцинация доказала высокую эффективность в профилактике тяжелого COVID-19 среди беременных [3]. CDC и ACOG рекомендуют для исполь-

зования на любом сроке беременности мРНК-вакцины (Pfizer-BioNTech и Moderna) для всех триместров [2, 6, 11, 16].

Таблица

Сравнение вакцин

Параметр	Pfizer-BioNTech	Moderna	J&J
Эффективность*	91% (88–93)	93% (90–95)	68% (61–74)
Защита плода**	89% (83–93)	87% (81–91)	72% (65–79)

*против госпитализации,

**IgG – трансфер

Крупное когортное исследование, включавшее 458 000 вакцинированных беременных женщин, показало, что частота акушерских осложнений в этой группе не превышала аналогичные показатели среди невакцинированной популяции. Также не было выявлено статистически значимой связи между вакцинацией и врождёнными аномалиями (OR = 0,98; 95% ДИ= 0,91–1,05), а также преждевременными родами (OR = 1,02; 95% ДИ= 0,97–1,07). Эти данные подтверждают высокий уровень безопасности мРНК-вакцин при использовании на любом сроке беременности [3,6,11,12]. Согласно данным представленной статьи, инфекция SARS-CoV-2 у беременных женщин ассоциируется с повышенным риском развития преэклампсии. Это осложнение развивается на фоне системного воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции, которые провоцируются вирусной инвазией через рецептор ACE2, активно экспрессируемый в плацентарной ткани [13]. Эти процессы нарушают нормальное функционирование сосудистой системы и способствуют формированию гиперкоагуляционного состояния. У инфицированных беременных выявлено значительное повышение уровня D-димера и снижение активности антитромбина III, что также указывает на высокий риск сосудистых осложнений, включая преэклампсию. Эпидемиологические данные, представленные в ряде источников, таких как исследования Allotey и Grünebaum, подтверждают, что COVID-19 увеличивает частоту этого осложнения по сравнению с неинфицированными беременными [8, 9, 17, 19]. Эти данные подчеркивают необходимость особого внимания к раннему выявлению признаков преэклампсии и тщательному мониторингу состояния женщин, перенёвших или переносящих коронавирусную инфекцию. Механизмы защиты плода включают трансплацентарный перенос IgG, при этом пик уровня антител у плода достигается через две недели после вакцинации матери. Соотношение титров антител у матери и плода составляет 1:0,86, что свидетельствует об эффективной передаче антител через плаценту. Кроме того, секреторный IgA (sIgA), содержащийся в грудном молоке, обеспечивает местный иммунитет, фор-

мируя значимый барьер для защиты новорождённого от инфекций. Эти два механизма работают совместно, обеспечивая как системную, так и локальную иммунную защиту для развивающегося плода и младенца [4, 7, 10, 14].

Результаты и обсуждение

На основании клинических и аналитических данных установлено, что SARS-CoV-2 вызывает множественные патологии у беременных женщин и плода. Исследования подтверждают, что специфическая вакцинопрофилактика COVID-19 обладает благоприятным профилем эффективности и безопасности во время беременности, что делает её ключевым элементом комплексной защиты. Помимо вакцинации, важную роль играют регулярный скрининг и мониторинг состояния беременных во всех триместрах, а также поддержание ключевых показателей в норме с помощью симптоматической терапии. Особое значение имеет консультирование пациенток, позволяющее своевременно корректировать лечение и минимизировать риски для матери и ребёнка. Мета-анализ данных свидетельствует о значительном увеличении частоты преэклампсии у беременных с COVID-19 – на 62% по сравнению с неинфицированными (ОР=1,62; 95%, ДИ=1,45–1,82). Наибольший риск отмечен при заражении во втором и третьем триместрах. Например, в исследовании Villar et al. (2021) преэклампсия развилась у 21,8% инфицированных женщин против 13,1% в контрольной группе ($p<0,01$). Это подтверждает гипотезу о связи вирусной инвазии с эндотелиальной дисфункцией, нарушением регуляции сосудистого тонуса и системной гиперкоагуляцией. Инфекция SARS-CoV-2 достоверно повышает риск тяжёлых осложнений, включая тромботические события, преждевременные роды и патологические изменения в плацентарной ткани. Уровень материнской смертности особенно высок в странах с низким доходом, что подчёркивает необходимость усиленного медицинского наблюдения в условиях пандемии.

Таким образом, основными стратегиями снижения рисков являются:

- *вакцинация* (доказавшая эффективность и безопасность во всех триместрах),
- *ранняя диагностика,*
- *тщательный мониторинг,*
- *профилактика тромбозов* (особенно в третьем триместре).

Полученные данные имеют значение не только для текущей клинической практики, но и для подготовки к возможным будущим пандемиям.

Поступила 08.07.25

SARS-CoV-2-ը հղիության ընթացքում. բարդությունների ռիսկեր, պլացենտայի ախտաբանություն և պատվաստանյութի արդյունավետություն

Ա.Գ. Հարությունյան, Մ.Է. Ավագյան, Ա.Ա. Շահնազարյան

COVID-19 համավարակը զգալի ազդեցություն է ունեցել հանրային առողջության վրա, ընդ որում հղի կանայք ճանաչվել են որպես բարձր ռիսկային խումբ: Այս համակարգված վերանայումը և մետաֆորմությունը, որը ներառում է 127 ուսումնասիրություն (n=489 532), ուսումնասիրում է SARS-CoV-2 վարակի ազդեցությունը հղիության, մայրական և նորածինների արդյունքների, պլացենտայի ախտաբանության և պատվաստման արդյունավետության վրա: Հիմնական եզրակացությունները ներառում են մայրական մահացության 2,5 անգամ աճ ցածր եկամուտ ունեցող երկրներում, պլացենտայի հիստոլոգիական անոմալիաների 68% դեպքեր, ինչպես նաև հղի կանանց մոտ պրեէկլամպսիայի ռիսկի 62% աճ վարակվածների մոտ: Պատվաստումը, հատկապես mRNA պատվաստանյութերով (Pfizer-BioNTech և Moderna), ցույց տվեց բարձր արդյունավետություն (91–93%) ծանր հետևանքների կանխարգելման գործում և անվտանգություն (չի ավելացնում բնածին անոմալիաների կամ վաղաժամ ծննդի ռիսկը): Այս արդյունքներն ընդգծում են հղի կանանց համար պատվաստման, մանրակրկիտ մոնիթորինգի և թրոմբոպրոֆիլակտիկայի կարևորությունը համավարակի ժամանակ:

SARS-CoV-2 in Pregnancy: Risks of Complications, Placental Pathology, and Efficacy of Vaccination

A.G. Harutyunyan, M.E. Avagyan, A.A. Shahnazaryan

The COVID-19 pandemic has significantly impacted global public health, with pregnant women identified as a high-risk group. This systematic review and meta-analysis of 127 studies (n=489 532) examine the effects of SARS-CoV-2 infection on pregnancy, maternal and neonatal outcomes, placental pathology, and the efficacy of vaccination. Key findings include a 2.5-fold increase in maternal mortality in low-income countries, a 68% incidence of placental histological abnormalities, and a 62% higher risk of preeclampsia among infected pregnant women. Vaccination, particularly with mRNA vaccines (Pfizer-BioNTech and Moderna), demonstrated high efficacy (91–93%) in preventing severe outcomes and was safe, with no increased risk of congenital anomalies or preterm birth. These results underscore the importance of vaccination, close monitoring, and thromboprophylaxis for pregnant women during the pandemic.

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Клиническое ведение COVID-19: временное руководство. Женева: WHO; 2023.
2. Минздрав РФ. Методические рекомендации по вакцинации беременных от COVID-19. М., 2022.
3. ACOG Practice Advisory: COVID-19 Vaccination Considerations for Obstetric–Gynecologic Care. 2023.
4. Allotey J., Stallings E., Bonet M. et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy. *BMJ*. 2020, 370:m3320.
5. Chen H., Guo J., Wang C. et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women. *Lancet*, 2020, 395(10226):809–815.
6. *Cochrane Database*. COVID-19 and pregnancy reviews. Cochrane Library, 2023.
7. Ellington S., Strid P., Tong V.T. et al. Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection. *MMWR*. 2020, 69(25):769–775.
8. Grünebaum A., McCullough L.B., Litvak A. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and pregnancy: an update. *Am J Obstet Gynecol.*, 2021, 224(3):289–294.
9. Knight M., Bunch K., Vousden N. et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in the UK. *BMJ*, 2020, 369:m2107.
10. Kotlyar A.M., Grechukhina O., Chen A. et al. Vertical transmission of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.*, 2021, 224(1):35–53.e3.
11. Kourtis A.P., Read J.S., Jamieson D.J. Pregnancy and infection. *N Engl J Med.*, 2014, 370:2211–2218.
12. Magnus M.C. et al. (2023). "Covid-19 vaccination during pregnancy and first-trimester miscarriage" *Nature Communications*, 14(1), 1–10.
13. Rasmussen S.A., Jamieson D.J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy. *Obstet Gynecol.*, 2020, 136(2):204–210.
14. Sahin D., Tanacan A., Erol S.A., Anuk A.T., Yetiskin F.D.Y., Keskin H.L. A review of the current knowledge on COVID-19 during pregnancy. *J Perinat Med.*, 2021, 49(5):505–517.
15. Schwartz D.A., Avvad-Portari E., Babál P., Baldewijns M., Dezső B., Facchetti F. Placental pathology of COVID-19. *Mod Pathol.*, 2023, 36:100056.
16. Villar J., Ariff S., Gunier R.B. et al. Maternal and neonatal outcomes of COVID-19 in pregnancy: WHO multicentre study. *Lancet*, 2021, 397(10287):2032–2040.
17. Vousden N., Bunch K., Morris E. et al. The incidence, characteristics and outcomes of pregnant women hospitalized with symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 2022, 101:605–612.
18. Wastnedge E.A.N., Reynolds R.M., van Boeckel S.R. et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev.*, 2021, 101(1):303–318.
19. Wei S.Q., Bilodeau-Bertrand M., Liu S., Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*, 2021, 193(16):E540–E548.
20. Yan J., Guo J., Fan C. et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol.*, 2020, 223(1):111.e1–111.e14.

ՀՏԴ 616-022-053.3

DOI: 10.54503/0514-7484-2025-65.3-21

Վաղ և ուշ սկզբով նեոնատալ բակտերիալ վարակների պատճառագիտությունը և համաճարակաբանական օրինաչափությունները

Տ.Պ. Ուգուջյան

ԵՊԲՀ, համաճարակաբանության ամբիոն

0025, Երևան, Կոթրյունի փ., 2

ՀՀ ԱՆ «Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման

ազգային կենտրոն» ՊՈԱԿ

0025, Երևան, Հերացի փ., 12

Բանալի բառեր. վաղ սկզբով նեոնատալ բակտերիալ վարակ, ուշ սկզբով նեոնատալ բակտերիալ վարակ, արյան հունի կաթետեր-ասոցացված վարակ, նորածնային ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունք

Վաղ և ուշ սկզբով նեոնատալ բակտերիալ վարակների կանխարգելումը կարևոր դեր է խաղում նորածինների առողջության պահպանման գործում: Վաղ սկզբով վարակները զարգանում են երեխայի կյանքի առաջին մի քանի օրերին և առավել հաճախ պայմանավորված են բակտերիաներով, որոնք փոխանցվել են մորից ծննդաբերության ժամանակ: Ուշ սկզբով վարակները նորածինների մոտ զարգանում են ծնվելուց մի քանի օրից մի քանի շաբաթ անց, առավել հաճախ՝ վարակված մարդկանց կամ շրջակա միջավայրի հետ շփման արդյունքում: Վաղ վարակների կանխարգելման համար կիրառվում են տարբեր միջոցներ, այդ թվում՝ փոխանցման բարձր ռիսկ ունեցող հղի կանանց հակամանրէային թերապիա, վարակվելու բարձր ռիսկի նորածիններին ուղղված կանխարգելիչ միջոցառումներ և այլն: Ուշ նեոնատալ բակտերիալ վարակն առավելապես նոզոկոմիալ ծագման է, և այս տեսանկյունից առավել մեծ նշանակություն ունեն վարակի հսկողությանն ուղղված միջոցառումները, ներառյալ՝ բուժաշխատողների ձեռքերի հիգիենան, միջամտությունների ընթացակարգային գործելաոճը, հակաբիոտիկների նկատմամբ զգայունության մշտադիտարկումը՝ կայուն շտամների ձևավորման և դրանց տարածման կանխարգելումը և այլն:

Նորածինների մոտ վարակների ճիշտ կանխարգելումն ու ժամանակին բուժումը կարևոր դեր են խաղում բարդությունների ռիսկի նվազեցման և դրանց կանխատեսման բարելավման գործում:

Վաղ սկզբով նեոնատալ բակտերիալ վարակների պատճառագիտությունը և համաճարակաբանական օրինաչափությունները

Վաղ սկզբով նեոնատալ վարակը զարգանում է նորածնի մոտ ծնվելուց հետո՝ առաջին 72 ժամվա ընթացքում: Վաղ սկզբով նեոնատալ վարակների ռիսկի գործոններն են՝ ներառյալ «կարմիր դրոշները»:

«Կարմիր դրոշ» ռիսկի գործոն. կասկածելի կամ հաստատված վարակ մեկ այլ նորածնի մոտ բազմապատուղ հղիության դեպքում:

Այլ ռիսկի գործոններ են.

- Բ խմբի ստրեպտոկոկային ինվազիվ վարակ նախորդ նորածնի կամ մոր մոտ Բ խմբի ստրեպտոկոկային գաղութայնացում, բակտերիուրիա կամ վարակ ընթացիկ հղիության ժամանակ:

- Նախորդ վաղաժամ (սպոնտան) ծննդաբերություն մինչև 37 շաբաթական հղիության ժամկետում:

- Հաստատված պտղաճրերի արտահոսք ավելի քան 18 ժամ ծննդաբերությունից առաջ: Հաստատված նախածննդյան պտղաճրերի արտահոսք՝ ավելի քան 24 ժամ մինչև կծկումների սկիզբը:

- Ծննդաբերության ընթացքում ջերմություն՝ 38°C-ից բարձր, եթե կա կասկածվող կամ հաստատված բակտերիալ վարակ:

- Կլինիկական քորիոամնիոնիտի ախտորոշում [23]:

Միջազգային և տարածաշրջանային տվյալներ

Սեպսիսը 2015 թվականին ամբողջ աշխարհում մոտ 400.000 նորածնի մահվան պատճառ է դարձել, որոնցից կեսը՝ Ենթասահարյան Աֆրիկայում, որտեղ նորածնային մահերի 34,6 – 66,0%-ը եղել են կյանքի առաջին 24 ժամվա ընթացքում [13, 18, 35]: Կան մի շարք հետազոտություններ ցածր և միջին եկամուտ ունեցող երկրներից կյանքի առաջին երեք օրվա ընթացքում զարգացած սեպսիսի պատճառագիտության վերաբերյալ [1, 10, 12, 17, 19, 22, 34]:

Նեոնատալ սեպսիսի պատճառագիտության պարզաբանումը դժվար է սահմանափակ ռեսուրսների պայմաններում, այդ թվում՝ առողջապահական հաստատություններից դուրս եղած ծննդաբերությունների և ոչ համարժեք լաբորատոր կարողությունների պատճառով:

Միջին եկամուտ ունեցող Մալազիայում 2015–2020 թթ. ծնվածների շրջանում վաղ սկզբով նեոնատալ սեպսիս (ՎՄՆՍ) արձանագրվել է 991 նորածնի մոտ: ՎՄՆՍ-ի տարեկան հիվանդացությունը 6 տարվա ընթացքում Մալազիայում աճել է 0,46-ից մինչև 0,49՝ 1000 կենդանածին նորածնի հաշվարկով: Ամենատարածված հարուցիչը *Streptococcus agalactiae*-ն էր կամ B խմբի հեմոլիտիկ ստրեպտոկոկը (*Group B haemolytic streptococcus*)

(GBS) (n=388, 39,2%), որին հաջորդում էին *Escherichia coli*-ն (*E. coli*) (n=80, 8,1%), *Klebsiella spp*-ն (n=73, 7,4%), կոագուլազա-բացասական ստաֆիլակոկը (*Coagulase negative staphylococcus*) (*CONS*) (n=73, 7,4%), *Pseudomonas spp*-ն (n=44, 4,4%) և մետիցիլինի նկատմամբ զգայուն *Staphylococcus aureus*-ը (n=34, 3,4%): GBS-ով պայմանավորված ՎՄՆՍ-ի հաճախականությունը Մալագիայում 0,17-ից աճել է մինչև 0,22` 1000 կենդանի ծնվածի հաշվով: Հիվանդացությունն ու մահացությունն ավելի բարձր էին ՎՄՆՍ ունեցողների մոտ, քան ՎՄՆՍ չունեցողների [9, 14, 21, 29]:

Բրազիլիայի համալսարանական հիվանդանոցում 2008 թվականի հունվարից մինչև 2011 թվականի դեկտեմբերը եղել է 8818 կենդանի ծնունդ, որոնցից 8 նորածնի մոտ հաստատվել է GBS-ով պայմանավորված վաղ սկզբով սեպսիս: Ընդհանուր հիվանդացության մակարդակը կազմել է 0,90` 1000 կենդանածին նորածնի հաշվով: Բոլոր նորածինները ծնվել էին բնական ճանապարհով: Հիվանդանոցում գտնվելու միջին տևողությունը եղել է 8 օր (միջակայքը` 1–36 օր): Մահաբերության մակարդակը կազմել է 50% (4/8), որն արձանագրվել է կյանքի առաջին 4 օրվա ընթացքում [8, 14, 20, 26, 35, 37]:

Մեկ այլ հետազոտության ընթացքում 2019 թվականի մարտից մինչև 2019 թվականի սեպտեմբեր ընկած ժամանակահատվածում հեշտոց-ուղիղաղիքային քսուք է վերցվել 80 կանանցից հղիության 35–37 շաբաթականում, և 39-ի մոտ անջատվել է *Streptococcus agalactiae*: Թբիլիսիի «Curation» կլինիկայի կողմից տրամադրված *Str. agalactiae* 24 շտամներն առանձնացվել են մեզից, հեշտոցից և ուղիղ աղիքից: GBS-ի մշակումը, նույնականացումը կատարվել են ստանդարտ մանրէաբանական մեթոդներով: Հակամանրէային զգայունության պրոֆիլները որոշվել են սկզբառակի դիֆուզիոն մեթոդով: Այդ արդյունքները ցույց են տվել, որ ընդհանուր առմամբ 104 նմուշներից 29%-ից անջատվել է *Str. agalactiae*: Բոլոր GBS շտամներն էլ եղել են զգայուն պենիցիլինի, ամպիցիլինի և վանկոմիցինի նկատմամբ: 25%-ը եղել է կայուն էրիթրոմիցինի, իսկ 13%-ը` կլինդամիցինի նկատմամբ: Այս ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ *Streptococcus agalactiae*-ի տարածվածությունը Վրաստանում բավականին բարձր է և հատկապես էրիթրոմիցինի նկատմամբ կայուն շտամներով, ինչը խնդրահարույց է դարձնում պենիցիլինի նկատմամբ ավերգիկ հիվանդների բուժումը: Այս դեպքում հույսը միայն վանկոմիցինն է: Բարեբախտաբար, վանկոմիցինի նկատմամբ կայուն շտամներ չեն հայտնաբերվել, սակայն խնդիրը դեռևս արդիական է: Հետազոտության հեղինակները նշում են, որ ստացված տվյալները կարող են օգտագործվել որպես հիմք հետագա համաճարակաբանական ուսումնասիրությունների, ինչպես նաև GBS-ի բուժման և կանխարգելման նպատակային նոր մոտեցումների կառավարման համար [27]:

ՎՄՆՍ-ի զարգացման ավելի բարձր ռիսկի խմբում են վաղաժամ ծնված երեխաները, ցածր քաշ ունեցող նորածինները, չբուժված կամ անբավարար բուժված GBS վարակով մայրերից ծնվածները կամ վարակի այլ ռիսկային գործոններ ունեցող մայրերից ծնված երեխաները:

ՎՄՆՍ-ի ախտանիշները կարող են լինել ոչ սպեցիֆիկ, ինչպես օրինակ՝ տենդ, մարմնի ցածր ջերմաստիճան, վատ սնուցում, անտարբերություն, դյուրագրգռություն, հաճախացած շնչառություն, անհանգստության նշաններ և այլն:

ՎՄՆՍ-ն ախտորոշվում է կլինիկական նշանների և այնպիսի լաբորատոր թեստերի համակցությամբ, ինչպիսիք են՝ արյան մանրէաբանական հետազոտությունը, արյան ամբողջական հաշվարկը և այլ սպեցիֆիկ թեստեր՝ վարակը հարուցող կոնկրետ միկրոօրգանիզմը բացահայտելու համար:

Հակաբիոտիկներով անհապաղ բուժումը շատ կարևոր է՝ ՎՄՆՍ-ի դեմ պայքարելու համար: Հակաբիոտիկների ընտրությունը կախված է կասկածելի հարուցից: Ընտրությունը հաճախ արվում է տեղայնացված ուղեցույցներով, պայմանավորված արյան կուլտուրաների արդյունքներով:

Առանց արագ և համապատասխան բուժման ՎՄՆՍ-ն կարող է հանգեցնել լուրջ բարդությունների, այդ թվում՝ օրգանների դիսֆունկցիայի, սեպտիկ շոկի և նույնիսկ մահվան: Երկարատև բարդություններ կարող են մնալ նաև բուժվածների մոտ [15]:

ՎՄՆՍ-ի կանխարգելիչ միջոցառումները ներառում են հղի կանանց հետազոտությունները, ռիսկերի գնահատումը, լաբորատոր սքրինինգ հետազոտությունները, ինչպես նաև ներծննդաբերական հակաբիոտիկների ընդունումը՝ ըստ անհրաժեշտության:

Շատ կարևոր են ՎՄՆՍ-ի ախտանշանների վաղաժամ հայտնաբերումն ու անհապաղ բուժումը՝ հնարավոր բարդություններից խուսափելու համար: Բուժման մոտեցումը կարող է տարբեր լինել՝ կախված նորածնի կլինիկական վիճակից և հարուցից:

Բ խմբի ստրեպտոկոկը հղիության ժամանակ, վաղ և ուշ սկսվող ստրեպտոկոկային վարակների համաճարակաբանական առանձնահատկությունները նորածինները շրջանում

Բ խմբի հեմոլիտիկ ստրեպտոկոկը (*Group B haemolytic streptococcus*) (GBS) նորածինների վարակների հիմնական պատճառն է [30]: Նորածինների GBS-ով պայմանավորված վաղ սկիզբ ունեցող հիվանդության (GBS ՎՄՀ-ի) հիմնական ռիսկային գործոնը մայրական գաղութայնացումն է միզասեռական և ստամոքսաաղիքային տրակտներում: GBS-ով

գաղութայնացված կանանց մոտավորապես 50%-ը բակտերիան փոխանցում են իրենց նորածիններին: Ուղղահայաց (վերտիկալ) փոխանցումը սովորաբար տեղի է ունենում ծննդաբերության ընթացքում կամ պտղաջրերի արտահոսքից հետո [3]: Եթե ծննդաբերության ժամանակ հակաբիոտիկային պրոֆիլակտիկա չի իրականացվում, այդ նորածինների 1–2%-ի մոտ զարգանում է GBS ՎՄՀ: Այլ ռիսկային գործոններն են հղիության մինչև 37 շաբաթական ժամկետը, շատ ցածր քաշը ծնվելու պահին, պտղաջրերի երկարատև արտահոսքը, ներարգանդային վարակը, մոր երիտասարդ տարիքը և սևամորթ ռասան [3]:

GBS ՎՄՀ-ի արդյունավետ կանխարգելման հիմնական մանկաբարձական միջոցառումները շարունակում են ներառել ունիվերսալ նախածննդյան սքրինինգը՝ հեշտոց-ուղիղաղիքային նմուշառումով, նմուշառման ճիշտ տեխնիկան ու մշակումը, ծննդաբերության ընթացքում հակաբիոտիկային պրոֆիլակտիկայի ճիշտ իրականացումը և համագործակցությունը մանկաբուժական խնամք տրամադրող մասնագետների հետ: Ամերիկյան մանկաբարձների և գինեկոլոգների քոլեջն այժմ խորհուրդ է տալիս GBS-ի ունիվերսալ սքրինինգ անցկացնել հղիության 36 0/7–37 6/7 շաբաթների ընթացքում:

Համաձայն հիշյալ ուղեցույցի՝ բոլոր կանայք, որոնց հեշտոց-ուղիղաղիքային կուլտուրաները 36 0/7–37 6/7 շաբաթների ընթացքում դրական են GBS-ի նկատմամբ, պետք է ստանան համապատասխան հակաբիոտիկային պրոֆիլակտիկա ծննդաբերության ընթացքում, եթե միայն չկատարվի նախածննդյան կեսարյան հատում անվնաս թաղանթների պայմաններում: Չնայած այն հանգամանքին, որ ծննդաբերության ընթացքում հակաբիոտիկների կարճատև օգտագործումը պակաս արդյունավետ է, քան 4 և ավելի ժամ տևող պրոֆիլակտիկան, 2 ժամ հակաբիոտիկի ազդեցությունը ցույց է տվել GBS-ի հեշտոցային գաղութայնացման նվազեցում և նորածինների կլինիկական սեպսիսի հաճախականության կրճատում: Անհրաժեշտության դեպքում մանկաբարձական միջամտությունները չպետք է հետաձգվեն՝ միայն 4 ժամ հակաբիոտիկային պրոֆիլակտիկա տրամադրելու նպատակով:

Խնդիրը բարդանում է նրանով, որ վերջին 7 տարիների ընթացքում ստրեպտոկոկերը ձեռք են բերել կայունություն պենիցիլինային խմբի հակաբիոտիկների նկատմամբ: Համեմատելով ԱՀԿ-ի կողմից տրամադրվող դասակարգման 2017 և 2024 թվականների աղյուսակները՝ ակնառու է այս խնդրի զարգացումը, ինչը բարդացնում է ստրեպտոկոկային վարակի կանխարգելումը թե՛ հղի կնոջ, թե՛ նորածնի մոտ՝ խորացնելով հակամանրեային կայունության հիմնախնդիրը և նվազեցնելով բուժական ու կանխարգելիչ ազդեցությունը [3]:

Բ խմբի ստրեպտոկոկերը հաճախ հանդիպում են կանանց սեռական տրակտում՝ առանց որևէ ախտանշան առաջացնելու: Այնուամենայնիվ, ծննդաբերության ժամանակ այս բակտերիան կարող է փոխանցվել նորածնին՝ առաջացնելով նորածնային սեպսիս և մենինգիտ: Բ խմբի ստրեպտոկոկը նորածինների վաղ սկսվող սեպսիսի հիմնական պատճառներից է, որով պայմանավորված են պերինատալ հիվանդացության և մահացության բարձր ցուցանիշները:

Հայաստանում 2022–2023 թթ. իրականացված հետազոտության նպատակն էր ուսումնասիրել Բ խմբի ստրեպտոկոկի դերը նեոնատալ հիվանդությունների զարգացման մեջ և գնահատել կանխարգելման մեթոդները գլոբալ մակարդակով՝ հաշվի առնելով Հայաստանի տեղական իրավիճակը: Հետազոտությունն ընդգրկել է առկա գրականության համապարփակ վերլուծություն, ներառյալ Բ խմբի ստրեպտոկոկի գաղութայնացումը, պերինատալ փոխանցումը, կանխարգելման ռազմավարությունները և դրանց ազդեցությունը նորածինների առողջության վրա: Տարբեր ուսումնասիրությունների տվյալներն ու համաճարակաբանական հաշվետվությունները վերլուծվել են՝ համապատասխան եզրակացություններ կատարելու համար [28]:

Ծննդաբերության ժամանակ հակաբիոտիկային պրոֆիլակտիկան (ՀԲՊ) կարևոր միջոց է վաղ սկսվող Բ խմբի ստրեպտոկոկային հիվանդությունների կանխարգելման համար: Այնուամենայնիվ, դեռևս մնում է անորոշ, թե արդյոք կանխարգելման ռազմավարությունը պետք է հիմնվի կլինիկական ռիսկի գործոնների՝ թե՞ նախածննդյան սպրինինգի միջոցով ստացված արդյունքների վրա: Որոշ երկրներում լայնորեն կիրառվում է հղի կանանց ունիվերսալ մանրէաբանական սպրինինգը հղիության ուշ շրջանում, սակայն այս մոտեցման օգուտների և հնարավոր թերությունների վերաբերյալ քննարկումները շարունակվում են: Հատկանշական է, որ ներկայիս կանխարգելիչ ռազմավարությունները բավարար չեն ուշ սկսվող հիվանդությունների և դրանց բարդությունների կանխարգելման համար [28]:

Բ խմբի ստրեպտոկոկով պայմանավորված նորածնային հիվանդացության և մահացության կրճատման համար անհրաժեշտ է բարելավել կանխարգելման և բուժման ռազմավարությունները: Մայրական պատվաստումը Բ խմբի ստրեպտոկոկի դեմ այս ինվազիվ հիվանդության գլոբալ բեռը նվազեցնելու խոստումնալից միջոց է հատկապես ուշ սկսվող հիվանդությունների և դրանց երկարաժամկետ ազդեցությունների կանխարգելման համար: Ապագայում ուշադրություն պետք է դարձնել պատվաստումների օպտիմալացմանը՝ մայրերի և նրանց նորածինների պաշտպանությունն ապահովելու համար, ինչը կնպաստի Բ խմբի

ստրեպտոկոկով պայմանավորված հիվանդությունների նվազեցմանը և դրանց վնասակար հետևանքների կանխարգելմանը:

Համաճարակաբանություն: Բ խմբի ստրեպտոկոկային վարակի տարածվածությունը տարբեր տարածաշրջաններում զգալիորեն տարբերվում է: Աֆրիկայում գրանցվել է վարակման ամենաբարձր ցուցանիշը (1,21 դեպք 1000 ծննդի հաշվարկով), մինչդեռ Ամերիկայում այն կազմել է 0,67, Եվրոպայում՝ 0,57, իսկ Հարավարևելյան Ասիայում՝ ընդամենը 0,02: Այս տարբերությունները պայմանավորված են տարբեր երկրներում հակաբիոտիկների չվերահսկվող օգտագործմամբ, ինչպես նաև լաբորատոր մեթոդների սահմանափակումներով: Հայաստանը ևս բախվում է նման խնդիրների, որտեղ հակաբիոտիկների ոչ պատշաճ օգտագործումը և մանրէաբանական հետազոտությունների ոչ բավարար զարգացումը հանրային առողջապահական լուրջ խնդիրներ են առաջացնում [28]:

Բ խմբի ստրեպտոկոկի կանխարգելումը հղիության ընթացքում: Վաղ սկսվող հիվանդության հիմնական ռիսկի գործոնը մայրական հեշտոցային գաղութայնացումն է ծննդաբերության ժամանակ: Հետևաբար՝ խորհուրդ է տրվում հղիության ընթացքում կատարել Բ խմբի ստրեպտոկոկի կանոնավոր սքրինինգ, քանի որ գաղութայնացումը կարող է լինել ժամանակավոր: Եթե հղիության ցանկացած շրջանում վարակ է հայտնաբերվում, ապա այդ մայրերը պետք է անպայման ստանան հակաբիոտիկային պրոֆիլակտիկա՝ անկախ 35–37 շաբաթականում կատարված կուլտուրայի արդյունքներից:

Հայաստանի ներկայիս իրավիճակը: Հայաստանում Բ խմբի ստրեպտոկոկի հետ կապված վիճակագրական տվյալները սահմանափակ են, սակայն առկա տեղեկությունները ցույց են տալիս, որ 2021 թվականին նորածինների հիվանդացության մակարդակը 1000 կենդանի ծննդի հաշվարկով կազմել է 104,8, մինչդեռ 2010 թվականին այն եղել է 71,8: Մեպսիսի դեպքերը 1,75 անգամ աճել են, նորածնային թոքաբորբի դեպքերը՝ 3,1 անգամ, իսկ ընդհանուր հիվանդացության մակարդակը՝ 1,5 անգամ: Մայրական Բ խմբի ստրեպտոկոկային գաղութայնացման տարածվածության վերաբերյալ տվյալներ չկան, ինչը սահմանափակում է հիվանդության վաղ կանխարգելման հնարավորությունները [28]:

Հայաստանում հակաբիոտիկների չվերահսկվող կիրառումը, հատկապես երրորդ սերնդի ցեֆալոսպորինների, մակրոլիդների և քինոլոնների բարձր գործածությունը, առաջացնում է դեղակայունության խնդիրներ: Ներկայումս առկա է հակաբիոտիկների ազատ վաճառքի պրակտիկա, ինչը նպաստում է մանրէային կայունության աճին:

Ուշ սկզբով նեոնատալ բակտերիալ վարակների պատճառագիտությունը և համաճարակաբանական օրինաչափությունները

Ուշ սկզբով նեոնատալ սեպսիսը (ՈՒՄՆՍ) կասկածելի կամ հաստատված համակարգային վարակ է, որը զարգանում է կյանքի առաջին 72 ժամից հետո մինչև 28 օրական նորածնի մոտ: Որոշ մասնագետներ այս սահմանումն ընդլայնում են՝ ներառելով համակարգային վարակները, որոնք առաջանում են կյանքի 4–7 օրվանից հետո: Ուշ սկզբով նեոնատալ սեպսիսը սովորաբար դրսևորվում է կլինիկական նշաններով, որոնք ներառում են սուր շնչառական դիսթրես /կամ ապնոէ, տախիկարդիա, ինչպես նաև հիվանդության հարաճի և բազմօրգանային անբավարարության նշաններ, օրինակ՝ շնչառական, սրտային և շոկ, երիկամային [6]:

Ուշ սկզբով նեոնատալ սեպսիսը շարունակում է բարձրացնել հիվանդացության և մահացության ռիսկը նորածնային ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունքում (ՆԻԹԲ)՝ առաջացնելով շարունակական դժվարություններ ախտորոշման և բուժման առումով: Ախտանշանների վաղ հայտնաբերումը, արագ գնահատումն ու անհապաղ բուժումը կարևոր դեր ունեն է կյանքին վտանգ սպառնացող բարդություններից խուսափելու համար: Հատկապես վաղաժամ ծննդաբերության ժամանակ ծնված անհաս նորածիններն ամբողջ կյանքի ընթացքում ունենում են առողջական լուրջ խնդիրների և մահվան բարձր ռիսկ: Այս փոփոխվող ՆԻԹԲ պոպուլյացիան պահանջում է ախտորոշիչ և կանխարգելիչ միջոցառումների մշտական վերազնահատում և ՈՒՄՆՍ-ի ապացուցահեն բուժման ապահովում: ՈՒՄՆՍ-ի կլինիկական դրսևորումները բազմազան են և ոչ սպեցիֆիկ: Չնայած շարունակական հետազոտություններին՝ դեռևս բացակայում են վաղ ախտորոշումը հեշտացնող հուսալի, հատուկ լաբորատոր բիոմարկերները: Այս սահմանափակումները կասկածվող ՈՒՄՆՍ ունեցող նորածինների շրջանում հանգեցնում են փորձառական (էմպիրիկ) հակաբիոտիկների լայն կիրառման: Արդյունքում բազմադեղակայուն մանրէների տարածումը սպառնում է հակամանրէային արդյունավետ բուժմանը՝ ավելացնելով անհաս և քրոնիկ հիվանդ նորածինների ներհիվանդանոցային վարակման վտանգը:

Սեպսիսով պայմանավորված հիպերբորբորումը և ֆունկցիոնալ իմունային անբավարարությունը կանխող լրացուցիչ բուժումների որոնումը շարունակվում է, սակայն առկա մոտեցումների մեծ մասը դեռևս չի բարելավել ՈՒՄՆՍ-ի կանխատեսումը կամ չի հասել կլինիկական կիրառման փուլին: ՈՒՄՆՍ-ն կյանքին սպառնացող վիճակ է և նորածինների հիվանդացության ու մահացության հիմնական պատճառներից մեկը համաշխարհային մակարդակով: Անհաս և քրոնիկ հիվանդ նորածիններն ամենաբարձր ռիսկի խմբում են: Ծնվելու պահին ցածր և ծայրահեղ ցածր

քաշով նորածինների շրջանում հանդիպում են ՈԻՄՆՍ-ի դեպքերի մինչև 50%-ը բարձր եկամուտ ունեցող երկրներում: Վաղ ախտորոշումն ու անհապաղ բուժում սկսելը կարևոր են՝ կանխելու համար կյանքին սպառնացող վտանգը: Հակաբիոտիկային բուժումը ներառում է սկզբնական փորձառական (էմպիրիկ) և տվյալ հարուցչի նկատմամբ նպատակային (սպեցիֆիկ) բուժում: Էմպիրիկ հակաբիոտիկների ընտրությունը պետք է հիմնված լինի հավանական հարուցչի, ինչպես նաև տվյալ ՆԻԹԲ-ում հակաբիոտիկների նկատմամբ զգայունության և կայունության օրինաչափությունների վրա: Բուժման տևողությունը պետք է հնարավորինս կարճ լինի, իսկ հակաբիոտիկների ընտրությունը՝ հնարավորինս նեղ սպեկտրով: ՆԻԹԲ-ի բուժառուների (պացիենտների) գաղութայնացման պարբերական սքրինինգի և կենտրոնական ու ծայրամասային երակային կաթետեր-ասոցացված արյան վարակների, ԹԱՇ ասոցացված թոքաբորբի կանխարգելման միջոցառումների խստացումը կապված է ՈԻՄՆՍ-ի դեպքերի նվազման հետ: Բազմադեղակայուն մանրէների տարածումը սպառնում է հակամանրէային հետագա բուժմանը: 3-րդ և 4-րդ սերնդի ցեֆալոսպորինների, վանկոմիցինի և մերոպենեմի լայնածավալ օգտագործման բարձր մակարդակները հավանաբար պայմանավորված են նորածինների ավելի ծանր կլինիկական վիճակով և կայուն մանրէների առկայությամբ, սակայն դրանք պետք է խթանեն հակամանրէային կառավարման նախաձեռնությունները [2]:

1980-ականների սկզբից սկսած՝ համաճարակաբանական հետազոտություններն արձանագրել են ՈԻՄՆՍ-ի ընդհանուր նվազում, որը հավանաբար պայմանավորված է մանկաբարձական խնամքի առաջընթացով և Բ խմբի ստրեպտոկոկով պայմանավորված վարակների կանխարգելման նպատակով ծննդաբերության ընթացքում պրոֆիլակտիկ հակաբիոտիկների կիրառմամբ [2, 32]: Մինչդեռ ՈԻՄՆՍ-ի հաճախականությունն աճել է վաղաժամ ծնված նորածինների, հատկապես շատ փոքր ծննդաբերական քաշ ունեցողների, կյանքի պահպանման ցուցանիշի բարելավման հետ համընթաց՝ վկայելով հոսպիտալացման և կյանքը պահպանող բժշկական սարքերի դերի մասին նորածնային ՈԻՄՆՍ-ի պաթոգենեզում [2, 32]:

ՈԻՄՆՍ-ի մանրէաբանական բնութագրերն առաջնային նշանակություն ունեն կլինիկական հակասեպտիկ միջոցառումների կազմակերպման համար, և նեոնատալ ՈԻՄՆՍ-ի կանխարգելման ու բուժման ռազմավարությունները կարող են իրենց հերթին ազդել ՈԻՄՆՍ-ի հարուցիչների ձևավորման վրա: Նեոնատալ ՈԻՄՆՍ-ի համաճարակաբանության և կառավարման վերաբերյալ արդիական և համապարփակ պատկերացումները կարող են նպաստել այս հիվանդության բեռի նվազմանը:

Նեոնատալ սեպսիսի դեպքում առավել հարմար հակաբիոտիկ քաղաքականությունը որոշելու համար անհրաժեշտ է եղել հիմնվել արդի և պատշաճ կատարված վերանայման վրա: Հետևաբար, անհրաժեշտ է եղել իրականացնել նմանատիպ ուսումնասիրություն, որը գնահատել է ուշ սկիզբ ունեցող նեոնատալ սեպսիսի բուժման տարբեր հակաբիոտիկ սխեմաների ազդեցությունը:

Ապացույցները թարմացվել են 2021 թվականի մարտ ամսվա դրությամբ: Ներառվել են հինգ փորձարկում, որոնցում պատահականորեն ընդգրկվել են 580 մասնակից: Այս հինգ ուսումնասիրությունների ընթացքում համեմատվել են հինգ տարբեր հակաբիոտիկ սխեմաներ:

- Առաջին ուսումնասիրության ժամանակ համեմատվել են՝ ցեֆազոլին + ամիկացին և վանկոմիցին + ամիկացին:

- Երկրորդ ուսումնասիրության ընթացքում համեմատվել են՝ տիկարցիլին + կլավուլոնաթթու և ֆլուկլոքսացիլին + գենտամիցին:

- Երրորդ ուսումնասիրության ժամանակ համեմատվել են՝ կլոքսացիլին + ամիկացին և ցեֆոտաքսիմ + գենտամիցին:

- Չորրորդ ուսումնասիրության ընթացքում համեմատվել է մերոպենեմը ստանդարտ խնամքի (ամպիցիլին + գենտամիցին կամ ցեֆոտաքսիմ + գենտամիցին) հետ:

- Հինգերորդ ուսումնասիրության ժամանակ համեմատվել են՝ վանկոմիցին + գենտամիցին և վանկոմիցին + ագորեոնամ:

Այս հինգ հակաբիոտիկ համակցություններից ոչ մեկը ցույց չի տվել, որ հակաբիոտիկների ընտրությունն ազդում է ընդհանուր մահացության, լուրջ անցանկալի երևույթների (օրինակ՝ ծանր բարդություններ), արյան շրջանառության աջակցության անհրաժեշտության, նեֆրոտոքսիկության (երիկամների համար թունավոր ազդեցության), նյարդաբանական զարգացման խանգարումների (ուղեղի գործունեության խանգարումներ, որոնք կարող են ազդել երեխայի վարքի, հիշողության կամ ուսման ունակության վրա) կամ նեկրոտիզացնող էնտերոկոլիտի (աղիների հյուսվածքների բորբոքում և մահ) վրա: Այժմ առկա տվյալների սակավության պատճառով հնարավոր չէ հաստատել կամ հերքել որևէ հակաբիոտիկ սխեմայի գերազանցությունը մյուսի նկատմամբ:

Հետազոտության եզրակացությունները հիմնված են եղել շատ ցածր որակի ապացույցների վրա: Հինգ ուսումնասիրություններն ունեն կողմնակալության բարձր ռիսկ (այսինքն՝ դրանք կարող էին իրականացված լինել այնպես, որ արդյունքները շեղված լինեին դեպի դրական կողմ): Բացի այդ, այս հինգ ուսումնասիրությունները ներառել են սակավաթիվ մասնակիցներ, ինչը վերանայման արդյունքները դարձնում է ոչ ճշգրիտ/հավաստի [15]:

Ստամբուլի Մեդենիյեթ համալսարանի բժշկական ֆակուլտետի կողմից իրականացված հետազոտության նպատակն է եղել գնահատել ՆԻԹԲ-ում գրանցված կուլտուրադրական ներհիվանդանոցային ուշ սկզբով նեոնատալ սեպսիսի դեպքերում առանձնացված միկրոօրգանիզմների հակաբիոտիկակայունությունը: ՆԻԹԲ 2015 թվականի հոկտեմբերից մինչև 2022 թվականի հունիս ընկած ժամանակահատվածում ընդունված նորածինները հետահայաց ուսումնասիրվել են: Վերլուծվել են ընդհանուր 250 նորածինների մոտ գրանցված 386 սեպսիսի դեպքի 458 տարբեր կուլտուրաներ: Ութ տարվա ընթացքում ուսումնասիրվել է 4244 նորածնի շրջանում գրանցված 407 կուլտուրադրական ներհիվանդանոցային ուշ սկզբով նեոնատալ սեպսիսի դեպք: 21 դեպք բացառվել է տվյալների ոչ բավարար լինելու պատճառով: Կուլտուրադրական ներհիվանդանոցային սեպսիսի հաճախականությունը կազմել է 6,3%: Գրամդրական բակտերիաների շարքում առավել հաճախ հայտնաբերվել են կոագուլազա-բացասական ստաֆիլոկոկերը (*CoNS*) և *Staphylococcus aureus*-ը: Ամպիցիլինի և ցեֆալոսպորինների նկատմամբ կայունությունը եղել է բարձր, մինչդեռ վանկոմիցինի, տեյկոպլանինի և լինեզոլիդի նկատմամբ ցածր էր:

Գրամբացասական բակտերիաների շարքում *Klebsiella spp.*-ն եղել է ամենատարածվածը և դրսևորել է բարձր կայունություն ոչ կարբապենեմային բուժման սխեմաների նկատմամբ:

Եզակի հայտնաբերված սնկային միկրոօրգանիզմները եղել են *Candida spp.*, որոնք, չնայած հակասնկային դեղամիջոցների նկատմամբ ցածր կայունությանը, ունեցել են մահաբերության բարձր մակարդակ:

Ներհիվանդանոցային սեպսիսի հետևանքով մահաբերության ցուցանիշը կազմել է 19,6%: Այս հետազոտությունը ցույց է տվել, որ ՆԻԹԲ-ում միկրոօրգանիզմների և դրանց հակաբիոտիկակայունության պրոֆիլը ժամանակի ընթացքում փոփոխվում է: Գրամբացասական ախտածիններն ունեն բարձր հակաբիոտիկակայունություն, մինչդեռ սնկային վարակները բնորոշվում են բարձր մահաբերությամբ: Հետևաբար՝ ներհիվանդանոցային սեպսիսի բուժման համար էմպիրիկ հակաբիոտիկային սխեմաները պետք է հարմարեցվեն մանրակրկիտ հսկողության տվյալների հիման վրա [25]:

Ուշ սկզբով նեոնատալ սեպսիսը (ՌԻՄՆՍ) և մենինգիտը ծայրահեղ անհաս ծնված նորածինների տարածված բարդություններից են: Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ ծայրահեղ ցածր գեստացիոն տարիքի (22–28 շաբաթ) նորածինների 36%-ի մոտ զարգանում է ՌԻՄՆՍ, իսկ շատ ցածր ծննդյան քաշ ունեցող և կյանքի երեք օրը գերազանցած նորածինների 21%-ի մոտ զարգանում է ՌԻՄՆՍ [31]:

Մեկ այլ հետազոտությամբ պարզվել է, որ մենինգիտն առաջանում է բակտերեմիայով նորածինների 23%-ի մոտ, մինչդեռ դեպքերի 38%-ի մոտ, որոնց ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկի նմուշներում ախտածին է հայտնաբերվում, արյան մեջ որևէ մանրէ չի առանձնացվել [16]: Այս վարակները սովորաբար ծանր բնույթ են ունենում՝ հանգեցնելով հիվանդանոցային բուժման երկարաձգման և մահացության բարձր ռիսկի [31]:

Որոշ դեպքերում ուշ սկսվող սեպսիսը կարող է կանխվել կաթետերների ճիշտ տեղադրման և խնամքի միջոցով: Դրանք մանրամասն ներկայացված են ԱՄՆ հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման կենտրոնների առողջապահական վարակների վերահսկման խորհրդատվական կոմիտեի 2011 թվականի ուղեցույցներում՝ ներանոթային կաթետերների հետ կապված վարակների կանխարգելման վերաբերյալ [24]: Այնուամենայնիվ, որակի բարելավման ուսումնասիրություններից մեկում պարզվել է, որ ուշ սկսվող սեպսիսի դեպքերի գրեթե մեկ երրորդը կապված չէր կաթետերների հետ [11]:

Այս դեպքերի կանխարգելման ռազմավարությունները դեռևս ամբողջությամբ սահմանված չեն, սակայն ներառում են ձեռքերի հիգիենայի խիստ պահպանում, ծնողների և այցելուների ուսուցում, ինչպես նաև նորածնային բաժանմունքի օպտիմալ դիզայնի առանձնահատկություններ [4]:

Ուշ սկսվող սեպսիսի զարգացման վրա ազդող այլ գործոններ կարող են ներառել վաղ էնտերալ սնուցման աջակցությունը և մաշկի խնամքի պրակտիկան [4, 7]:

Եզրակացություն

- Բ խմբի ստրեպտոկոկի գաղութայնացումը նորածինների վաղ սկսվող հիվանդությունների հիմնական պատճառներից է:

- Ծննդաբերության ժամանակ հակաբիոտիկային պրոֆիլակտիկան նվազեցնում է հիվանդացության մակարդակը, սակայն ուշ սկսվող հիվանդությունների դեմ դեռևս արդյունավետ միջոցներ չեն մշակվել:

- Հայաստանում անհրաժեշտ է ներդնել Բ խմբի ստրեպտոկոկի սքրինինգի և կանխարգելման ստանդարտացված ռազմավարություններ:

- Հակաբիոտիկային դեղակայունությունը լուրջ մարտահրավեր է, որի հաղթահարման համար անհրաժեշտ է խստացնել հակաբիոտիկների օգտագործման վերահսկողությունը:

Ընդունված է 01.04.25

Этиология и эпидемиологические закономерности неонатальных бактериальных инфекций с ранним и поздним началом

Т.П. Угуджян

Профилактика неонатальных бактериальных инфекций с ранним и поздним началом играет важную роль в сохранении здоровья новорождённых. Инфекции с ранним началом развиваются в течение первых дней жизни ребёнка и чаще всего обусловлены бактериями, передающимися от матери во время родов. Инфекции с поздним началом возникают через несколько дней или недель после рождения, преимущественно в результате контакта с инфицированными людьми или окружающей средой.

Для профилактики ранних инфекций применяются различные меры, включая антимикробную терапию беременных с высоким риском передачи инфекции, а также профилактические мероприятия, направленные на новорождённых с повышенным риском инфицирования. Поздние неонатальные бактериальные инфекции, как правило, имеют нозокомиальное происхождение, и в этом контексте особое значение приобретают меры инфекционного контроля, такие как соблюдение гигиены рук медицинскими работниками, стандартизация процедурных вмешательств, мониторинг чувствительности к антибиотикам для предотвращения формирования резистентных штаммов и их распространения.

Правильная профилактика и своевременное лечение инфекций у новорождённых играют важную роль в снижении риска осложнений и улучшении прогноза заболевания.

Etiology and Epidemiological Patterns of Early and Late-Onset Neonatal Bacterial Infections

T.P. Ugujyan

The prevention of early and late-onset neonatal bacterial infections play a crucial role in maintaining the health of newborns. Early-onset infections develop within the first days of a newborn's life and are most often caused by bacteria transmitted from the mother during childbirth. Late-onset infections occur several days or weeks after birth, mainly due to contact with infected individuals or environmental exposure.

Various measures are used to prevent early infections, including antimicrobial therapy for pregnant women at high risk of transmission and preventive interventions for newborns with an increased risk of infection. Late-onset neonatal bacterial infections are predominantly nosocomial in origin, making infection control measures particularly important. These include proper hand hygiene among healthcare workers, standardization of procedural interventions, and continuous monitoring of antibiotic susceptibility to prevent the emergence and spread of resistant strains.

Proper prevention and timely treatment of neonatal infections play a vital role in reducing the risk of complications and improving disease prognosis.

Գրականություն

1. Akindolire AE., Tongo O., Dada-Adegbola H., Akinyinka O. Etiology of early onset septicemia among neonates at the university college hospital, Ibadan, Nigeria. *J Infect Dev Ctries.*, 2016, 10(12):1338–1344. <https://doi.org/10.3855/jidc.7830> PMID: 28036314.
2. Bizzarro MJ., Raskind C., Baltimore RS. *et al.* Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928–2003, *Pediatrics*, 2005, 116:595–602.
3. Boyer KM., Gadzala CA., Burd LL., Fisher DE., Paton JB., Gotoff SP. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. I. Epidemiologic rationale. *J Infect Dis.*, 1983, 148: 795–801.
4. Brady MT. Health care-associated infections in the neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control*, 2005, 33:268-75.
5. Coggins SA., Glaser K. Updates in Late-Onset Sepsis: Risk Assessment, Therapy, and Outcomes. *Neoreviews*, 2022 Nov 1, 23(11):738-755. doi: 10.1542/neo.23-10-e738. PMID: 36316254; PMCID: PMC9675597.
6. Darlene A. V., Zbigniew F., MSc, Stacey V. Late-Onset Neonatal Sepsis. EBSCO Information Services. <https://www.dynamed.com/condition/late-onset-neonatal-sepsis-1>
7. Dong Y., Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 2015,100: F257-F263.
8. Evangelista ML., Freitas FT. Group B streptococcus neonatal infection in an intensive care unit in Brazil: high fatality and missed opportunities for antibiotic prophylaxis. *Br J Infect Dis.*, 2015, 19:98–9.
9. Giannoni E., Agyeman PKA., Stocker M. *et al.* Neonatal sepsis of early onset, and hospital-acquired and community-acquired late onset: a prospective population-based cohort study. *J Pediatr.*, 2018, 201:106-14.
10. Kabwe M., Tembo J., Chilukutu L., Chilufya M., Ngulube F., Lukwesa C. *et al.* Etiology, antibiotic resistance and risk factors for neonatal sepsis in a large referral center in zambia. *Pediatr Infect Dis J.*, 2016, 35(7): e191–198. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001154> PMID: 27031259.
11. Kaplan HC., Lannon C., Walsh MC., Donovan EF. Ohio statewide quality-improvement collaborative to reduce late-onset sepsis in preterm infants. *Pediatrics*, 2011, 127:427-35.
12. Kayange N., Kamugisha E., Mwizamholya DL., Jeremiah S., Mshana SE. Predictors of positive blood culture and deaths among neonates with suspected neonatal sepsis in a tertiary hospital, mwanza-tanzania. *BMC Pediatr.*, 2010, 10:39. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-10-39> PMID: 20525358.
13. Klingenberg C., Olomi R., Oneko M., Sam N., Langeland N. Neonatal morbidity and mortality in a Tanzanian tertiary care referral hospital. *Ann Trop Paediatr.*, 2003, 23(4):293–299. <https://doi.org/10.1179/027249303225007806> PMID: 14738577.
14. Klinger G., Levy I., Sirota L., Boyko V., Lerner-Geva L., Reichman B., Israel Neonatal Network. Outcome of early -onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. *Pediatrics*, 2010, 125: e736-40.

15. Korang SK., Safi S., Nava C., Greisen G., Gupta M., Lausten-Thomsen U., Jakobsen JC. Antibiotic regimens for late-onset neonatal sepsis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2021, Issue 5, Art. No.: CD013836. DOI: 10.1002/14651858.CD013836.pub2.
16. Ku LC., Boggess KA., Cohen-Wolkowicz M. Bacterial meningitis in infants. Clin Perinatol., 2015 Mar, 42(1):29-45, vii-viii. doi: 10.1016/j.clp.2014.10.004. Epub 2014 Dec 6. PMID: 25677995; PMCID: PMC4332563.
17. Labi AK., Obeng-Nkrumah N., Bjerrum S., Enweronu-Laryea C., Newman MJ. Neonatal bloodstream infections in a ghanaian tertiary hospital: Are the current antibiotic recommendations adequate? BMC Infect Dis., 2016, 16(1):598. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1913-4> PMID: 27776490.
18. Liu L., Oza S., Hogan D., Chu Y., Perin J., Zhu J. et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: An updated systematic analysis with implications for the sustainable development goals. Lancet, 2016, 388(10063):3027–3035. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31593-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31593-8) PMID:27839855.
19. Mugalu J., Nakakeeto MK., Kiguli S., Kaddu-Mulindwa DH. Aetiology, risk factors and immediate outcome of bacteriologically confirmed neonatal septicaemia in mulago hospital, Uganda. Afr Health Sci., 2006, 6 (2):120–126. <https://doi.org/10.5555/afhs.2006.6.2.120> PMID: 16916305.
20. Mussi-Pinhata MM., Nobre RA., Martinez FE., Jorge SM., Ferlin ML., Goncalves AL. Early-onset bacterial infection in Brazilian neonates with respiratory distress: a hospital-based study. J Trop Pediatr., 2004, 50:6–11.
21. Mwaniki MK., Atieno M., Lawn JE., Newton CRJC. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. Lancet, 2012, 379: 445-52.
22. Nathoo KJ., Mason PR., Chimbira TH. Neonatal septicaemia in harare hospital: Aetiology and risk factors. The puerperal sepsis study group. Cent Afr J Med., 1990, 36(6):150–156. PMID: 2261631.
23. NICE guideline Reference number: NG195 Published: 20 April 2021, Last updated: 19 March 2024.
24. O'Grady NP., Alexander M., Burns LA. et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheterrelated infections. Clin Infect Dis., 2011, 52:e162-93.
25. Özkavaklı A., Yalın İmamoğlu E., Önder N., İmamoğlu S., Ovalı HF. Trends in causative organisms and antimicrobial resistance in late-onset neonatal sepsis. Turk Arch Pediatr., 2024, 59(4):375-382.
26. Pessoa-Silva CL., Richtmann R., Calil R. et al. Healthcare-associated infections among neonates in Brazil. Infect Control Hosp Epidemiol., 2004;25:772–7.
27. Rigvava S., Kharebava S., Giorgobiani T., Dvalidze T., Goderdzishvili M. IDENTIFICATION AND ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY PATTERNS OF STREPTOCOCCUS AGALACTIAE. Georgian Med News, 2019 Dec, (297):149-153. PMID: 32011312.
28. Saroyan G.E., Manukyan R.R., Ohan G.G. et al. Group B Streptococcus in pregnancy, epidemiological peculiarities of early and late onset streptococcal infections in newborns. The New Armenian Medical Journal, vol.18(4), 37-45; <https://doi.org/10.56936/18290825-4.v18.2024-37>.

29. *Schrag SJ., Farley MM., Petit S. et al.* Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics*, 2016, 138: e320162013.
30. *Schrag SJ., Verani JR.* Intrapartum antibiotic prophylaxis for the prevention of perinatal group B streptococcal disease: experience in the United States and implications for a potential group B streptococcal vaccine. *Vaccine*, 2013, 31(suppl 4): D20–6.
31. *Shane AL., Stoll BJ.* Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis. *American journal of perinatology*, 2013, 30:131-41.
32. *Shim GH., Kim SD., Kim HS. et al.* Trends in epidemiology of neonatal sepsis in a tertiary center in Korea: a 26-year longitudinal analysis, 1980–2005. *J Korean Med Sci.*, 2011, 26:284–9.
33. *Stoll BJ., Hansen NI., Bell EF. et al;* Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, 2010, 126: 443-456.
34. *Tann CJ. Nkurunziza P., Nakakeeto M., Oweka J., Kurinczuk JJ., Were J. et al.* Prevalence of bloodstream pathogens is higher in neonatal encephalopathy cases vs. Controls using a novel panel of real-time pcr assays. *PLoS One*, 2014, 9(5):e97259. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097259> PMID: 24836781.
35. *Udo JJ., Anah MU., Ochigbo SO., Etuk IS., Ekanem AD.* Neonatal morbidity and mortality in calabar, nigeria: A hospital-based study. *Niger J Clin Pract.*, 2008, 11(3):285–289. PMID: 19140371.
36. *Vaciloto E., Richtmann R., de Paula Fiod Costa H., Kusano EJ., de Almeida MF., Amaro ER.* A survey of the incidence of neonatal sepsis by group B Streptococcus during a decade in a Brazilian maternity hospital. *Br J Infect Dis.*, 2002, 6:55–62.
37. *Verani JR., McGee L., Schrag SJ.* Prevention of perinatal group B streptococcal disease – revised guidelines from CDC, 2010, *MMWR Recomm Rep.*, 2010, 59:1–36.

ՀՏԴ 616.5-002-02:616.97

DOI: 10.54503/0514-7484-2025-65.3-37

Երեքնուկանման կառույցները՝ որպես դերմատոսկոպիական յուրօրինակ ախտանիշ

Խ.Մ. Խաչիկյան¹, Հ.Ա. Հովհաննիսյան², Ա.Հ. Հակոբյան¹,
Մ.Կ. Գևորգյան¹, Ա.Պ. Թովիցյան¹

¹Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան
0025, Երևան, Կոթրունի փ., 2

²Այրվածքաբանության և մաշկաբանության ազգային կենտրոն
0054, Երևան, Դավթաշեն 25 ա

Բանալի բառեր. սպիտակ փայլուն կառույցներ, սպիտակ փայլուն գծեր-գուլեր, սպիտակ փայլուն գոտիներ, սպիտակ փայլուն կետեր-հատիկներ, ռոզետներ, երեքնուկանման կառույցներ

Բնութագիրը

Եթե իմերսիոն (կոնտակտային) դերմատոսկոպիայի դեպքում մաշկի մակերեսային կառույցներն են առավել հստակ վիզուալիզացվում (միլիումանման կիստաներ, կոմեդոնանման բացվածքներ, պոպուլյարիզման երևույթ, կապտասպիտակավուն քող և այլն), ապա պոպուլյարիզմոն (ոչ կոնտակտային) դերմատոսկոպիայի դեպքում, ընդհակառակը՝ ավելի խորանիստ կառույցները (անոթներ, երեքնուկանման կառույցներ և այլն):

Երեքնուկանման կառույցները դասվում են, այսպես կոչված, սպիտակ փայլուն կառույցների (white shiny structures) շարքում, յուրօրինակ դերմատոսկոպիական միավորներ, որոնք հանդես են գալիս՝

- սպիտակ փայլուն գծերի-գուլերի ձևով (white shiny lines),
- սպիտակ փայլուն գոտիների ձևով (white shiny areas),
- սպիտակ փայլուն կետերի-հատիկների ձևով (white shiny dots, ռոզետներ), [11]:

Վերջիններս կոչվում են նաև երեքնուկանման կառույցներ (քառատերև երեքնուկներ, քառակետ գուլձեր, четырехлистный клевер, четырехточечные комки, four-leaf clover և այլն) կամ ռոզետներ: Երեքնուկը (լատ.՝ Trifolium) ընդավորների ընտանիքի խոտաբույս է, որի տերևները եռմասնյա են, սակայն կան նաև բազմաթիվ տերևներով, մասնավորապես քառմասնյա երեքնուկներ: Ռոզետը՝ որպես դերմատոսկոպիական յուրօրինակ միավոր, ծաղկաբույլ է, որը բաղկացած է 4 սպիտակ «ծաղկա-

թերթիկներից» (սպիտակ կետեր-հատիկներ), որոնք կենտրոնական ցողունից նույն անկյան տակ ճառագայթաձև հեռանում են միմյանցից դեպի ծայրամաս ու կարծես իրարից անջատված լինեն խաչով. ծաղկաբույլը նման է Մալթական խաչի (Maltese crosses, Мальтийский крест), որը հայտնաբերվում է միայն պոլյարիզացիոն դերմատոսկոպիայով (խաչաձև բևեռացում, կոնոսկոպիկ ինտերֆերենցիայի մեխանիզմ), [1, 9, 10]:

Կոնոսկոպիկ ինտերֆերենցիա

Լույսի ռեֆրակցիա

Լույսի ռեֆրակցիան լույսի ճառագայթների բեկումն է, երբ դրանք մի միջավայրից անցնում են մեկ այլ միջավայր՝ այդպիսով փոխելով ճառագայթների հետագիծը: Բեկումն իրականանում է լույսի ճառագայթների արագության փոփոխության պատճառով: Որքան խիտ է միջավայրը, այնքան քան բարձր է բեկման գործակիցը:

Բեկման օրենքը (Սնելիուսի օրենքը) ներկայացնում է ալիքների բեկման մեծությունը քանակապես:

Լույսի բեկման շնորհիվ են ձևավորվում ծիածանը, օպտիկական իլյուզիաները և այլն: Լույսը բեկվում է լինզաներում, խոշորացնող սարքերում, ջրի կաթիլում և այլն: Առանց բեկման, այսինքն՝ առանց ակնոցի մենք չէինք տեսնի առարկաները ֆոկուսավորված:

Անիզոտրոպիա

Խոշոր հաշվով անիզոտրոպիան անհամասեռությունն է: Անիզոտրոպ նյութի (միջավայրի) ֆիզիկական, մեխանիկական և մի շարք այլ հատկանիշներ (բեկման, հաղորդականության, ամրության և այլն) տարբեր են դրանց չափման տարբեր ուղղություններում (առանցքներում):

Անիզոտրոպ են փայտանյութը, բյուրեղները, շերտավոր նյութերը (օրինակ՝ սյուրան), որոնք հեշտությամբ ճեղքվում են մի ուղղությամբ, այն դեպքում, երբ չափման մեկ այլ ուղղությամբ դրանք շատ ամուր և անճեղքելի են (ծառի ցողունը ըստ երկարության հեշտ ճեղքելի է, իսկ ըստ լայնության՝ ոչ): Ընդգծում եմ խոշոր հաշվով բառակապակցությունը, քանի որ նույն այդ նյութն իր մի առանցքում ինչ-որ մի հատկանիշի տեսակետից կարող է լինել նաև իզոտրոպ, իսկ մեկ այլ հատկանիշի տեսակետից անիզոտրոպ:

Իզոտրոպ նյութերը չափման բոլոր ուղղություններով համասեռ են: Իզոտրոպ են մետաղները, ապակին, հեղուկները և գազերը:

Երկակի ճառագայթային բեկում

Երկակի ճառագայթային բեկումը (двойное лучепреломление) օպտիկական երևույթ է, որը զարգանում է անիզոտրոպ միջավայրում, որի

դեպքում բյուրեղի վրա ընկնող լույսի փունջը ճեղքվում է 2 մասի՝ այսպես կոչված սովորական և ոչ սովորական ճառագայթների, որոնք տարբեր արագություններով տարածվում են տարբեր ուղղություններով:

Սովորական ճառագայթները չեն բեկվում ու չեն փոխում իրենց ընթացքի ուղղությունը (տարածվում են Մնելիուսի բեկման դասական օրենքով), իսկ ոչ սովորական ճառագայթները բեկվում են ու փոխում ընթացքի ուղղությունը: Սովորական և ոչ սովորական ճառագայթների միջև առաջացած անկյունը կոչվում է երկակի ճառագայթային բեկման անկյուն:

Տարբերում են միառանցքանի և երկառանցքանի բյուրեղներ:

Միառանցքանի բյուրեղներն ունեն 1 օպտիկական առանցք, որի երկայնքով անցնելիս լույսի փունջը ճեղքվում է 2 մասի՝ սովորական և ոչ սովորական ճառագայթների: Այսպիսով, միառանցքանի բյուրեղները բնորոշվում են երկակի ճառագայթային բեկմամբ:

Երկառանցքանի բյուրեղներն ունեն 2 օպտիկական առանցք, որոնց երկայնքով անցնելիս լույսի փունջը դարձյալ ճեղքվում է, սակայն գոյանում են 2 խումբ ոչ սովորական ճառագայթներ: Այսպիսով, երկառանցքանի բյուրեղները երկակի ճառագայթային բեկմամբ չեն բնորոշվում, այդ դեպքում սովորական ճառագայթներ չեն առաջանում: Արդյունքում լույսի վարքը բարդանում է:

Կոնոսկոպիա

Կոնոսկոպիան (հուն. *Κῶνος*՝ կոն), բյուրեղադիտում) բյուրեղի միջով թափանցած զուգամիտվող լույսի ճառագայթների փնջի ուսումնասիրությունն է դերմատոսկոպի օգնությամբ: Այս ճանապարհով պատկերացում է կազմվում բյուրեղների (մաշկային կառույցների) կառուցվածքի և օպտիկական հատկանիշների մասին:

Կոնոսկոպիան բյուրեղի հետ լույսի հանդիպումից (լույսի ճառագայթները բյուրեղի կամ մաշկի մակերեսին զուգամիտվում են) ձևավորված ինտերֆերենցիոն (լույսի ուժգնության փոփոխությունը մի քանի ալիքների համադրման դեպքում) պատկերն է (բյուրեղի կազմից կախված ինտերֆերենցիոն պատկերները տարբեր են լինում):

Տարամիտվող լուսային ճառագայթներն ընկնում են մաշկի վրա (օպտիկապես անիզոտրոպ նյութ) տարբեր անկյուններով՝ առաջացնելով կոնաձև ալիքներ: Վերջիններս բեկվում են, խաչաձևվում միմյանց հետ, ինտերֆերենցիայի ենթարկվում:

Դերմատոսկոպիայի ժամանակ կոնոսկոպիկ ինտերֆերենցիոն պատկերները վիզուալիզացվում են գույերի, կետերի, հատիկների, ցանցի, ծիածանի, օղերի (նման են Նյուտոնի օղերին), մոարային էֆեկտների ձևով, որոնք առավել ակնբախ են հատկապես այն դեպքում, երբ գործըն-

թացը տեղակայված է լինում եղջերային շերտում և կամ դերմոէպիդերմալ միավորման շրջանում:

Կոնոսկոպիկ ինտերֆերենցիոն պատկերները բաղկացած են մուգ (իզոգիրներ) և սպիտակ գույներից (իզոքրոմներ): Մեր դեպքում իզոգիրները սև խաչ են ձևավորում:

Այսպիսով, բյուրեղի կոնոսկոպային ինտերֆերենցիոն պատկերը բյուրեղի երկակի ճառագայթային բեկմամբ ձևավորված գույների և ձևերի համադրությունն է՝ դերմատոսկոպիական վիզուալ պատկերները, որոնք ունեն ախտորոշիչ նշանակություն:

Երբեմն գործընթացն արտահայտվում է ոչ թե սպիտակ փայլուն կետերով-հատիկներով (ռոզետներ), սպիտակ փայլուն գծերով-գուլերով, որոնք միմյանց հետ խաչաձևվում են (օրթոգոնալ բաշխում) ու կոչվում են «քրիզալիդանման կառույցներ» (crystalline structures): Այդ եզրույթը, սակայն, ժամանակավրեպ է և չի կիրառվում, քանի որ դրանք բոլորովին էլ քրիզալիդանման չեն (թիթեռի հարսնյակին նման չեն):

Ռոզետները (քառատերև երեքնուկներ) գերազանցապես դիտվում են կերատինոցիտների գերաճով բնորոշվող ուռուցքային հիվանդությունների (կերատինացվող ուռուցքներ) դեպքում՝

– ակտինիկ կերատոզի (ամենից հաճախ, նկար՝ 1), [7, 8, 14–16],

– տափակ բջջային քաղցկեղի [5, 8, 10, 12]:

Սակայն ռոզետները յուրահատուկ չեն և դիտվում են նաև բազմաթիվ այլ հիվանդությունների դեպքում [1]՝

– արևայրված մաշկի դեպքում (նկար 2),

– վարակային ախտաբանության դեպքում (ամենից հաճախ՝ հպավարակիչ մոլլուսկի, նկար 3), [12],

– ռոզագեայի դեպքում (նկար 4),

– բորբոքային և աուտոիմուն ախտաբանության (ամենից հաճախ՝ սկավառակաձև կարմիր գալախտի դեպքում, նկար 5), [2, 6],

– բազալբջջային քաղցկեղի դեպքում (դիտվում են անոթային, գունակային, ոչ անոթային և ոչ գունակային հատկանիշներ, վերջիններից են ռոզետները), [9, 14, 17, 18],

– մելանոմայի դեպքում,

– ակրալ հիպոմելանոտիկ մելանոմայի դեպքում [7],

– դերմատոֆիբրոմայի դեպքում,

– կարմիր տափակ որքինի դեպքում,

– կարմիրտափակորքինանման կերատոզի դեպքում,

– եղնջայտուցի դեպքում,

– սպիների դեպքում [10, 11, 14, 16],

– սկելոատրոֆիկ որքինի դեպքում [14]:



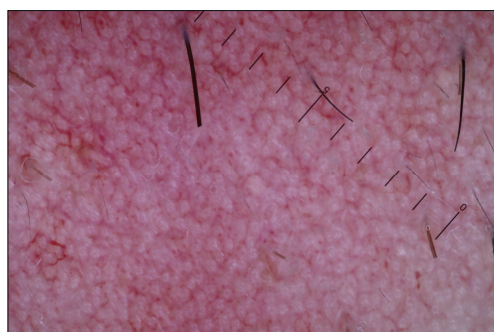
Նկ. 1. Ակտինիկ կերատոզ



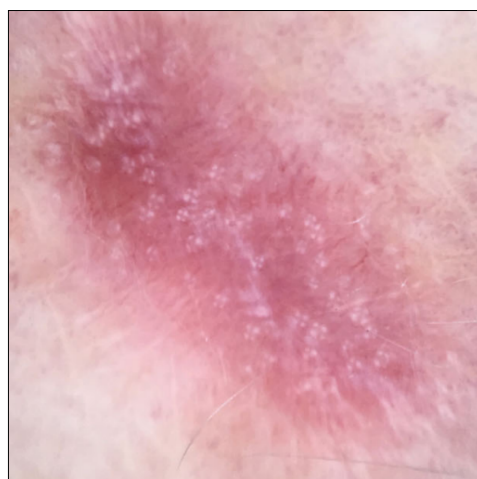
Նկ. 2. Արևայրված մաշկ



Նկ. 3. Հավարակիչ մոլորակ



Նկ. 4. Ռոզագեա



Նկ. 5. Սպի

Ռոզետների ձևաբանական կոռելյատը (հյուսվածաբանությունը)

Ռոզետների ձևաբանական կոռելյատը ճարպագեղձերի և քրտնագեղձերի նեղացած ելանցքներն են կամ դրանցում լցված կերատինը: Այն առաջանում է որպես օպտիկական էֆեկտ պոլյարիզացիոն լույսի և մաշկի հավելումային կառույցների հետ փոխազդեցության շնորհիվ՝ ֆոլիկուլային ինֆուդիբուլումի հատվածում եղջերային շերտում հիպերկերատոտիկ և պարակերատոտիկ հատվածների հերթագայման հետևանքով [7, 9, 10, 15]:

Փոքր ռոզետներ

Երբ մաշկի հավելումային (ադնեքսալ, ճարպագեղձային և էկրին քրտնագեղձային) և ֆոլիկուլային կառույցների (ակրոսիրինգեալ կառույցներ) բացվածքները միայն ինֆուդիբուլումների հատվածում նեղանում են կամ ծածկված են լինում թեփով և կամ լցված լինում կերատինով, ապա պոլյարիզացիոն լույսի տակ դիտվում են փոքր ռոզետներ (0,1–0,2 մմ):

Խոշոր ռոզետներ

Սակայն երբ մաշկի հավելումային և ֆոլիկուլային կառույցների բացվածքներն ամբողջովին նեղանում են և կամ ավելի խորը լցվում կերատինով և շրջապատում ֆոլիկուլը՝ ձևավորելով պերիֆոլիկուլային խիտ ֆիբրոզ, ապա պոլյարիզացիոն լույսի տակ դիտվում են խոշոր ռոզետներ (0,3–0,5 մմ), [9, 10]:

Ամփոփում

Երեքնուկանման կառույցները (քառմասնյա երեքնուկներ, քառակետ գուղձեր) կամ ռոզետները դերմատոսկոպիական յուրօրինակ միավորներ են, որոնք բաղկացած են 4 սպիտակ «ծաղկաթերթիկներից», որոնք իրարից կարծես անջատված լինեն խաչով. ծաղկաբույլը նմանվում է Մալթական խաչի: Երևույթը հայտնաբերվում է միայն պոլյարիզացիոն դերմատոսկոպիայով՝ կոնտակտայիկ ինտերֆերենցիայի մեխանիզմով:

Ռոզետները գերազանցապես դիտվում են կերատինոցիտների գերաճով բնորոշվող ուռուցքային հիվանդությունների՝ ալտինիկ կերատոզի և տափակբջջային քաղցկեղի դեպքում: Սակայն ռոզետները յուրահատուկ չեն և դիտվում են նաև բազմաթիվ այլ հիվանդությունների դեպքում, մասնավորապես հպավարակիչ մոլլուսկի, ռոզացեայի, սկավառակաձև կարմիր գայլախտի, բազալբջջային քաղցկեղի, դերմատոֆիբրոմայի, կարմիր տափակ որքինի և այլ դեպքերում:

Ընդունված է 01.07.25

Клеверообразные структуры как уникальный дерматоскопический симптом

Х.М. Хачикян, О.А. Оганисян, А.А. Акопян, М.К. Геворкян,
А.П. Топчян

Розетки, или клеверообразные структуры, – уникальный дерматоскопический феномен, выявляемый только при поляризационной дерматоскопии (коноскопическая интерференция). Розетки состоят из четырех «лепестков» беловатого цвета, отделенных друг от друга как бы крестом, напоминающим мальтийский крест.

Эти структуры наиболее часто встречаются при актиническом кератозе и плоскоклеточном раке. Однако они не являются специфическими и могут наблюдаться также при контагиозном моллюске, розацеа, дискоидной красной волчанке, базальноклеточном раке, дерматофибrome, красном плоском лишае и других заболеваниях.

Cloverleaf Structures as a Unique Dermatoscopic Symptom

Kh.M. Khachikyan, H.A. Hovhannisyan, A.H. Hakobyan,
M.K. Gevorgyan, A.P. Topchyan

Rosettes, also known as cloverleaf structures, are a unique dermatoscopic phenomenon that can only be detected by polarized dermatoscopy (conoscopic interference). Rosettes consist of four whitish “petals” separated from each other by a cross, resembling a Maltese cross.

Rosettes are most commonly observed in actinic keratosis and squamous cell carcinoma. However, they are not specific and can also be seen in molluscum contagiosum, rosacea, discoid lupus erythematosus, basal cell carcinoma, dermatofibroma, lichen planus, and other diseases.

Գրականություն

1. Alorainy M., Buchanan K., Nussinow T. et al. A Systematic Review of Diagnoses with Rosettes Under Dermoscopy. *Dermatol Pract Concept*, 2024, 1;14(2): e2024125.
2. Ankad B., Gupta A., Nikam B. et al. Implications of Dermoscopy and Histopathological Correlation in Discoid Lupus Erythematosus in Skin of Color. *Indian J Dermatol.*, 2022, 67(1): 5.
3. Antonioli L.P., Escobar G.F. Be aware: rosettes may be a transitory dermoscopic finding in scars. *Australas J Dermatol.*, 2020, 61(3): 282–283.
4. Ederaine S.A., Harvey J.A.Y., Swanson D.L. A case report: The dermoscopic finding of rosettes on extragenital lichen sclerosis. *JAAD Case Rep.*, 2022 Jan 20, 32: 21–22.
5. Ertop Dogan P., Akay BN., Okcu Heper A., Rosendahl C., Erdem C. Dermatoscopic findings and dermatopathological correlates in clinical variants of actinic keratosis, Bowen's disease, keratoacanthoma, and squamous cell carcinoma. *Dermatol Ther.*, 2021, 34(3): e14877.

6. *Fathy H., Ghanim B.M., Refat S., Awad A.* Dermoscopic criteria of discoid lupus erythematosus: An observational cross-sectional study of 28 patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.*, 2022, 88(3):360–366.
7. *Gonzalez-Alvarez T., Armengot-Carbó M., Alicia Barreiro A. et al.* Dermoscopic Rosettes as a Clue for Pigmented Incipient Melanoma. *Dermatology*, 2014, 228 (1): 31–33.
8. *Gouda G., Pyne J., Dicker T.* Pigmented Macules on the Head and Neck: A Systematic Review of Dermoscopy Features. *Dermatol Pract Concept*, 2022, 12(4): e2022194.
9. *Haspeslagh M., Noe M., De Wispelaere I. et al.* Rosettes and other white shiny structures in polarized dermoscopy: histological correlate and optical explanation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2015, 30(2), 311–313. doi:10.1111/jdv.13080.
10. *Liebman T., Marghoob A., Rabinovitz H., Dusza S.* White shiny structures: Morphologic evaluation under polarized dermoscopy. *J Am Acad Dermatol.*, 2012, 66(4): AB148.
11. *Liebman T.N., Scope A., Rabinovitz H. et al.* Rosettes may be observed in a range of conditions. *Arch Dermatol.*, 2011, 147(12): 1468.
12. *Meza-Romero R., Navarrete-Dechent C., Downey C.* Molluscum contagiosum: an update and review of new perspectives in etiology, diagnosis, and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol.*, 2019, 12: 373–381.
13. *Peralta R., Salerni G., Sabban E.C. et al.* Dermoscopy of a Squamous Cell Carcinoma of the Lower Lip Showing Multiple Rosettes. *Dermatol Pract Concept*, 2020, 10(1): e2020022.
14. *Reiter O., Mimouni I., Dusza S. et al.* Dermoscopic features of basal cell carcinoma and its subtypes: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.*, 2021, 85(3): 653–664.
15. *Sgouros D., Theofili M., Zafeiropoulou T., et al.* Dermoscopy of Actinic Keratosis: Is There a True Differentiation between Non-Pigmented and Pigmented Lesions? *J Clin Med.*, 2023, 12(3).
16. *Soto-Garcia D., Couselo-Rodriguez C., Gonzalez-Sixto B., Florez A.* An unexpected dermoscopy finding: Rosettes in a scar Piel., 2022, 37(10): e32–33.
17. *Suppa M., Micantonio T., Di Stefani A. et al.* Dermoscopic variability of basal cell carcinoma according to clinical type and anatomic location. *J Eur Acad Dermatology Venereol.*, 2015, 29(9): 1732–1741.
18. *Uzuncakmak T.K., Karadag A.S., Koska M.C. et al.* Collision tumour of actinic keratosis and basal cell carcinoma with different dermoscopic features. *Hong Kong J Dermatology Venereol.*, 2019, 27(4): 185–191.

ՀՏԴ 616.72-002.77-008.9

DOI: 10.54503/0514-7484-2025-65.3-45

Հակաֆոսֆոլիպիդային համախտանիշի նորարարությունները. կլինիկական մարտահրավերները և գիտական առաջընթացը

Լ.Ս. Եդոյան, Ա.Ա. Սարգսյան, Լ.Ա. Վարդանյան, Ք.Վ. Գինոյան

*Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան,
ռևմատոլոգիայի ամբիոն
0025, Երևան, Արմավյան փ., 60*

Բանալի բառեր. աուտոիմուն հիվանդություն, իմուն միջնորդավորված թրոմբոզներ, հղիության կրելախախտ, արտային փականների ախտահարում, թրոմբոցիտոպենիա

Հակաֆոսֆոլիպիդային համախտանիշը (ՀՖՀ) աուտոիմուն հիվանդություն է, որը բնորոշվում է բջջաթաղանթի ֆոսֆոլիպիդների հանդեպ հակամարմինների առաջացումով: Այն բնութագրվում է ռեցիդիվող զարկերակային, երակային և մանր անոթային թրոմբոզներով, մանկաբարձական պաթոլոգիաներով՝ մասնավորապես կրկնվող վիժումներով, էկլամպսիայով, պրեէկլամպսիայով, պլացենտար անբավարարությամբ, թրոմբոցիտոպենիայով և այլ ոչ թրոմբոզային դրսևորումներով: ՀՖՀ-ի ողջ դրսևորումները կապված են հակաֆոսֆոլիպիդային հակամարմինների առկայության հետ [16, 23]: Հակաֆոսֆոլիպիդային հակամարմինների շարքում են դասվում հակա-β2-գլիկոպրոտեին I (հակա-β2GPI), հակակարդիոլիպինային (aCL) հակամարմինները և գայլախտային հակակոագուլյանտը (LAC), [11, 18]:

Հակաֆոսֆոլիպիդային համախտանիշի ախտորոշումը մինչ օրս հիմնված է եղել Սապորոյի չափորոշիչների վրա, որոնք հրապարակվել են 1999 թվականին և վերանայվել 2006 թվականին [24, 25]: Սապորոյի վերանայված չափորոշիչները ՀՖՀ-ի ախտորոշման համար պահանջում են հետևյալը՝ կլինիկական չափորոշիչների (թրոմբոզներ կամ մանկաբարձական պաթոլոգիաներ) առկայություն և նշված լաբորատոր թեստերի՝ գայլախտային հակակոագուլյանտի, հակակարդիոլիպինային և/կամ հակա-β2-գլիկոպրոտեին I IgG/IgM դասի հակամարմինների առկայություն առնվազն 2 անգամ, որոնք պետք է կատարվեն 12 շաբաթ ընդմիջումով: Ախտորոշվում է ՀՖՀ, եթե առկա է առնվազն 1 կլինիկական և 1 լաբորատոր չափորոշիչ [17, 23]:

Սապորոյի չափորոշիչներն ունեն մի շարք թերություններ՝ ցածր սպեցիֆիկություն, ոչ հստակ սահմանված կլինիկական և լաբորատոր չափորոշիչներ, ռիսկի գործոնների ոչ կշռադատված գնահատում: Այս ամենը խթան հանդիսացավ՝ ստեղծելու նոր ախտորոշիչ չափորոշիչներ: Ամերիկյան և Եվրոպական Ռևմատոլոգիական Ասոցիացիաների (ACR և EULAR) համատեղ ջանքերով 2023 թվականին ստեղծվեց ՀՖՀ վարելու նոր ուղեցույց [8, 15]: Այս ուղեցույցում հիմնական շեշտը դրվում է սպեցիֆիկության բարձրացման վրա, ինչը հնարավորություն է տալիս ստեղծելու ՀՖՀ հիվանդների հոմոգեն խումբ՝ խուսափելով սխալ ախտորոշված հիվանդների ներգրավումից:

Նոր ախտորոշիչ չափորոշիչները ներառում են կլինիկական և լաբորատոր չափորոշիչներ (աղյուսակ):

Աղյուսակ

Ամերիկյան և Եվրոպական Ռևմատոլոգիական Ասոցիացիաների 2023 թվականին ստեղծված ՀՖՀ նոր կլինիկական և լաբորատոր չափորոշիչներ

	Կլինիկական չափորոշիչներ
1	խոշոր երակների թրոմբոէմբոլիզմ
2	խոշոր զարկերակների թրոմբոզ
3	մանր անոթային
4	մանկաբարձական
5	սրտային փականների ախտահարում
6	թրոմբոցիտոպենիա
	Լաբորատոր չափորոշիչներ
1	գալլախտային հակակոագուլյանտ
2	հակակարդիոլիպինային հակամարմիններ IgG/IgM
3	հակա-β2-գլիկոպրոտեին I հակամարմիններ IgG/IgM

Նախքան չափորոշիչներին առանձին անդրադառնալը պետք է ընդգծել, որ, այս չափորոշիչների համաձայն, հիվանդը պետք է դիտարկվի որպես ՀՖՀ-ի հավակնորդ, եթե համապատասխանում է **մուտքի** չափանիշներին (առնվազն 1 կլինիկական և 1 լաբորատոր չափանիշի առկայություն, որոնք հայտնաբերվել են 3 տարվա ընթացքում [5, 7, 14]): Նաև պետք է նշել, որ եթե սովյալ կլինիկական չափորոշիչն ունի առավել հավանական բացատրություն, քան ՀՖՀ-ն է, ապա այն չի դիտարկվում որպես ՀՖՀ-ի չափորոշիչ [4]:

1.Երակային թրոմբոէմբոլիա (այլ պատճառներով չբացատրվող և համապատասխան թեստերով հաստատված) – ներառում է (բայց չի սահմանափակվում հետևյալով) թոքային զարկերակի թրոմբոէմբոլիան, վերին և ստորին վերջույթների խորանիստ երակների, միջընդերային անոթ-

ների, երիկամային, ուղեղային և ցանցենու երակների թրոմբոզը/խցանումը:

2. Զարկերակային թրոմբոզ (այլ պատճառներով չբացատրվող և համապատասխան թեստերով հաստատված) - ներառում է (բայց չի սահմանափակվում հետևյալով) սրտամկանի ինֆարկտը (պսակաձև զարկերակի թրոմբոզ), ծայրամասային/միջընդերային/ցանցենու զարկերակների թրոմբոզներ, ինսուլտ՝ միջազգային սահմանումների համապատասխան, ինչպես նաև այլ օրգանների ինֆարկտներ (օր.՝ երիկամ, լյարդ կամ փայծաղ) տեսանելի թրոմբի բացակայության պայմաններում [1, 3]:

3. Մանր անոթային դաշտ

❖ *Կասկածելի* (հայտնաբերված ֆիզիկալ գնման ժամանակ)

Livedo racemosa (այլ պատճառներով չբացատրվող) – մանուշակագույն, «ցանցաձև» ոչ համասեռ, անդարձելի, ընդհատվող և ասիմետրիկ գունափոխությամբ բժավոր մաշկային հետք է: ՀՖՀ-ի դրսևորումներից մեկն է՝ ի տարբերություն *livedo reticularis*-ի, որը համասեռ, դարձելի, չընդհատվող և համաչափ գունափոխություն է և ՀՖՀ-ի դրսևորում չէ:

Livedoid vasculopathy lesions (լիվեդոիդ վասկուլոպաթիկ ախտահարումներ) – այլ կերպ չբացատրվող ցավոտ պապուլաներ և երիթեմատոզ-մանուշակագույն պուրպուրա, որոնք կարող են արագ վերածվել հեմոռագիկ վեզիկուլների կամ բուլաների: Նշում. եթե պատմվում են, կարող են առաջացնել ցավոտ փոքր խոցեր:

Հակաֆոսֆոլիպիդային համախտանիշ ասոցացված (aPL) նեֆրոպաթիա (ֆիզիկական քննությամբ կամ լաբորատոր թեստերով) – այլ պատճառներով չբացատրվող կայուն՝

(ա) նոր զարգացած հիպերտոնիա կամ նախկինում լավ վերահսկվող հիպերտոնիայի վատթարացում,

(բ) սպիտակամիզություն՝ $\geq 0,5$ գ/24-ժամյա մեզի նմուշում կամ սպիտակուց/կրեատինին հարաբերություն $\geq 0,5$ մգ/մգ (50 մգ/մմոլ),

(գ) սուր երիկամային անբավարարություն (շիճուկի կրեատինինի մակարդակի բարձրացում),

(դ) գլոմերուլային միկրոսկոպիկ հեմատուրիա:

Թոքային արյունահոսություն (կլինիկական ախտանիշներով և գործիքային հետազոտությամբ) – շնչառական ախտանիշների՝ շնչահեղձության, հազի, հեմոպտոզի առկայություն: Գործիքային հետազոտությամբ հայտնաբերված թոքային արյունահոսության նշաններ և այլ պատճառներով չբացատրվող թոքային ինֆիլտրատներ:

❖ *Հավաստի (հյուսվածաբանորեն հաստատված)*

Լիվեդոիդ վասկուլոպաթիա (եթե վերոնշյալ *livedoid vasculopathy lesions* առկա են) – այլ պատճառներով չբացատրվող մաշկային փոքր անոթների թրոմբոզ և/կամ էնդոթելի պրոլիֆերացիա:

aPL նեֆրոպաթիա (եթե վերոնշյալ կասկածելի *aPL*- նեֆրոպաթիայի սահմանումը համապատասխանում է)

(ա) Սուր երիկամային անոթային կամ գլոմերուլային թրոմբոտիկ միկրոանգիոպաթիկ ախտահարումներ, ներառյալ ֆիբրինային թրոմբներ արթերիոլներում կամ գլոմերուլներում՝ առանց բորբոքային բջիջների կամ իմունային համալիրների:

(բ) Քրոնիկ երիկամային անոթային կամ գլոմերուլային ախտահարումներ, որոնք նկարագրվում են որպես զարկերակներում կամ զարկերակիկներում ձևավորված միկրոթրոմբներ՝ ռեկանալիզացիայով կամ առանց դրա, ֆիբրոգ և ֆիբրոցելյուլյար (զարկերակային կամ զարկերակիկային) խցանումներ, կեղևային օջախային ատրոֆիա, ֆիբրոգ ինտիմալ հիպերպլազիա, կամ քրոնիկ/ձևավորված գլոմերուլային թրոմբներ:

Նշում. համակարգային կարմիր գայլախտ ունեցող հիվանդների մոտ *aPL* նեֆրոպաթիան առաջանում է անկախ գայլախտային նեֆրիտի հետ կապված ախտահարումներից [6, 13]:

Թոքային արյունահոսություն (բրոնխոավելոյար լվացմամբ (BAL) կամ պաթոհիստոլոգիայով, եթե վերոնշյալ կասկածելի թոքային արյունահոսության նշանները համապատասխանում են)- այլ պատճառներով չբացատրվող՝ BAL-ի ժամանակ հեմոսիդերինով բեռնված մակրոֆագեր (>20%), կամ թոքային բիոպատում հայտնաբերված կապիլյարիտ կամ միկրոթրոմբոզ:

Սրտամկանի ախտահարում (գործիքային հետազոտությամբ կամ հյուսվածաբանորեն) – այլ պատճառներով չբացատրվող՝ ST- սեգմենտի բարձրացում չառաջացնող սրտամկանի ինֆարկտ՝ նորմալ կորոնար անգիոգրաֆիայով, և սրտամկանի մագնիսառեզոնանսային հետազոտությամբ հետևյալ շեղումներից մեկը՝

(ա) գադոլինիումի ուշացած կուտակում ամբողջ պատում կամ սուբէնդոկարդիալ շերտում,

(բ) T2 շեղումներ,

(գ) պերֆուզիայի ՄՌՇ շեղումներ, կամ հյուսվածաբանորեն փոքր կորոնար անոթների թրոմբոզ [17]:

Մակերիկամների արյունազեղում կամ միկրոթրոմբոզ (գործիքային հետազոտությամբ կամ հյուսվածաբանորեն)- այլ պատճառներով չբացատրվող ՀՇ կամ ՄՌՇ հետազոտությամբ տեսանելի արյունազեղում, կամ հյուսվածաբանորեն՝ մակերիկամների մանր անոթների թրոմբոզ [23]:

4. Մանկաբարձական

✓ Պրեֆետալ մահ (նախաէմբրիոնի կամ էմբրիոնի կորուստ) – այլ պատճառներով չբացատրվող կրելախախտ մինչև 10 շաբաթական ժամկետը:

✓ Պտղի մահ – այլ պատճառներով չբացատրվող կրելախախտ՝ 10 շաբաթական 0 օրից մինչև 15 շաբաթական 6 օր հղիության ժամկետը (վաղ ֆետալ մահ), կամ 16 շաբաթական 0 օրից մինչև 34 շաբաթական 0 օր հղիության ժամկետը:

✓ Պրեէկլամպսիա – սահմանվում է որպես սիստոլիկ արյան ճնշման բարձրացում ≥ 140 մմ սս և/կամ դիաստոլիկ արյան ճնշման բարձրացում ≥ 90 մմ սս, որը դիտվում է 2 անգամ, առնվազն 4 ժամ տարբերությամբ չափումների դեպքում՝ հղիության 20 շաբաթականից հետո, նախկինում նորմոտենզիվ կամ հիպերտենզիվ հիվանդների մոտ, և ստորև նշվածներից մեկի կամ մի քանիսի առկայություն [12]

(ա) սպիտակամիզություն $\geq 0,3$ մգ/մգ (30 մգ/մմոլ) պատահական մեզի նմուշում,

(բ) սպիտակուցային գլանակներ $\geq 2+$

✓ Կենտրոնական նյարդային համակարգի խանգարումներ-նոր սկզբով գլխացավ, որը չի արձագանքում դեղորայքին և չի բացատրվում այլ ախտորոշմամբ, ինսուլտ, էկլամպսիա, տեսողության խանգարումներ:

✓ Թոքի այտուց:

✓ Լյարդի ֆունկցիայի խանգարումներ-լյարդի ֆերմենտների մակարդակի բարձրացում (նորմայից ավելի քան 2 անգամ) կամ ցավ աջ թուլակողում, էպիգաստրալ շրջանում, որը չի արձագանքում դեղորայքին և չի բացատրվում այլ ախտորոշմամբ:

✓ Երիկամային անբավարարություն- շիճուկի կրեատինինի կոնցենտրացիա $>1,1$ մգ/դլ կամ կրեատինինի կոնցենտրացիայի կրկնապատկում այլ երիկամային հիվանդությունների բացակայության դեպքում:

✓ Թրոմբոցիտոպենիա- թրոմբոցիտների քանակ $<100 \times 10^9$ /լիտր:

✓ Պլազմենտար անբավարարություն-հղիության ընթացքում պտղի աճի դանդաղում՝ բացառելով անատոմիական հորմոնալ և գենետիկ շեղումները և մեկը կամ մի քանիսը ստորև նշվածներից.

- պտղի մոնիթորինգի թեստեր, որոնք բացասական են կամ անհանգստացնող, օրինակ՝ պտղի հիպօքսեմիայի նշաններ՝ դոպլերային հոսքի արագության վերլուծությամբ կամ դիաստոլիկ հոսքի բացակայությամբ պորտալարում,

- պտղի սուր ներարգանդային աճի դանդաղում,

- օլիգոհիդրամնիոզ,

- մայրական անոթային մալպերֆուզիա, որը հայտնաբերվում է պլացենտայի հիստոլոգիական քննությամբ՝ պայմանավորված պլացենտայի թրոմբոզով/ինֆարկտով [19]:

5. Մրտի փականներ

Փականների հաստացում [20]:

Փականների վեգետացիա (այլ պատճառներով չբացատրվող) – ՀՖՀ ասոցացված վեգետացիաները կարող են նմանվել ինֆեկցիոն էնդոկարդիտի վեգետացիաներին, բայց տարբերվում են իրենց քիչ ամորֆությամբ, ավելի կլորավուն են, փականներին չեն վնասում, բայց կարող են հանգեցնել փականների ֆունկցիայի խանգարման (հետհոսքի կամ ստենոզի), [9, 16, 20]:

Լաբորատոր չափորոշիչներ

1. *Գալլախտային հակակոագուլյանտ* թեստի արդյունքները պետք է մեկնաբանվեն զգուշությամբ, քանի որ կեղծ դրական և բացասական արդյունքները կարող են հանդիպել հակակոագուլյանտային թերապիա ստացող հիվանդների մոտ, ինչպես նաև սուր փուլի պատասխանի (օրինակ՝ սուր թրոմբոզ) դեպքում և հղիության ընթացքում՝ արյան կոագուլյացիոն գործոնների աճի պատճառով [10]:

2. *Հակաֆոսֆոլիպիդային հակամարմիններ*՝ հակակարդիոլիպինային IgG/IgM և հակա- $\beta 2$ -գլիկոպրոտեին I դասի IgG/IgM հակամարմիններ միջին (40–79 միավոր) և բարձր (>80 միավոր) տիտրերով ստուգված ELISA մեթոդով [21]:

3. Հեմատոլոգիա

Թրոմբոցիտոպենիա – այլ պատճառներով չբացատրվող թրոմբոցիտների ցածր քանակ՝ $20-130 \times 10^9$ /լիտր միջակայքում, հաստատված պերիֆերիկ արյան հոսքում:

Այսպիսով, ՀՖՀ ախտորոշիչ նոր չափորոշիչներն ունեն մի շարք առավելություններ, որոնց շարքին են պատկանում բարձր սպեցիֆիկությունը, ճշգրտությունը, զարկերակային, երակային թրոմբոզների ռիսկի գործոնների կշռադատված գնահատումը [5, 22]: Ընդլայնված կլինիկական չափորոշիչները հնարավորություն են տալիս ստեղծելու հիվանդների հոմոգեն խումբ, ովքեր բարձր հավանականությամբ ունեն ՀՖՀ [2]: Նոր լաբորատոր չափորոշիչների համաձայն՝ հակամարմինները տարբերակվում են չափավոր (40–79 միավոր) և բարձր (>80 միավոր) տիտրերի, ինչպես նաև IgG և IgM դասի հակամարմինների՝ նախապատվությունը տալով IgG դասի հակամարմիններին, ինչը հնարավորություն է տալիս ավելի ճշգրիտ ախտորոշելու ՀՖՀ-ն: Հիվանդությունն ախտորոշվում է, եթե առկա են առնվազն 3 միավոր կլինիկական և 3 միավոր լաբորատոր չափորոշիչներից:

Ընդունված է 28.03.25

Инновации антифосфолипидного синдрома: клинические вызовы и научный прогресс

Л.С. Едоян, А.А. Саргсян, Л.А. Варданян, К.В. Гиносян

Антифосфолипидный синдром (АФС) – это системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся артериальными, венозными или микрососудистыми тромбозами, акушерской патологией или нетромботическими проявлениями у пациентов с персистирующими антифосфолипидными антителами (аФЛ). Классификация АФС, предназначенная для идентификации гомогенных исследовательских когорт, в настоящее время основана на критериях Саппоро, опубликованных в 1999 г. и пересмотренных в 2006 г. Пересмотренные критерии Саппоро для АФС требуют наличия клинических проявлений (тромбоз или акушерская патология) и положительных лабораторных тестов (волчаночный антикоагулянт, IgG/IgM антикардиолипидные антитела и/или IgG/IgM анти- β 2-гликопротеин I антитела) с проведением, как минимум, 2 тестов на аФЛ с интервалом не менее 12 недель. Новые диагностические критерии АФС имеют ряд преимуществ, включая: высокую специфичность, точность и взвешенную оценку факторов риска артериального и венозного тромбозов. Расширенные клинические критерии позволяют создать гомогенную группу пациентов с высокой вероятностью наличия АФС. В соответствии с новыми лабораторными критериями, антитела дифференцируются по умеренным (40–79 единиц) и высоким (>80 единиц) титрам, а также по IgG и IgM классам антител, при этом предпочтение отдается антителам класса IgG, что позволяет более точно диагностировать АФС. Заболевание диагностируется, если имеется не менее 3 баллов по клиническим критериям и 3 баллов по лабораторным критериям.

The Innovations in Antiphospholipid Syndrome: Clinical Challenges and Scientific Progress

L.S. Yedoyan, A.A. Sargsyan, L.A. Vardanyan, K.V. Ginosyan

Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disease characterized by arterial, venous, or microvascular thrombosis, pregnancy morbidity, or nonthrombotic manifestations in patients with persistent antiphospholipid antibodies (aPL). Classification of APS, for identifying homogeneous research cohorts, is currently based on the Sapporo criteria published in 1999 and revised in 2006. The revised Sapporo criteria for APS require clinical manifestations (thrombosis or obstetrical pathology) and positive laboratory tests (lupus anticoagulant, IgG/IgM anticardiolipin antibodies, and/or IgG/IgM anti- β 2-glycoprotein I antibodies) with at least 2 aPL tests performed at least 12 weeks apart. The new diagnostic criteria for APS have a number of advantages, including: high specificity, accuracy, and a weighted assessment of risk factors for arterial and venous thrombosis. The expanded clinical criteria allow for the

creation of a homogeneous group of patients with a high probability of having APS. According to the new laboratory criteria, antibodies are differentiated by moderate (40-79 units) and high (>80 units) titers, as well as IgG and IgM classes of antibodies, giving preference to IgG antibodies, which allows for a more accurate diagnosis of APS. The disease is diagnosed if there are at least 3 points according to clinical criteria and 3 points according to laboratory criteria.

Գրականություն

1. Adams HP., Bendixen BH., Kappelle LJ. *et al.* Classification of subtype of acute ischemic stroke. definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. trial of org 10172 in acute stroke treatment. Stroke, 1993, 24:35–41.
2. Aggarwal R., Ringold S., Khanna D. *et al.* Distinctions between diagnostic and classification criteria. Arthritis Care Res (Hoboken), 2015, 67:891–7.
3. Amarenco P., Bogousslavsky J., Caplan LR. *et al.* The ASCOD Phenotyping of ischemic stroke (updated ASCO Phenotyping). Cerebrovasc Dis., 2013, 36:1–5.
4. Aringer M., Costenbader K., Daikh D. *et al.* European League against rheumatism/ American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheumatol., 2019, 71:1400–12.
5. Barbhaiya M., Erkan D., Ahmadzadeh Y. *et al.* Development of new International classification criteria for antiphospholipid syndrome: phase III case collection results. Ann Rheum Dis., 2020, 79:64.
6. Barbhaiya M., Taghavi M., Zuily S. *et al.* Development of new Antiphospholipid syndrome classification criteria: renal pathology subcommittee report on the characterization of Antiphospholipid antibody nephropathy. J Rheumatol., 2023.
7. Barbhaiya M., Zuily S., Ahmadzadeh Y. *et al.* Development of a new International antiphospholipid syndrome classification criteria phase I/II report: generation and reduction of candidate criteria. Arthritis Care Res (Hoboken), 2021, 73:1490–501.
8. Bernardoff I., Picq A., Loiseau P. *et al.* Antiphospholipid antibodies and the risk of autoimmune hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. Autoim mun Rev., 2022, 21:102913.
9. Cosentino F., Grant PJ., Aboyans V. *et al.* 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J, 2020, 41:255–323.
10. Devignes J., Smaïl-Tabbone M., Hervé A. *et al.* Extended persistence of antiphospholipid antibodies beyond the 12-week time interval: association with baseline antiphospholipid antibodies titres. Int J Lab Hematol., 2019, 41:726–30.
11. Devreese KMJ., de Groot PG., de Laat B. *et al.* Guidance from the scientific and standardization committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. J Thromb Haemost., 2020, 18:2828–39.
12. Erkan D., Derksen R., Levy R. *et al.* Antiphospholipid Syndrome Clinical Research Task Force report. Lupus, 2011, 20:219–24.
13. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice Bulletin, number 222. Obstet Gynecol., 2020, 135:e237–60.
14. Johnson SR., Fransen J., Khanna D. *et al.* Validation of potential classification criteria for systemic sclerosis. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64:358–67.

15. McClain MT., Arbuckle MR., Heinlen LD. et al. The prevalence, onset, and clinical significance of antiphospholipid antibodies prior to diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2004, 50:1226–32.
16. Mitchell C., Rahko PS., Blauwet LA. et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.*, 2019, 32:1–64.
17. Miyakis S., Lockshin MD., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.*, 2006, 4:295–306.
18. Puntmann VO., Valbuena S., Hinojar R. et al. Society for cardiovascular magnetic resonance (SCMR) expert consensus for CMR imaging endpoints in clinical research: part I-analytical validation and clinical qualification. *J Cardiovasc Magn Reson.*, 2018, 20:67.
19. Sciascia S., Radin M., Cecchi I. et al. 16th International congress on antiphospholipid antibodies task force report on clinical manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus*, 2021, 30:1314–26.
20. Touma Z., Cervera R., Brinks R. et al. Associations between classification criteria items in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2020, 72:1820–6.
21. Reményi B., Wilson N., Steer A. et al. World heart federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease—an evidence-based guideline. *Nat Rev Cardiol.*, 2012, 9:297–309.
22. Vandeveld A., Chayoua W., de Laat B. et al. Semiquantitative interpretation of anticardiolipin and Anti β 2Glycoprotein I antibodies measured with various analytical platforms: communication from the ISTH SSC subcommittee on lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost.*, 2022, 20:508–24.
23. Viall CA., Chamley LW. Histopathology in the placentae of women with antiphospholipid antibodies: a systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.*, 2015, 14:446–71.
24. Wallace ZS., Naden RP., Chari S. et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol.*, 2020, 72:7–19.
25. Wilson WA., Gharavi AE., Koike T. et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.*, 1999, 42:1309–11.

ՀՏԴ 616.12-008.24.275.1(575.2)

DOI: 10.54503/0514-7484-2025-65.3-54

Օրգանիզմի կենսագործունեության առանձնահատկությունները թթվածնաքաղցի պայմաններում

Ն.Յու. Ադամյան

*Երևանի պետական համալսարան, կենսաբանության ֆակուլտետ, մարդու և
կենդանիների ֆիզիոլոգիայի ամբիոն
0025, ք. Երևան, Ե. Չարենցի փ., 8*

*Բանալի բաներ. թթվածնաքաղց, նյարդային համակարգ, շնչառություն, արյան հա-
մակարգ, սիրտ, հյուսվածքներ, կենսագործունեություն, ախտա-
բանական վիճակներ*

Թթվածնաքաղցը (հիպօքսիա) թթվածնի պարունակության նվազումն է օրգանիզմի հյուսվածքներում: Այն առաջանում է թթվածնի անբավարար մատակարարման կամ հյուսվածքների կողմից վերջինիս կլանման խանգարման դեպքում: Թթվածնաքաղցի ընթացքում առաջացած ախտաբանական վիճակը պայմանավորված է դեպի հյուսվածքներ թթվածնի անցման և դրա յուրացման խանգարմամբ, որի հետևանքով կենսական կարևոր օրգաններում առաջանում են անդառնալի փոփոխություններ: Թթվածնաքաղցը նկատվում է բավականին հաճախ և հիմք է ծառայում զանազան ախտաբանական գործընթացների առաջացման համար [1, 3, 8]: Թթվածնի անբավարարության նկատմամբ առավել զգայուն է նյարդային համակարգը: Այսպես, թթվածնի մատակարարումն ամբողջովին դադարելու դեպքում գլխուղեղի մեծ կիսագնդերի կեղևում լուրջ խանգարման ախտանշաններն ի հայտ են գալիս 2,5–3 րոպե անց: Կտրուկ փոխվում է օրգանիզմի բջիջների և հյուսվածքների նյութափոխանակությունը [2, 5]: Սրտի գործունեության խանգարումներն արտահայտվում են սրտի կծկումների հաճախացմամբ, ապա թուլացմամբ, առաջանում է, այսպես կոչված, թելանման անոթազարկ: Այլ դեպքերում սրտի հաճախակի կծկումները հանկարծակի փոխարինվում են ավելի դանդաղ անոթազարկով, որն ուղեկցվում է դեմքի խիստ գունատությամբ, սառը քրտինքով: Ձեռքերն ու ոտքերը սառչում են, պատճառ դառնում ուշագնացության [6, 7]: Որոշ թունավորումների դեպքում (օրինակ՝ մեթանի, կապտաթթվի գոլորշիների շնչում) արագորեն դադարում է կենսական կարևոր օրգանների (սիրտ, գլխուղեղ) ֆունկցիան [15]: Ծանր թթվածնաքաղցից հետո օրգանիզմի վիճակը պայմանավորված է գլխուղեղի մեծ կի-

սագնդերի կեղևում առաջացող փոփոխություններով: Թթվածնաքաղցի քրոնիկական ձևերը, որոնք առաջանում են արյան շրջանառության, շնչառության երկարատև անբավարարության և որոշ հիվանդությունների հետևանքով, դրսևորվում են հևոցով, սրտխափոցով (ոչ մեծ ֆիզիկական բեռնվածության դեպքում), աշխատունակության նվազումով [17, 19, 20]:

Կարճատև թթվածնաքաղցը կարող է առաջանալ նաև օրգանիզմում թթվածնի տեղափոխությունը կամ յուրացումը խանգարող գործընթացների բացակայության դեպքում: Դա տեղի է ունենում, երբ կտրուկ մեծանում է թթվածնի պահանջը՝ կապված չափից ավելի մեծ ֆիզիկական ակտիվության հետ (ծանր ֆիզիկական աշխատանք, գերլարվածություն և այլն), [15]:

Թթվածնաքաղցի պատճառ կարող է լինել օդում թթվածնի անբավարարությունը, օրինակ՝ մեծ բարձունքներ հաղթահարելիս, հանքահորերում, ջրհորերում աշխատելիս և այլն: Երբեմն թթվածնաքաղցը կարող է առաջանալ շնչուղիները օտար մարմնով, լորձով խցանվելիս, բրոնխների կծկանքի, թոքերում սկսվող ախտաբանական գործընթացների դեպքում (այտուց, բորբոքում), երբ կտրուկ փոքրանում է թոքերի շնչառական մակերեսը, ինչպես նաև շնչառական համակարգի այլ խանգարումների ժամանակ [11]: Սուր թթվածնաքաղց նկատվում է մեծ քանակությամբ արյան կորստի, սրտամկանի ինֆարկտի և այլ ծանր վիճակներում, ինչպես նաև ածխածնի օքսիդով (շմուղ գազ) թունավորվելիս, որի հետևանքով խանգարվում է հյուսվածքներին թթվածին մատակարարելու արյան ունակությունը [4, 10]: Ամենախնտենսիվ նյութափոխանակությամբ օրգանիզմներ ունեն ժամանակակից կաթնասունները, ինչպես նաև մարդը, թռչունները, որոնց հատուկ է բարձր զգայնություն ներշնչվող օդում թթվածնի նկատմամբ: Նշված օրգանիզմներում ներշնչվող օդի թթվածինը բավարարում է օրգանիզմի կենսագործունեության ֆիզիոլոգիական պահանջը: Այդ պատճառով, երբ ներշնչվող օդում թթվածինը քիչ է, օրգանիզմը դրան իսկույն արձագանքում է՝ կենտրոնացնելով համապատասխան հարմարվողական ռեակցիաները, օրգանիզմն ապահովելով թթվածնի անհրաժեշտ քանակով [9, 12]: Եթե վերոնշյալ ռեակցիաները չեն ապահովում պահանջվող թթվածնի քանակը, ի հայտ է գալիս գործառական համակարգերի խանգարում, առաջին հերթին կենտրոնական նյարդային համակարգի: Ընդհանուր առմամբ այս բոլոր խանգարումները հանգեցնում են լեռնային հիվանդության, որի ախտանիշներն են՝ հոգնածություն, ախորժակի կորուստ, աղմուկ ականջներում, աչքերի մթագնում, գլխապտույտ, թուլություն, սրտխառնոց, շնչարգելություն, գիտակցության կորուստ [6, 12]:

Մարդու մոտ, բացի վերոնշյալից, նկատվում է հոգեվիճակի անկում: Մարդը կորցնում է մտածողության զգացողությունը: Մարդու մոտ հի-

պօքսիկ վիճակը զարգանում է ոչ միայն լեռներում կամ թռիչքների ժամանակ, այլ նաև ֆիզիկական լարվածության, սպորտի տարբեր ձևերով ինտենսիվ մարզումների և իհարկե տարբեր հիվանդությունների ժամանակ:

Թթվածնաքաղցի ախտաբանական վիճակները զարգանում են շնչառական, արյան համակարգի, ինչպես նաև հյուսվածքների շնչառական ֆերմենտների գործունեության խանգարման ժամանակ [6, 16]:

Շնչառական համակարգի հիվանդությունների ժամանակ նվազում է PO_2 -ը ավելույին օդում, վատթարանում են ավելու-մագնոթային դիֆուզիան և արյան անցումը թոքերի չօդափոխվող հատվածներով [18]: Սիրտ-անոթային հիվանդությունների ժամանակ հիպօքսիան զարգանում է շրջանառվող արյան ծավալի փոքրացման արդյունքում, սրտի հիվանդությունների ժամանակ: Արյան ֆունկցիաների խանգարման ժամանակ հիպօքսիան զարգանում է շրջանառվող հեմոգլոբինի նվազման արդյունքում [19]: Հիստոտոքսիկ հիպօքսիան զարգանում է հյուսվածքային ֆերմենտների ակտիվության անկման, հյուսվածքային շնչառության և հյուսվածքներում քիմիական պրոցեսների խանգարման արդյունքում:

Հիմնականում թթվածնաքաղցը զարգանում է այն օրգանների և համակարգերի խանգարման ժամանակ, որոնք անմիջականորեն կապված են օրգանիզմի գազափոխանակության հետ [5, 12]: Թթվածնաքաղցի ժամանակ կարևոր կոմպենսատոր փոխհատուցող մեխանիզմներից են.

1. շնչառական մեխանիզմներ՝ քեմոռեցեպտորների գրգռման արդյունքում շնչառական կենտրոնի գործունեության բարձրացում, որը բերում է շնչառության հաճախացման և խորացման,

2. հեմոդինամիկ մեխանիզմներ՝ սրտի աշխատանքի ուժեղացում, սրտի թոպեական ծավալի մեծացում, արյան ճնշման բարձրացում,

3. հեմատոզեն՝ էրիթրոցիտների քանակի բարձրացում, հեմոգլոբինի ավելացում,

4. հյուսվածքային՝ թթվածնով ուժեղ հագեցում:

Նշված կոմպենսատոր ռեակցիաներն իրականանում են ժամանակին և հաջորդաբար: Թթվածնաքաղցը, զարգանալով որպես տարբեր օրգանների և համակարգերի գործունեության խանգարման հետևանք, համարվում է յուրահատուկ խնդիր: Մեզ հիմնականում հետաքրքրում է հիպօքսիկ հիպօքսիան, այսինքն, երբ մարդու օրգանիզմը ենթարկվում է թթվածնաքաղցի՝ ներշնչվող օդում թթվածնի անբավարար քանակի պատճառով: Ներկայումս միլիոնավոր մարդիկ իրենց ողջ կյանքի ընթացքում մշտապես ենթարկվում են թթվածնաքաղցի: Երկիր մոլորակի ազգաբնակչության զգալի մասն ապրում է ծովի մակերևույթից որոշակի բարձրության վրա: Բարձրադիր գոտիների նվաճումը, ավիացիայի, տիեզերագնացության և տնտեսության զարգացումը բարձրադիր շրջաններում, աշխատանքը թունելներում և նմանատիպ այլ բնության գործունեություն,

յուն անհնար է առանց ֆիզիոլոգիական մեխանիզմների ուսումնասիրության և պրոֆիլակտիկ միջոցառումների մշակման, որոնք կապահովեն մարդու անվտանգությունը թթվածնաքաղցի անբարենպաստ պայմաններում: Հիպօքսիայի, ինչպես նաև այլ գործոնների ազդեցության ուսումնասիրության ժամանակ կարևոր պայմաններ են համարվում ազդող գործոնի աստիճանն ու տևողությունը: Բարձր աստիճանի հիպօքսիայի արագ ազդեցության ժամանակ զարգանում է սուր հիպօքսիկ անբավարարություն [7]: Ծագում են այնպիսի ախտանշաններ, ինչպես շնչարգելությունը, սրտի արագ աշխատանքը, գլխացավերը, սրտխառնոցը և շարժումների կոորդինացիայի խանգարումը: Քրոնիկ հիպօքսիան ծագում է լեռներում երկար ժամանակ մնալիս կամ էլ այնպիսի վայրում, որտեղ թթվածինը կանոնավոր չի մատակարարվում, արյան հիվանդությունների, սրտային և շնչառական անբավարարության ժամանակ: Քրոնիկ հիպօքսիայի ախտանշանների ժամանակ նկատվում է հոգնածություն և՛ մտավոր, և՛ ֆիզիկական աշխատանքի ժամանակ [13, 14, 18]:

Ըստ առաջացման պատճառների՝ թթվածնաքաղցը լինում է՝

1. Էկզոգեն (արտաքին)
2. Էնդոգեն (ներքին)

Էկզոգեն հիպօքսիան զարգանում է արտաքին միջավայրի պայմանների փոփոխության արդյունքում: Պայմանավորված է նաև թոքերում թթվածնի պարունակության, ալվեոլների օդափոխման փոփոխությամբ:

Էնդոգեն հիպօքսիան զարգանում է օրգանիզմի գործառական համակարգերի ֆիզիոլոգիական և ախտաբանական մի շարք փոփոխությունների հետևանքով [20, 22]:

Օրգանիզմի թթվածնային անբավարարությունը, անկախ դրա ծագումնաբանությունից, անխտիր հանգեցնում է կենտրոնական նյարդային համակարգի բջիջներում օքսիդացման պրոցեսների խանգարման: Նյութափոխանակության խանգարման ուղղվածությունն այս դեպքում նույնն է թթվածնաքաղցի բոլոր ձևերի ժամանակ: Ընդհանուր գծով այդ փոփոխությունները դանդաղեցնում են էներգետիկ կապերի սինթեզը՝ իջեցնելով բջջի էներգետիկական ներուժը և ճնշելով կենսասինթեզի գործընթացները: Այս ճնշումը հատկապես ցայտուն է դրսևորվում պլաստիկ նշանակության նյութերի՝ սպիտակուցների և նրանց կոմպլեքսների, ինչպես նաև տարբեր դասերի լիպիդների, այսինքն՝ բջջաթաղանթների կառուցվածքի մեջ մտնող նյութերի սինթեզման ժամանակ [21, 23, 24]:

Այսպիսով, հիպօքսիան մեր կյանքի անբաժան ուղեկիցն է: Իսկ մեր հանրապետության աշխարհագրական բարձրավանդակային դիրքն առաջացնում է միջավայրի չափավոր թթվածնային անբավարարություն, որն ավելի է դժվարացնում մարդկանց մոտ վերը նշված տարաբնույթ թթվածնաքաղցային իրավիճակը: Այդ պայմաններին օրգանիզմի կենսագործու-

նեոթյան հարմարեցման համար մշակված են մի շարք բուժիչ և կանխարգելիչ միջոցառումներ, այն է՝ կլիմայավարժեցումը, չափավոր հիպոքսիթերապիան, ինչպես նաև հակահիպոքսիկ բնական և արհեստական դեղամիջոցները, որոնք ուղղված են՝ մեղմելու օրգանիզմի հյուսվածքներում թթվածնաքաղցի ախտաբանական զարգացումները:

Ընդունված է 22.04.25

Особенности жизнедеятельности организма в условиях гипоксии

Н.Ю. Адамян

На современном этапе научно-технического прогресса значительно возросло воздействие на организм неблагоприятных факторов окружающей среды, среди которых особое место занимает кислородная недостаточность. Кислородное голодание – широко распространенное явление, выступающее центральным звеном в патологии многих заболеваний. Изучение тонких механизмов регуляции жизнедеятельности организма в условиях гипоксии является актуальным, так как способствует разработке новых адаптивных методов, которые позволят организму противостоять неблагоприятным условиям среды и сохранять свою работоспособность в этих условиях.

Features of the Vital Functions of the Body in Conditions of Hypoxia

N.Yu. Adamyan

At the present stage of scientific and technical progress, the impact of adverse environmental factors on the body has significantly increased, among which oxygen deficiency plays an essential role. Oxygen deficiency is a common phenomenon that acts as a critical target in the pathology of various diseases. The study of the subtle mechanisms of regulation of the body's vital activity under hypoxic conditions is extremely relevant, as it contributes to the development of new adaptive methods that will allow the body to withstand adverse environmental conditions and maintain its functionality in these conditions.

Գրականություն

1. Беднов И.А., Шур В.Ю. и др. Этиология и патогенез гипоксии: учебно-методическое пособие. Астрахань, 2024.
2. Бурых Э.А. Отражение резервных возможностей компенсации кислородного дефицита в динамике мозгового кровотока при острой гипоксии у человека. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова, 2014, т. 100, 11, с. 1310–1323.
3. Власова И.Г., Агаджанян Н.А. Адаптация к гипоксии на клеточно-тканевом уровне. Нур. Med. J., 1995, т. 3, 2, с. 6–10.

4. Горанчук В.В., Шустов Е.Б., Андреева Л.И. и др. Биохимические детерминанты и механизмы развития экстремальной гипоксической гипоксии. Физиология человека, 1999, т. 25, 4, с. 118–129.
5. Грачёв В.И., Маринкин И.О., Севрюков И.Т. Влияние гипоксии на центральную нервную систему, органы и ткани с учетом возрастных особенностей. Текст научной статьи по специальности «Фундаментальная медицина», 2018, 19, с. 40–49.
6. Закончиков К.Ф. Адаптация. Гипоксия. Здоровье. М., 1996.
7. Литвицкий П.Ф. Гипоксия. Вопросы современной педиатрии, 2016, т. 15, 1, с. 45–58.
8. Лукьянова Л.Д., Чернобаева Г.Н., Романова В.Е. Влияние периодической адаптации к гипоксии на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях мозга крыс с различной устойчивостью к кислородной недостаточности. Бюл. эксп. биол. и мед. 1995, т. 120, 12, с. 572–575.
9. Малах О.Н., Крестьянинова Т.Ю. Биологические и социальные эффекты адаптации к гипобарической гипоксии, М., 2024.
10. Манухина Е.Б., Лямина Н.П., Долотовская П.В. и др. Роль оксида азота и окислительных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии. Кардиология, 2002, 11, с. 73–84.
11. Надточий Е.В. Повреждающее влияние гипоксии на состояние мукоцилиарного аппарата у больных бронхиальной астмой. Бюл. физиологии и патологии дыхания, 2015, 58, с. 30–33.
12. Сафонов В.А. Человек в воздушном океане, М., 2006.
13. Семин В.И., Степанова Ю.А. Перинатальная гипоксия: патогенетические аспекты и подходы к диагностике (обзор литературы). Часть I. Медицинская визуализация, 2015, 2, с. 95–105.
14. Сеньчукова М.А., Макарова Е.В. и др. Современные представления о роли гипоксии в развитии радиорезистентности злокачественных опухолей. Сибирский онкологический журнал, 2020, т. 19, 6, с. 141–147.
15. Сороко С.И. Перестройка интегративных механизмов регуляции физиологических функций организма человека в условиях экспериментальной и высокогорной гипоксии. В кн: Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты, М., 2004.
16. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Современные представления о патогенезе гипоксий. Классификация гипоксий и пусковые механизмы их развития. Саратовский Государственный Медицинский Университет, современные наукоемкие технологии, 2006, 5, с. 54–60.
17. Фролов Б.А. Гипоксия (учебное пособие). Международный журнал экспериментального образования, 2015, т. 2, 2, с. 198–200.
18. Чижов А.Я., Агаджанян Н.А. Физиология, патофизиология: гипоксия, гипо- и гиперкапния. Учебник для вузов, М., 2024.
19. Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Родионова Д.М. Гипоксия и оксидантный стресс при недостаточности мозгового кровообращения и эффективные пути их коррекции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, СПб., 2022, т. 122, 8, с. 35–40.
20. Шевченко Е.А., Ляляев В.А., Потемина Т.Е. Гипоксия и гипероксия в вопросах и ответах. Учебное пособие, 2013.
21. Boychuk CR., Mendelowitz D. Developmental changes in GABAergic neurotransmission to presympathetic and cardiac parasympathetic neurons in the brainstem. J. Neurophysiol., 2013, v. 110, № 3, pp. 672–679.
22. Lovering A.T., Fraigne J.J. et al. Medullary respiratory neural activity during hypoxia in NREM and REM sleep in the cat. J. Neurophysiol., 2006, № 95, pp. 803–810.
23. Naeije R. Physiological adaptation of the cardiovascular system to high altitude. Prog Cardiovasc Dis., 2010, v. 52, 6, pp. 456–466.
24. Uryumtsev D.Y., Gulyaeva V.V. et al. Effect of Acute Hypoxia on Cardiorespiratory Coherence in Male Runners PMID, 2020.

ՀՏԴ 616.89-008.454

DOI: 10.54503/0514-7484-2025-65.3-60

Միջնադարյան պատկերացումները դեպրեսիայի առաջացման մեխանիզմների, բուժման և խնամքի մասին

Կ.Ա. Մոսիկյան

*Մերոպ Մաշտոցի անվան հին ձեռագրերի գիտահետազոտական ինստիտուտ
0009, Երևան, Մաշտոցի 53*

Բանալի բաներ. դեպրեսիա, մելանքոլիա, սև մաղձ, օքսիդատիվ սթրես, օքսիդացում, հակաօքսիդանտային համակարգ, ռեակտիվ թթվածին, Ամիդոլվաթ Ամասիացի, Մխիթար Հերացի, Իբն Սինա, մարմնի խառնվածք

Ժամանակակից աշխարհում հաճախ միջնադարի հետ զուգահեռները դիտարկվում են իբրև Նոր աշխարհի մարդու ռացիոնալ, համակարգված և ուղղագիծ գիտակցության այլընտրանք։ Միջնադարին դիմումը նաև ժամանակի մարտահրավերներին պատասխանելու փորձ է։ Այսօր միջնադարն այլևս չի ընկալվում իբրև «խավար և բարբարոս», այլ ազգերի և մշակույթների միջև փոխհարաբերություններում հանդուրժողականության և ստեղծագործական փոխկապվածության օրինակ։ Անցյալի գիտական հայեցակարգերի ընկալումը, դրանց ըմբռնումը՝ ներկա գաղափարների հետ անքակտելի կապվածության պայմաններում, ոչ միայն զուտ պատմական արձանագրում է, այլ նաև տվյալ ժամանակաշրջանի, դրա արժեքների և գաղափարների չափորոշիչ։ Հետևելով հնագույն, անտիկ, միջնադարյան, Վերածննդի և նոր ժամանակաշրջանի գիտականության հերթագայմանը՝ ակնհայտ է դառնում, որ դրանց միջև հնարավոր չէ դնել հստակ սահմաններ, որովհետև մեկը մյուսի օրգանական շարունակությունն է և հիմքը։ Այս տեսանկյունից միջնադարյան բժշկագիտության ներքին տրամաբանական կառույցը, բնութագրական մոտեցումները, դրանց դրվածքը, լուծումների որոնումը, կանխավարկածների առաջքաշումը նույնպես ունեն ինչպես տեսական, այնպես էլ գործնական արդիականություն։ Դրանց վերլուծությունն ըստ էության հնարավորություն է տալիս այդ վերլուծության արդյունքները համեմատելու կամ օգտագործելու՝ ի նպաստ ժամանակակից բժշկագիտության։

Միջնադարյան պատկերացումներով հիվանդություններն առաջանում են մարմնի ներքին խառնվածքը ձևավորող չորս կենսական հեղափոխությունների՝ արյան, լորձի, դեղին և սև մաղձի, բնական հարաբերակցության

քանակական և որակական փոփոխությունների հետևանքով: Մասնավորապես մեղանքովիա (սևմաղձոտություն) հիվանդության առաջացման պատասխանատուն համարվում էր սև մաղձը, թեպետ ի սկզբանե՝ Հիպոկրատեսի ներդրմամբ, «մեղանքովիա» եզրը կիրառվում էր ոչ թե որպես հիվանդության անվանում, այլ սևամաղձային խառնվածքային տիպ: Տասնիններորդ դարում մտածողության և զգայական վիճակի այդ խանգարումն անվանեցին «դեպրեսիա» (ընկճախտ):

Անտիկ և միջնադարյան բժիշկների համոզմամբ օրգանիզմում սև մաղձի մեծ քանակ կարող է առաջանալ կամ սննդառությանը մասնակցող օրգանների հիվանդությունների հետևանքով, երբ սննդի յուրացման ընթացքում դրա բնականոն «եփման» փոխարեն տեղի է ունենում մարսողական գործընթացի աստիճանականության խախտում, որի արդյունքում սննդախյուսն «այրվում» է, կամ երբ ինչ-որ պատճառով հնարավոր չի լինում հեռացնել այս հեղահյութի ավելցուկը, և այն անընդհատ կուտակվում է: Այդպիսի կուտակում նկարագրվում է, օրինակ, փայծաղի հիվանդությունների ժամանակ, երբ վերջինս ի գործ է իրականացնելու իր երկու կարևորագույն համարվող գործառույթները՝ լյարդից արյան նստվածքի և դրա «այրումից» առաջացած «մոխրի» դուրսբերումը և նրա մեջ հավաքվող սև մաղձի ավելցուկի ժամանակին հեռացումը [9]: Սև մաղձի ավելորդ քանակ կարող է ձևավորվել նաև անմարս սննդային մնացորդների արտագատման դժվարության հետևանքով, երբ դրանց նոսր, ջրային մասը ներծծվում է կամ դուրս է գալիս, իսկ պինդ, խիտ զանգվածը նստվածք է տալիս աղիներում: Երբեմն էլ այդպիսի կուտակումների սկզբնաղբյուր է դառնում այնպիսի սնունդը, որն ակտիվորեն սև մաղձ է գոյացնում:

Իր «Օգուտ բժշկութեան» երկում Ամիրդովլաթ Ամասիացին, հիմք ընդունելով Ջաքարիայի որդու¹ խոսքը, նույնպես դեպրեսիայի² առաջացման պատճառ է համարում սև մաղձի մեծ քանակը մարմնում: Այն հաճախ գոյանում է ստամոքսում հեղահյութերի «այրման» հետևանքով, որոնք, վերածվելով սևամաղձային վատորակ գոլորշիների, բարձրանում են ուղեղ [2]: Գոլորշիներից բացի, «այրված» հեղահյութերն առաջացնում են նաև թանձր զանգված, որը, նստելով անոթների պատերին, նույնպես վերածվում է կպչուն և ծանր սև մաղձի³: Ավելի սուր վիճակի պատասխանատու նա համարում է փայծաղի ներգրավվածությունը: Զուգահեռաբար

¹ Ջաքարիայի որդի Մուհամեդը պարսկական ծագումով անվանի բժիշկ էր: Ամբողջական անունը՝ Աբու Բեքր Մուհամմեդ Իբն Ջաքարիա էր-Ռազի: Մահացել է 932 թ.:

² Բառացի՝ «մալախուլիա»:

³ Այսինքն՝ նկարագրվում է սև մաղձի երկու տարատեսակ՝ գոլորշանման, որը շրջանառում է արյան հետ, և թանձր, կպչուն նյութ, որը նստում է անոթի պատերին:

Ամիրդովլաթը բերում է Ռուֆուսի⁴ կարծիքն այն մասին, որ դեպրեսիան առաջանում է լորձի և արյան «այրման» հետևանքով, քանի որ բոլոր հեղահյութերի «այրման» արդյունքում, ի վերջո, ձևավորվում է սև մաղձ: Նա նկարագրում է նաև մեծ բժշկապետներից շատերի համար ընդունելի հաջորդ մեխանիզմը, երբ ընդունած կերակուրն ինչ-որ պատճառով չի հասցնում «հալվել», այլ անմիջապես «այրվում» է⁵, և հիվանդը ուտելուց հետո փքվում է, ուռչում: Մենդի կոպիտ, անմաքս մասը դժվար է դուրս գալիս օրգանիզմից՝ հաճախ առաջացնելով փորկապություն, իսկ «այրված» մասից ձևավորված վատորակ հեղահյութերը գոլորշիների ձևով բարձրանում են ուղեղ և այնտեղ կուտակվելով՝ հիվանդի «փմացքը տանին» [2], այսինքն՝ խաթարում են ուղեղի գործունեությունը: Վկայակոչելով Գալենոսին՝ Իբն Սինան նույնպես նկարագրում է դեպրեսիայի նմանատիպ վիճակ, որի համար խթանող հանգամանք է համարում լյարդի ուժեղ տաքացումը, երբ կուտակված սննդային նյութի և դրա գոլորշիների ավելցուկը, որովայնի պատի խցանված անոթներում «այրվելով», վերածվում է սև մաղձի: Դրա հետևանքով ստեղծված հիվանդագին վիճակը նա կոչում է «փքուն մեղանքովիա»՝ դրա պատճառը համարելով այն, որ այդպիսի հիվանդների մոտ սնունդը չհասունանալով փչանում է նախքան արյուն ներթափանցելը [5, 9]:

Հնդհանուր առմամբ միջնադարյան բժիշկները նկարագրում էին դեպրեսիայի առաջացման երկու հիմնական մեխանիզմ՝ առանց ախտածին հեղահյութի օջախային կուտակման և դրա կուտակմամբ: Առաջին դեպքում սև մաղձի դեպի գլուխ բարձրացող խիտ ու ծանր գոլորշիները, իրենց «մթությամբ» ճնշելով ուղեղի պնևման, անհանգստացնում են նրան, ինչպես ճնշում և սարսափեցնում է արտաքին խավարը [8, 9]: Դրանց ազդեցությամբ մարմնի խառնվածքը շեղվում է դեպի սև մաղձին բնորոշ սառն ու չոր որակներ՝ արգելափակելով և խավարի մեջ սուզելով ուղեղի հյուսվածքն ու պնևմայի (կենսաշնչի) լուսային էությունը: Այսպիսի խառնվածքը, տհաճ լինելով պնևմայի համար, թուլացնում է նրան [8, 9]:

Հիվանդության երկրորդ տարբերակն ուղեկցվում է ուղեղում ախտածին սև մաղձային նյութի կուտակմամբ, որը, մարմնի տարբեր մասերից արյան հոսքով հասնելով ուղեղ, կա՛մ ներծծվում է ուղեղի հյուսվածքի մեջ, կա՛մ լցվում ուղեղի փորոքներ: Նյութը կարող է ձևավորվել նաև հենց ուղեղի անոթներում՝ դրանց պարունակության «այրման» կամ պղտորման հետևանքով:

Եթե դեպրեսիան չէր ուղեկցվում ուղեղում սև մաղձային նյութի օջախային կուտակումներով, ապա այն կապում էին սրտի խառնվածքի

⁴ Ռուֆուս Եփեսացի (80–150 թթ.), Հին աշխարհի նշանավոր բժիշկ, կազմախոս:

⁵ Այնպես, ինչպես, եթե սառած մթերքը դնենք ուժեղ կրակի վրա:

փոփոխության հետ: Համարվում էր, որ ուղեղը մշտապես գործակցում է սրտի հետ, քանի որ ուղեղում գործառող հոգեկան պնևման կապված է կենդանական պնևմայի հետ, որի նստավայրը սիրտն է: Հետևաբար՝ սրտի վատորակ խառնվածքը հնարավորություն ունի վնասելու ուղեղը [8]:

Միջնադարյան նկարագրություններում դեպրեսիայի բնութագրական նշանները հիվանդի մոտ առկա վախերն են, անհանգստությունը, անվստահությունը, համոզմունքը, որ իրեն կախարդել են կամ թունավորել: Նկարագրվում է նաև բնորոշ գոտոց՝ երբեմն թթվահամ, երբեմն նեխահամ: Հիվանդը բերանում արյունահամ է զգում, հարաճուն թուլություն է լինում և ինքնասպանության հակում: Տևական անքնությունը հանգեցնում է մղձավանջներով հագեցած անհանգիստ քնի: Տպավորիչ են նկարագրվում գիշերային այդ մղձավանջները: Մարդն իրեն տեսնում է խավարում՝ հրեշավոր անբնական սովերներով շրջապատված, կամ կարծես ընկնում է բարձր տեղից, կամ խեղդվում է ծովում, կամ ինչ-որ նեղ տեղում է, որտեղից չի կարողանում դուրս գալ [2, 8]:

Սակայն դեպրեսիայի առաջացման անմիջական պատճառը, ինչպես ժամանակակից, այնպես էլ միջնադարյան բժշկությանը լիովին պարզ չէր: Իրն Սինան գրում է. «Որոշ բժիշկներ կարծում են, որ մելանքոլիան առաջանում է չար ոգիներից, բայց նրան, ով ուսումնասիրում է բժշկություն, հետաքրքիր չէ՝ արդյոք այն առաջանում է ոգիներից, թե՞ ոչ: Ըստ որում մենք պնդում ենք, որ եթե անգամ այն առաջանում է ոգիներից, դա, այնուամենայնիվ, տեղի է ունենում խառնվածքի վնասման հետևանքով՝ փոխելով այն սև մաղձայինի, այնպես որ մոտակա պատճառը սև մաղձն է, իսկ մնացածը՝ թող դրա սկզբնաղբյուր լինեն ոգիները կամ չլինեն» [9]: Այս մոտեցումներից ելնելով էլ միջնադարում տարբերակում էին դեպրեսիայի առաջացման մի քանի պատճառներ, որոնք սովորաբար բաժանվում էին երկու խմբի՝ գերբնական և բնական:

1. Գերբնական պատճառը Աստվածային նախախնամությունն էր կամ սատանայի միջնորդությունը, որն ավելի հաճախ գործում էր անուղղակիորեն՝ կախարդների և մոգերի ձեռամբ: Այս դեպքում անիմաստ էր օգտագործել սովորական դեղամիջոցներ, այլ միայն հոգևոր միջոցներ, ինչպիսիք էին ապաշխարությունը, մեղքերից մաքրագործվելը և որոշ հմայական ծիսակարգեր:

2. Բնական պատճառների մեջ տարբերում էին (ա). գլոբալ պատճառներ, երբ հիվանդությունն առաջանում էր մոլորակների ու աստղերի անհաջող դասավորության հետևանքով՝ ի սկզբանե ձևավորելով մարմնի մելանքոլիկ խառնվածք, որը գտնվում էր Սատուրնի ազդեցության տակ: Ըստ այդմ, ընդօրինակելով մոլորակների դիրքը և դիմելով որոշակի տեքստերի, մշակում էին այնպիսի գործողություններ, որոնք համակրա-

բար ազդելով մակրոկոսմոսի վրա՝ նվազագույնի կհասցնեին չար ազդեցությունը: Այս դեպքում կարևորվում էին նաև մարդու սննդակարգն ու կենսական պայմանները: Իսկ (բ). մասնավոր պատճառները մի կողմից մարդու ժառանգական և ծանր քրոնիկ հիվանդություններն էին կամ ծերությունը, մյուս կողմից դրանք ինքնաստեղծ պատճառներ էին, որ պայմանավորվում էին որոշակի առաջնային օրգանական փոփոխություններով, որոնք ուղեկցվում էին սև մաղձի մեծաքանակ արտադրությամբ: Բժիշկների մասնագիտական տիրույթում հատկապես այս ձևն էր գերակայում [10]:

Միջնադարյան նշանավոր բժիշկների աշխատություններում սև մաղձի նկարագրության վերլուծությունը ենթադրել է տալիս, որ եթե ֆիզիոլոգիական սև մաղձը, այսպես կոչված, «արյան մրուրն է», այսինքն՝ դրա խոշոր բջիջների՝ էրիթրոցիտների և թրոմբոցիտների զանգվածը, ապա ախտածին սև մաղձը մարմնում ֆիզիոլոգիական գործընթացների արդյունքում առաջացած արգասիքների և մնացորդային նյութերի ընդհանուր անվանումն է: Սակայն սև մաղձային նյութը կարևոր է օրգանիզմի համար, քանի որ նպաստում է մարսողական և իմուն համակարգի գործունեությանը: Դրա չափավոր քանակը կարգավորում է աղիների շարժողականությունը: Սրանից է կախված ընդհանրապես օրգանիզմում էներգիայի մատակարարումը:

Սև մաղձի գերարտադրությունը միջնադարյան բժիշկները համարում էին ներքին համակարգերի անսարքության հետևանք՝ կապված մարմնում հեղահյութերի ազատ տեղաշարժի անհնարինության կամ սխալ սննդակարգի հետևանքով առաջացած բջջային խափանումների հետ: Կանգային երևույթները կապվում էին նաև նյարդային համակարգի խնդիրների հետ: Սթրեսն ու գերհոգնածությունը, վատթարացնելով ներքին կառուցվածքների աշխատանքը վերահսկող ինքնավար նյարդային համակարգի գործունեությունը, դառնում էին սպազմի առաջացման հիմք, որից էլ՝ լեղու արտահոսքի դանդաղում և կանգային վիճակ: Հետաքրքիր դիտարկում է այն կարծիքը, որ մելանքոլիան հաճախ լուծվում է թուրքով և այլ անոթների լայնացմամբ, քանի որ ընկճված հոգեվիճակի հետևանքով դանդաղում է նաև արյան բնականոն հոսքը, որը կանգային վիճակ է առաջացնում ավելի հաճախ թուրքային հանգույցներում, երբեմն էլ մարմնի այլ մասերում [8]: Իբրև այս ամենի հետևանք՝ նկարագրվում էր մարմնում սառը և չոր բնության հաստատումը: Հենց այս որակների հետ էին կապում մելանքոլիայի կլինիկական ախտանշանները և նկարագրում դրանց դեմ պայքարի միջոցները:

Կար նաև ընդունված կարծիք, որ հիվանդը, որի մարմնում ախտածին հեղուկը (սև մաղձը) գտնվում է շարժման մեջ, ավելի հեշտ է բուժվում, քան նա, ում մոտ այն կուտակված է և անշարժ: Սև մաղձի շարժու-

նությունը հաստատվում էր փսխման զանգվածի, արտաթորանքի, մեզի մեջ դրա առկայությամբ, ինչպես նաև մաշկի գույնի մզացմամբ, պեպեններով, խոցերով, լայնացած անոթներով, հետանցքից կամ պոչուկից սև հեղուկի արտահոսքով և հիվանդի ագրեսիվությամբ: Այս բոլոր նշանները ցույց էին տալիս, որ սև մաղձը հիվանդի մոտ անջատվում ու առանձնանում է արյունից, և եթե նկարագրվում էր նշված ախտանիշներից թեկուզ մեկը, դա համարվում էր դրական կանխորոշման հիմք [9]:

Սև մաղձին վերագրվում էր ներքին հսկայական էներգիայի անսպասելի ակտիվացման ունակություն, որի առկայությամբ ամեն ինչ կարող էր ակնթարթորեն այրվել, որին էլ հաջորդում էին կենսոժի սարսափելի անկումը և ընդհանուր ընկճված հիվանդագին վիճակը: Էներգիայի հզոր ալիքին հաջորդող սարսափելի փլուզումների հերթագայումը համարվում էր առաջացող խելագարության հիմնական պատճառը [11]:

Դեպրեսիայի առաջացման մեխանիզմի միջնադարյան նկարագրությունները զարմանալի նմանություն ունեն ժամանակակից բժշկության մեջ վերջերս մի շարք նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների (Լու Գերիգի, Պարկինսոնի, Ալցհեյմերի հիվանդության, ցրված սկլերոզի, դեպրեսիայի և աուտիզմի սպեկտրի խանգարումների) լաբորատոր մարկեր համարվող օքսիդատիվ սթրեսի հետ: Օքսիդատիվ սթրեսը օքսիդացման ռեակցիայի ակնթարթային առաջացում է («այրո՞ւմ»), երբ հակաօքսիդանտային համակարգը գործառնում է ոչ լիարժեք: Այն արտացոլում է մարմնում ռեակտիվ թթվածնի տեսակների ակտիվացման և հակաօքսիդանտային կենսաբանական համակարգի կարողության միջև անհավասարակշռությունը, երբ հնարավոր չի լինում օրգանիզմը ժամանակին մաքրել օքսիդացման ռեակցիայի միջանկյալ արգասիքներից և վերականգնել պատճառված վնասը («նյութի կուտակո՞ւմ»): Սպիտակուցների օքսիդացմամբ առաջանում են ռեակտիվ ածանցյալներ, պերօքսիդներ և ազատ ռադիկալներ («խարա՞մ, մոխի՞ր»), որոնք կուտակվում են և վնասում բջիջների բոլոր բաղադրիչները: Այդ նյութերը սովորական պայմաններում արտադրվում են որպես նորմալ բջջային նյութափոխանակության կողմնակի արտադրանք և չեն վնասում բջջին: Հակառակը, մարդու իմունային համակարգը պայքարելու համար օգտագործում է օքսիդատիվ սթրես-պաթոգեններ: Սակայն ակտիվացած ֆագոցիտներն արտադրում են մեծ քանակով ռեակտիվ թթվածնի տարբեր տեսակներ, որոնց աղբյուրը միտոքոնդրիումներն են՝ օրգանիզմին էներգիա մատակարարող հիմնական բջջային օրգանոիդները: Այսինքն, առանց անհրաժեշտության անտեղի ծախսելով միտոքոնդրիումների արտադրած էներգիայի մեծ քանակը, օրգանիզմում առաջանում է էներգիայի խիստ անբավարարություն՝ անհրաժեշտ նյութափոխանակության իրականացման համար, որը բերում է թույլ, ապատիկ, ընկճված վիճակի: Բազմաթիվ ուսումնասիրությո-

յուններ են ցույց տվել օքսիդատիվ սթրեսի կապը դեպրեսիայի պաթոգեն գործընթացի հետ [13]:

Դեպրեսիայի վերը նկարագրված ժամանակակից և միջնադարյան ախտածին մեխանիզմների նմանությունը մեզ թույլ է տալիս դրա բուժման ու սննդակարգի ընտրության ժամանակակից մոտեցումները նույնպես փորձել համադրել միջնադարյանի հետ՝ ոչ թե փոխարինելով մեկը մյուսով, այլ դրանց զուգահեռամբ գտնելով տրամաբանական հիմքերը:

Ըստ Ամիրդովլաթ Ամասիացու՝ սև մաղձի ակտիվ արտադրության խթանման պատճառ կարող են դառնալ շատ թթու, բնությամբ սառը և չոր կերակրի արագ ընդունումը, անկանոն սեռական կյանքը, հաճախակի լուգանքները, անքնությունը, ինչպես նաև բարձր ինտենսիվության սառը և չոր դեղերի առատ օգտագործումը կամ ինչ-որ այլ պատճառով առաջացած արյան թանձրությունը [4]: Ընդհանուր առմամբ ընդունված կարծիք կար, որ հողային բնությամբ այս հեղահիյութի (սև մաղձի) առաջացման սկզբնաղբյուրը սառը և չոր բնությամբ սնունդն է կամ ընդունված կերակրի սաստիկ սառեցումն ու չորացումը օրգանիզմում դրան նպաստող պայմանների առկայության դեպքում:

Ըստ հին բժշկապետների՝ մարմինը դեղամիջոցների և սննդի վրա ներգործում է իր բնության խառնվածքով և բնածին ջերմությամբ: Սակայն, եթե կերակուրը սոսկ ենթարկվում է մարմնի բնությանը՝ դրա ազդեցությամբ որոշակի փոփոխություններ կրելով, ապա դեղը ինքն է մարմնի բնությունն իրեն ենթարկում և փոփոխում այն: Իսկ այն նյութերը, որոնք միաժամանակ և՛ դեղ են, և՛ կերակուր, և այդ պատճառով կոչվում են դեղորայքային սնունդ, իրենց որակական և կառուցվածքային բնութագրերով շատ մոտ են մարմնի բնությանը: Դրա շնորհիվ այս նյութերը համեմատաբար հեշտությամբ կարողանում են մարմնի փոփոխված խառնվածքը վերադարձնել իր նախկին, սովորական վիճակին [1]:

Միջնադարում հիվանդության բուժման մեթոդի ընտրության համար ընդունված մոտեցում էր ցանկացած հիվանդության բուժման ծրագրի մեջ միաժամանակ ներառել ինչպես դեղորայք՝ անհրաժեշտ բուժական գործողություններով, այնպես էլ ճիշտ ներգործություն բոլոր հինգ զգայարանների վրա՝ համապատասխան սննդակարգի, լուգանքների, շփումների, մերսման, բույրաբուժության, զունաբուժության, երաժշտությամբ կամ ընդհանուր առմամբ՝ ձայներով բուժման (բնության ձայներ, աղոթք, խոսքի ներգործություն) ձևով: Ուղեղի հետ կապված խնդիրներ լուծելու համար կիրառվում էր նաև այուրվեդա հիշեցնող գործողություն, ընդ որում գլխի օծումը կատարվում էր ոչ միայն յուղերով, այլ նաև կաթով [4, 5]:

Բուժման սկզբնական փուլում անհրաժեշտ էր համարվում հիվանդության անմիջական պատճառի, այս դեպքում՝ սև մաղձի ավելցուկի հեռացումը մարմնից: Սակայն հեռացնելուց առաջ այն նախ պետք է բերվեր

համապատասխան նոսրության և նրբության, որով հնարավոր կդառնար բնական բացվածքներով կամ մաշկի ծակոտիներով դրա արտազատումը: Այլ կերպ ասած, ախտածին հեղահյույթը նախ պետք է հասունանար, քանի որ սառը, չհասունացած նյութի հեռացման փորձը կարող էր հանգեցնել օրգանիզմից դրա լուծված, ջրային մասի արագ դուրսբերման, որի արդյունքում օրգանիզմում մնացած թանձրուկից ազատվելն ավելի կդժվարանար: Հետևաբար, հասունացումն անհրաժեշտ էր դիտվում՝ նախ ախտածին հեղուկի թանձրուկը թուլացնելու, նոսրացնելու, այն համասեռ դարձնելու և հետո միայն ուղեղից և մարմնի մյուս մասերից հեռացնելու համար: Հասունացնող դեղամիջոցներ էին համարվում նոսրացնող, լուծող և մանրացնող նյութերը: Սև մաղձի հասունացման ժամկետը սովորաբար հաշվարկվում էր մոտավորապես 15 օր: Հասունացնող դեղերին (ուռենու, մանուշակի, ջրաշուշանի տերևների և սառը բնույթով բանջարեղենի եփուկ, երիցուկ, վայրի վարդ և այլն) խառնում էին նաև մի քիչ քացախ՝ դեղամիջոցների ներգործությունն ավելի խորը շերտեր թափանցելի դարձնելու նպատակով: Քացախի սառը բնությունը, որ կարող էր ավելացնել սև մաղձի սառնությունը, կոտրում էին մեղրով:

Հասունացումից հետո սկսվում էր բուժման երկրորդ փուլը՝ ախտածին հեղահյույթի դուրսբերումը մարմնից: Սկզբում օրգանիզմը դատարկում էին թեթև դեղերով: Սկսում էին գլխից՝ զուգահեռաբար մաքրելով նաև սիրտը և ամբողջ մարմինը: Այս նպատակի համար օգտագործում էին այնպիսի մեթոդներ, ինչպես՝ արյան բացթողումը, հոգնաները, ռեկտալ տեղադրվող դեղորայքը, փսխում առաջացնող միջոցները, թքարտադրության խթանումն ու գոյացած թքի հեռացումը, ապակյա սրվակների տեղադրումը, որոնցով սև մաղձը դուրս էր բերվում մաշկի ծակոտիներով:

Հատուկ տեղ էր հատկացվում լուծողականներին: Իբրև լուծողական հաճախ կիրառում էին խնկակաղին (միրոբալան, myrobalan), որ ասիական բժշկարաններում սովորաբար անվանվում է «հալիլա», ինչպես նաև՝ գաղձ (*Cuscuta*), փիճի ծառի սունկը (*Agaricus albus*), սեննա (*Senna*): Եթե սև մաղձային նյութը հաստատապես սառն էր, ապա այն հեռացնում էին գաղձից, հալվեախեժից, հելլեբորից (հերբակ, *Helleboarus*) պատրաստված հաբերով: Հաճախ օգտագործում էին «այարիճ» կոչվող բաղադրյալ լուծողականը, որը գաղձի եփուկ էր՝ չամիչի և այլ նյութերի հետ (գաղձ, չամիչ, սև հալիլա, հունական նարդոս, ջուր): Իսկ դրա մեկ այլ տարբերակը, որ կոչվում էր «դառը այարիճ» (ֆիկրա), պատրաստում էին սաբուրից (հալվե), որի վրա ավելացնում էին չինական դարչին, հերձու խեժ կամ ցեյլոնյան դարչին՝ դրանց նոսրացնող, լուծող հատկության համար: Եթե այս համեմատաբար փափուկ դեղամիջոցները չէին օգնում, ապա տալիս էին հալվեախեժով և հալվեի տարբեր տեսակներով պատրաստված ուժեղ լու-

ծողական [2, 9]: Արաբական բժշկության մեջ լուծողականները համարվում էին աստվածային դեղեր, հատկապես այարիճը, քանի որ, ըստ ընդունված համոզմունքի, լուծելն աստվածային գործառույթ է, իսկ կապելը՝ սատանայական: Ի դեպ, «լուծել» ասելով չպետք է հասկանալ միայն փորլուծություն առաջացնելը, այլ ընդհանրապես բնության լուծումը: Առաջնային փորլուծությունը՝ նախքան բնության լուծումը, նույնիսկ վտանգավոր էր համարվում: Բնության լուծման արտահայտություններ էին փսխումը, առատ քրտնարտադրությունը, քթից արյունահոսությունը, խորխի արտազատումը, կղանքի փափկացումը և այս համապատկերում, բնական է, նաև փորլուծությունը և այլ երևույթներ:

Ախտածին նյութն օրգանիզմից դուրս մղելու համար, բացի դեղորայքից, կիրառվում էր մանուալ և ֆիզիոթերապիա՝ մերսում, փաթաթում, շփումներ, ֆիզիկական վարժանքներ: Մարմնի ստորին հատվածներից դեպի գլուխ բարձրացող նյութի ընթացքը կասեցնելու նպատակով փաթաթում էին ստորին վերջույթները: Իսկ այն գլխից հետ մղելու համար օգտակար էին համարվում ոտքերի շփումները աղով և մանուշակի յուղով, ինչպես նաև մերսումը՝ աղով և երիցուկի յուղով: Վերջույթների մերսումն ու փաթաթումը համարվում էին մարմինն արդյունավետ դատարկող միջոցներ, հատկապես, եթե արվում էին հիվանդին կերակրելուց առաջ: Խորհուրդ էին տրվում նաև ֆիզիկական վարժանքներ, ընդ որում այնպիսիք, որ գլուխը չշարժվի մարմնի հետ միասին, այլ մնա հնարավորինս անշարժ, և ավելի շատ շարժվեն ստորին վերջույթները: Սա արվում էր անպայման աղիները դատարկելուց հետո: Լայնորեն կիրառվում էր ջրաբուժությունը՝ ցնցուղ, լոգանք:

Շատ օգտակար մեթոդ էր համարվում փսխումը, եթե հիվանդության առաջացման սկզբնապատճառը ստամոքսի անմարսությունն էր, քանի որ դրանով օրգանիզմն ազատվում էր թանձր ու կաշտն նյութերից [2, 9]: Եթե կար վստահություն, որ ախտածին հեղահյույթը լիովին հասունացել է, գլխից հեղուկի հեռացումն իրականացվում էր հիմնականում կոկորդային ողողումների միջոցով, որի ժամանակ կիրառվում էր զարու ալյուրով, անանուխով, աղով, սամիթով և մի քանի այլ բաղադրիչներով պատրաստված դեղամիջոց: Կարևոր դեր ունեին հոտոտելիքները, որոնք բացում էին շնչուղիները և առաջ բերում փռշտոց: Օգտակար էին համարվում քթի կաթիլները, ծամող միջոցները: Կիրառվում էր բույրաբուժություն՝ անուշաբույր բույսերով (մուշկ, մանուշակ, նարդոս, ջրաշուշան, անանուխ և այլն): Ցուցված էր անուշահոտ համեմունքների առատ օգտագործումը: Սև մաղձի՝ օրգանիզմից հեռացման դժվարության դեպքում խորհուրդ էր տրվում նշանակել լապիս-լազուլի, որը ծծմբի, սիլիցիումի պարունակությամբ մուգ կապույտ հանքաքար է, նաև՝ հայկական քար կամ հայկական լազուր, լաջվարդ, որը Հայաստանի պղնձահանքերից

ստացվող ուլտրամարինն է (lapis armenius): Ըստ Մխիթար Հերացու՝ այս հանքաքարերով պատրաստվող հաբերը գլխից և ամբողջ մարմնից հեռացնում են ավելորդ հեղուկները [6, 7]: Իսկ Իբն Սինան հավելում է, որ դրանք հարմար են հատկապես սև մաղձից և թանձր հյութերից ազատվելու համար: Ըստ որում հանքաքարերն օգտագործում էին պանրի շիճուկի հետ և երկարատև՝ այդ ընթացքում կրճատելով դեղերի ընդհանուր քանակը [9]:

Սև մաղձից օրգանիզմը լիարժեք մաքրելու համար Իբն Սինան առաջարկում էր նաև որոշակի ժամանակացույց: Ըստ նրա՝ միջին աստիճանի փափկացնող հաբերով օրգանիզմը պետք էր մաքրել ամեն շաբաթ: Ուժեղ լուծողականով (հալվե պարունակող) և մեծ հաբերով՝ ամիսը մեկ, մինչև համոզվելին, որ հիվանդությունն անցել է: Թե՛ Հերացին, թե՛ Ամիրդովլաթը, թե՛ Իբն Սինան չափազանց օգտակար էին համարում քացախի օշարակի («արքնճուպին», oxymel) կիրառումը: Խորհուրդ էր տրվում նաև բողկի քամած հյութ, որի մեջ դնում էին հելլեբոր (դանձլամեր, helleboarus) և թողնում մի քանի օր, որպեսզի հելլեբորի ուժը անցնի բողկին, կամ պարզապես բողկ՝ թրջած քացախի օշարակով [5, 9]: Ամիրդովլաթ Ամասիացին առաջարկում է բազմաբաղադրիչ մեկ այլ լուծողական, որի համար օգտագործում է դամոն սալոր (prunus domestica), ունաբ (zizyphus jujuba), ցորցենու պտուղ (cordia), չոր մանուշակ, մատուտակ (glycyrrhiza), անկորիզ կարմիր չամիչ, կճուր (polypodium), հալիլայի (prunus myrobalanus) երեք տարբեր տեսակներ՝ դեղին, հնդկական, Քաբուլի, նաև աբեղախոտի ծաղիկ (Stachys silvatica), գաղձ և քարխոտ (symphytum): Այս բոլորը ջրով եփելուց և քամելուց հետո ավելացնում էին աղացած և մաղած թրպուր (turbit, հիլի նման բույս է), ագարիկոն, քառորդ դրամ (1 դրամը 4,08 գրամ է) լաջվարդ քար և շաքար [2]: Եթե ախտածին նյութի և դրա գոլորշիների աղբյուրը ստամոքսն էր, նախ անհրաժեշտ էր համարվում ուշադրություն դարձնել, թե ինչից է ստամոքսում գոյանում անցանկալի հեղահյութը:

Օրգանիզմից սև մաղձը դուրս բերելու հետ մեկտեղ անհրաժեշտ էր պայքարել նաև դրա երկու հիմնական որակների դեմ՝ չորության և սառնության: Ավելի կարևոր և առաջնահերթ էր համարվում հիվանդի չոր խառնվածքի խոնավացումը, քան նրա սառը խառնվածքի տաքացումը: Այնպես որ խառնվածքի փոփոխմանն ուղղված գործողություններն ավելի շատ ուղղված էին չորության հաղթահարմանը: Ավելին, նկատի ունենալով, որ սառը դեղամիջոցները սովորաբար ունենում են խոնավության որոշակի ավելցուկ, կար կարծիք, որ սառը նյութից սև մաղձ չի գոյանում, և գոյացածն էլ ընկճվում է: Այդ պատճառով, երբ անհրաժեշտ էր լինում վերականգնել լյարդի վիճակը, որպեսզի նրա մեջ չառաջանա սև մաղձ, հաճախ տալիս էին հենց սառեցնող նյութեր, որոնք, ունենալով խոնա-

վացնող հատկություն, հակառակ էին դիտվում սև մադձի չորությամբ՝ արգելակելով դրա արտադրությունը, իսկ մարմնի խառնվածքը, գերակայություն ստանալով, կարողանում էր կարգի բերել վնասակար նյութի արտադրությունն ու ազդեցությունը [9]:

Հիմնական ախտանշաններից մեկը՝ անքնությունը, հաղթահարելու համար հիվանդի գլուխը ցողում էին երիցուկի թուրմով: Ամիրդովլաթն առաջարկում է մանուշակի յուղը խառնել աղջիկ երեխայի մոր կաթին և դրանով օծել հիվանդի գլուխը: Նա նաև խորհուրդ է տալիս մանուշակից, կակաչի կեղևից և հազարի սերմից պատրաստված թուրմի՝ Մասարջվեյի⁶ դեղատոմսը: Իրապես, քունը կարգավորելն ամենալավ բուժումն էր համարվում: Իբն Սինան կարծում էր, որ դրանից ստացած օգուտն ավելի շատ է, քան նույնիսկ կակաչի պատճառած վնասը [9]:

Չորության հաղթահարման համար գլուխը մշտապես խոնավացնում էին՝ ցողելով տարբեր եփուկներով և տաքացրած յուղերով: Անհրաժեշտ էր համարվում նաև ամեն օր ընդունել մի քիչ հալվեախեժ, դառը օշինդրի եփուկ կամ թուրմ: Ընդհանրապես խոնավացնող միջոցների շարքն անպայման համալրվում էր օշինդրով, դափնու տերևով կամ գաճաճ անանուխով: Խորհուրդ էր տրվում նաև ամեն երեկո խմել թունդ քացախ՝ ծովասոխով, միաժամանակ զգուշանալով քացախի սառը ազդեցությունից:

Բույրաբուժությունը (արոմաթերապիան) իրականացնում էին հավասարակշռող բարդ դեղերի անուշահոտությամբ, որոնք պարունակում էին քափուր, մուշկ և նշանակալի քանակով մանուշակի յուղ, որն իր հոտով հաղթահարում էր քափուրի և մուշկի չորությունը: Մառը բուրավետ նյութերից կիրառվում էր նաև ջրաշուշանը (նունուֆար): Ի դեպ, մուշկի արտահայտված հակաօքսիդանտ բնույթը ներկայումս հաստատված է փորձնական ճանապարհով, որի պատճառով այն այժմ էլ օգտագործվում է օքսիդատիվ սթրեսով պայմանավորված հիվանդությունների բուժման ժամանակ: Մուշկն ունի նաև վերականգնող և իմունախթանիչ հատկություններ[12]:

Դեպրեսիայի բուժման մեջ կարևոր դերակատարում ունեն նաև գունաբուժությունը, որի կիրառման ժամանակ նախապատվությունը տրվում էր կարմիր գույնին: Կարմիրի երանգների ակտիվացնող հատկությունը դրական էր ազդում հիվանդի ապատիկ, ընկճված վիճակի վրա:

Հաշվի առնելով նկարագրվածը՝ կարելի է մոտավորապես համակարգել դեպրեսիայի ապաքինման համար անհրաժեշտ դեղորայքին,

⁶ Մասարջվեյ իբն Ջալալ, ապրել է 7-րդ դարում: Հրեական ծագումով արաբ բժիշկ էր, ծնունդով Բասրայից:

սննդին, բուժական ընդհանուր միջոցառումներին և հիվանդի խնամքին հասցեագրված միջնադարյան բժիշկների հիմնական պահանջները:

Սառը խառնվածքը թույլ չի տալիս լիարժեք յուրացնել սնունդը, հետևաբար՝ ուտելուց առաջ խորհուրդ էր տրվում լոգանք ընդունել կամ չափավոր տաք ջրով ցողել գլուխն ու մարմինը: Օգտակար էր դիտվում, եթե լոգանքն ուղեկցվում էր վերջույթների թեթևակի մերսումով:

Սնունդը, ընդհանուր առմամբ, պետք է բավարար խոնավ լինի և դյուրահալ: Այստեղ, սակայն, կարևոր դիտարկում Հին աշխարհի բժիշկներից. բանն այն է, որ կոպիտ սնունդը, որն առաջացնում է շատ լորձ, դանդաղ և երկար մարսվելով, երբեմն կարող է հակադրվել սև մաղձին, իսկ փափուկ և նուրբ սնունդը, օրգանիզմում սև մաղձի ակտիվության պայմաններում արագորեն այրվելով, կարող է առաջացնել սև մաղձի նոր քանակ: Հետևաբար՝ ամեն անգամ, երբ դեպրեսիայով հիվանդի ստամոքսում սնունդը փչանում էր (այսինքն՝ նեխում էր կամ արագ այրման էր ենթարկվում), նրան ստիպում էին փսխման միջոցով դուրս բերել այն, հատկապես եթե բերանում թթվահամ էր զգում: Փսխումից հետո որոշ ժամանակ թույլ չէին տալիս ոչինչ ուտել [9]:

Թույլատրվում էր խմել չափավոր քանակով փոքր-ինչ նոսրացված սպիտակ գինի, ինչպես նաև խորհուրդ էր տրվում լսել երաժշտություն և թռչունների ծվլոց:

Ախորժակի կտրուկ անկումը համարվում էր հիվանդության չարորակացման նշան, քանի որ այդ դեպքում ամբողջ մարմինը հայտնվում էր չորության տիրապետության տակ:

Դեպրեսիայով հիվանդին արգելվում էր օգտագործել լոբազգիներ, ապխտած միս, ոսպ, կաղամբ, խիտ և երիտասարդ գինի և ամեն տեսակ աղ դրած, աղի, կծու և թթու կերակուրներ, կենդանական ճարպեր, որոնք, լրացուցիչ խթանելով այրումը կամ օքսիդացումը, սև մաղձի առաջացման պատճառ են դառնում: Խորհուրդ էր տրվում ընդունել յուղոտ և քաղցր սնունդ, որոնց միջակ խառնվածքը հավասարակշռող դեր է կատարում: Ըստ Ամիրդովլաթի՝ օրգանիզմում սև մաղձի քանակը պակասեցնելու համար հարկ է օգտագործել սև սիսեռի, բակլայի և գարու ջուր, ընկույզի և նշի ձեթ, սպանախ, օշարակ, մսի արգանակ, եռացրած գինի [3]: Ըստ Միս. Հերացու՝ շատ կարևոր է, որպեսզի կերակուրը ստամոքսում փքվածություն, գազեր չառաջացնի: Նա առաջարկում էր տալ նոսր ու սպիտակ գինի, որն ունի չափավոր տաքություն: Կարելի է նաև թռչնամիս՝ անտառահավ, լեռնահավ, հավի ճուտ և նրբամիս ձուկ [5]: Եվ ընդհանրապես պետք է զգուշանալ այն մթերքներից, որոնք թանձր են, մածուցիկ և բնույթով չոր ու սառը: Մաղձային նյութի՝ ուղեղի հյուսվածքի մեջ թափանցումը կանխելու համար անհրաժեշտ է նաև ամրացնել ուղեղի անոթների

պատերը: Այդ նպատակով հիվանդին հատկապես ճաշից հետո կերակրում էին թթու պտուղներով՝ թթու նուռ, խնձոր, տանձ, խակ խաղող [8]:

Դեպրեսիայի ժամանակ միջնադարում կիրառվող դեղորայքի նույնիսկ մակերեսային վերլուծությամբ ակնհայտ է դառնում, որ դրանց մեծ մասն օժտված է հակաօքսիդանտային, թունազերծող, վերականգնող, իմունախթանիչ հատկություններով: Սակայն ընդհանրացումների և որոշակի եզրահանգումների համար, իհարկե, անհրաժեշտ են կլինիկական և լաբորատոր երկարաժամկետ հետազոտություններ:

Ընդունված է 29.01.25

Средневековые представления о депрессии: механизмы происхождения, лечение и уход

К.А. Мосикян

Статья посвящена рассмотрению средневековых представлений о депрессии, одной из крупнейших проблем современной медицины. Изучение средневековых описаний механизмов этого заболевания обнаруживает удивительное сходство не только с общими подходами современной медицины, но и с результатами новейших научных исследований, в частности с оксидативным стрессом как лабораторным маркером депрессии и рядом нейродегенеративных заболеваний. Рассмотрена непосредственная связь депрессии с различными метаболическими процессами и, в первую очередь, с питанием.

С этой точки зрения внутренняя логическая структура средневековой медицины, характерные подходы, их постановка, поиск решений, выдвижение гипотез также имеют как теоретическое, так и практическое значение. Их анализ по сути открывает возможность сравнить или использовать результаты этого исследования на благо современной медицины.

Medieval Conceptions of the Mechanisms, Treatment and Care of Depression

K.A. Mosikyan

The article is devoted to the examination of medieval conceptions about depression, one of the greatest challenges of modern medicine. The study of medieval descriptions of the mechanisms of this disease reveals surprising similarities not only with the general approaches of modern medicine, but also with the results of the latest scientific research, particularly with oxidative stress as a laboratory marker of depression and a number of neurodegenerative diseases. The direct connection of

depression with various metabolic processes, and, first of all, with nutrition, is considered.

From this point of view, the internal logical structure of medieval medicine, characteristic approaches, their setting, search for solutions, putting forward presumptions also have both theoretical and practical relevance. Their analysis essentially opens up the possibility of comparing or using the results of this study for the benefit of modern medicine.

Գրականություն

1. Ամիրդովլաթի Ամասիացոյ Անգիտաց Անպէտ կամ բառարան բժշկական նիւթոց, ի յոյս ընծայեաց Կ.Յ. Բասմաջեան, Վիեննա, 1926, էջ 3:
2. *Ամիրդովլաթ Ամասիացի*, Օգոստ բժշկութեան, Ձեռագրերի բաղդատությամբ, առաջաբանով, ծանոթություններով և բառգրքով, խմբ.՝ Ստ. Մալխասյանցի, Երևան, 1940, էջ 150:
3. *Ամիրդովլաթ Ամասիացի*, Ուսումն բժշկութեանն է այս (աշխ.՝ Դ. Կարապետյանի), Երևան, 2014, էջ 144, 145:
4. *Ամիրդովլաթ Ամասիացի*, Ախրապատին (յառաջագիտութիւն հիւանդին), թ. 175ա, ՄՄ 266:
5. Մխիթարայ բժշկապետի Հերացոյ Ջերմանց մխիթարութիւն, Վենետիկ, 1832, էջ 42:
6. Մխիթար իմաստուն բժշկապետի Վասն քարանց եւ յատկութեանց նոցա եւ բժշկութեան նոցա, ՄՄ 1898, թ. 256:
7. *Մոսկլյան Կարինն*, Թանկարժեք քարերը և դրանց բուժական հատկությունները ըստ միջնադարյան աղբյուրների, Բանբեր Մատենադարանի 38, էջ 170–190, 1924:
8. Ջամբատիստա դելլա Պորտա, Բնագնություն, ՄՄ 2034, էջ 176ա–178բ:
9. *Абу Али Ибн Сина*, Канон врачебной науки, избранные разделы, Москва/Ташкент, 1994, ч. 2, с. 38 – 40, ч. 3, с. 185.
10. *Бартон Р.* Анатомия меланхолии. Все о ней: виды, причины, симптомы, прогнозы и некоторые лекарства (Пер. Айзик Ингер), М., 2005.
11. История мрачного помешательства. Меланхолия от Аристотеля до Дюрера, Лекция Рассаиус А.А., д-р проф. школы философии, сотрудник И-та философии РАН, 2015 <https://theoryandpractice.ru.>posts>10691-melancholy>
12. *Каркищенко В.Н., Дуля М.С., Хвостов Д.В., Агельдинов Р.А., Люблинский С.Л.* Анализ биологически активных соединений мускуса кабарги (*moschus moschiferus*) методом газовой хроматографии с масс-селективным детектором, Биомедицина, 2018, 1, с. 19–39.
13. *Мазо Г.Э., Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., Крижановский А.С.* Окислительный стресс в качестве одного из патогенетических звеньев в развитии депрессивных состояний. Окислительный стресс в психиатрии и неврологии, СПб., 2016, с. 79–89.

Экспериментальная и профилактическая медицина

УДК 577,112,5;612,8;615,919;616,858

DOI: 10.54503/0514-7484-2025-65.3-74

Изучение воздействия меланина на функциональную активность нейронов энторинальной коры мозга на модели болезни Альцгеймера**А.С. Оганесян, М.В. Погосян, М.А. Даниелян, А.Л. Минасян,
А.Ю. Степанян, Дж.С. Саркисян***Институт физиологии им. акад. Л.А. Орбели НАН РА
0028, Ереван, ул. Бр. Орбели, 22**Ключевые слова:* энторинальная кора, базолатеральная амигдала, амилоидная модель болезни Альцгеймера, бактериальный меланин

Болезнь Альцгеймера (БА) является основной причиной деменции и быстро становится одним из самых дорогостоящих, смертельных и отягощающих заболеваний нашего столетия [11]. В 2018 году Международная организация по борьбе с БА оценила распространенность деменции примерно в количестве 50 млн человек во всем мире, которая, по прогнозам, утроится к 2050 году, причем две трети из них проживают в странах с низким и средним уровнем дохода [4]. В последние годы демографическая ситуация в высоко-развитых странах мира меняется в сторону старения населения. Среди заболеваний, которые в настоящее время чаще всего диагностируются у пожилых людей, большой процент составляют нейродегенеративные заболевания. Болезнь Альцгеймера – один из наиболее часто диагностируемых случаев старческого слабоумия в мире. Это неизлечимый процесс, чаще всего приводящий к смерти пациента [14]. В развитых странах примерно 1 из 10 пожилых людей (старше 65 лет) страдает той или иной степенью деменции, в то время как более трети очень пожилых людей (старше 85 лет) могут иметь симптомы и признаки, связанные с деменцией [9].

Это заболевание бросает серьезный вызов глобальному здравоохранению из-за своей сложной и многофакторной природы. Помимо генетической предрасположенности, на развитие БА влияет множество факторов риска, включая старение, системные воспаления, хронические заболевания, образ жизни и воздействие окружающей среды [16]. БА представляет собой целый спектр клинических симптомов, первоначально проявляющихся в виде ранних амнестических когнитивных нарушений и трудностей с кратковременной памятью [13]. По мере прогрессирования БА у больных могут наблюдаться нарушения комплексного внимания, экспрессивной речи, зрительно-прос-

пространственной обработки и исполнительных функций [12]. Нейропсихиатрические симптомы часто сопровождают когнитивный дефицит при БА, особенно на ранних стадиях, когда преобладают тревога, депрессия и апатия. По мере прогрессирования заболевания у пациентов могут развиваться дополнительные симптомы, включая бред, галлюцинации, возбуждение/агрессию и раздражительность/лабильность [3].

Патологически БА характеризуется внеклеточным отложением β -амилоида (A β) и внутриклеточным накоплением гиперфосфорилированного тау (pTau), образующих сенильные бляшки и нейрофибриллярные клубки (NFT) соответственно [2–4]. Клинически БА ассоциируется с ухудшением памяти, часто сопровождающимся афазией, агнозией, нарушением зрительно-пространственных способностей, трудностями в абстрактном мышлении и решении проблем, а также изменениями личности и поведения [7].

Энторинальная кора (ENT) – это область мозга, в которой часто наблюдаются самые ранние гистологические изменения при БА, включая образование нейрофибриллярных клубков и гибель клеток. Недавно исследования изображений головного мозга у доклинических пациентов с БА и электрофизиологические записи, полученные на животных моделях БА, показали, что нарушение нейрональной активности в ENT предшествует нейродегенерации. Это означает, что нарушения памяти и пространственной ориентации на начальной стадии БА, скорее всего, вызваны нарушением активности, а не гибелью клеток [5]. В результате чего возникает необходимость поиска новых терапевтических средств с целью улучшения функционального состояния нейронов энторинальной коры.

В настоящей статье представлены результаты исследования влияния меланина на импульсную активность нейронов энторинальной коры в условиях модели болезни Альцгеймера.

Материал и методы

Проведены электрофизиологические исследования на 15 крысах линии Альбино (250 г): интактных (n=4), на амилоидной модели БА, индуцированной билатеральным интрацеребровентрикулярным введением A β 25–35, и выдержанных до опыта 12 нед. (n=4) и с протекцией бактериальным меланином (по 14 **инъекций** через день в дозе 1,25 мг/кг) (n=7). Введение A β 25–35 осуществляли в условиях нембуталового наркоза (40 мг/кг, в/б) по стереотаксическим координатам (AP–1; L $\pm$ 1,5; DV+3,5 мм) [8]. Вводили по 3 мкл 10^{–9} М фрагментов Ab 25–35 (агрегированного при t 37°C в течение 4 дней). Исследование проводилось в соответствии с принципами Базельской декларации и рекомендациями руководства ARRIVE [6]. В стереотаксическом аппарате производили трепанацию черепа от брегмы до лямбды и вскрывали твердую мозговую оболочку. Стекланные микроэлектроды (диаметр кончика 1–2 мкм), заполненные 2M NaCl, вводили в ENT, согласно стереотаксическим ко-

ординатам (AP–2,76; L±1,5; DV+2,9 мм), для экстраклеточной регистрации спайковой активности одиночных нейронов. Осуществляли высокочастотную стимуляцию (ВЧС) BLA посредством прямоугольных толчков тока длительностью – 0,05 мс, амплитудой 0,12–0,18 мВ, силой тока 0,32 мА и частотой 100 Гц в течение 1сек, согласно стереотаксическим координатам (AP–11; L±3,5; DV+4,0 мм). Операции осуществляли на наркотизированных животных (уреган 1,2 г/кг, в/б), зафиксированных в стереотаксическом аппарате.

Активность проявлялась в виде тетанической депрессии (ТД) и тетанической потенциации (ТП), с последующей посттетанической депрессией (ПТД) и посттетанической потенциацией (ПТП). Была проанализирована импульсная активность 248 нейронов. Активность оценивалась online регистрацией и программным математическим анализом. Проводилась селекция спайков посредством амплитудной дискриминации с выводом растров перистимульного спайкинга нейронов, построением гистограмм суммы и диаграмм усредненной частоты спайков. Использовался t-критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни Вилкоксона. Учет критических значений, в сравнении с таковыми нормального распределения, при уровнях значимости 0,05; 0,01 и 0,001 (для различных испытаний) показывает, что нейрональная активность имеет статистически значимое изменение, как минимум, на уровне 0,05. Статистическая достоверность данных достигается в результате приведенного online математического анализа с использованием стандартной ошибки для соответствующих временных отрезков анализа.

Результаты и обсуждение

Производили экстраклеточную регистрацию спайковой активности одиночных нейронов ENT в норме (56 нейронов, n=4) и на модели БА (72 нейрона, n=4) и в условиях протекции бактериальным меланином (120 нейронов, n=7). Посредством анализа на основе усредненного количества спайков (PETH), с пересчетом в межимпульсные интервалы и частоты в Гц (Frequency Average), были обнаружены следующие изменения нейрональной активности. При оценке степени выраженности депрессорных и возбудительных эффектов, на примере диаграмм усредненной частоты спайков, выведенных на основе растров пре- и постстимульных депрессорных и депрессорно-возбудительных проявлений спайковой активности нейронов ENT в норме, на модели БА и в условиях протекции меланином, с указанием средних цифровых значений в реальном времени 20 сек до и после ВЧС, получены представленные в виде дисковых диаграмм, для более наглядного представления степени выраженности в частотном отображении (в % и цифровом выражении) экспериментальных данных на рис. 4 (на основе рис. 1–3), которые привели к следующему выводу.

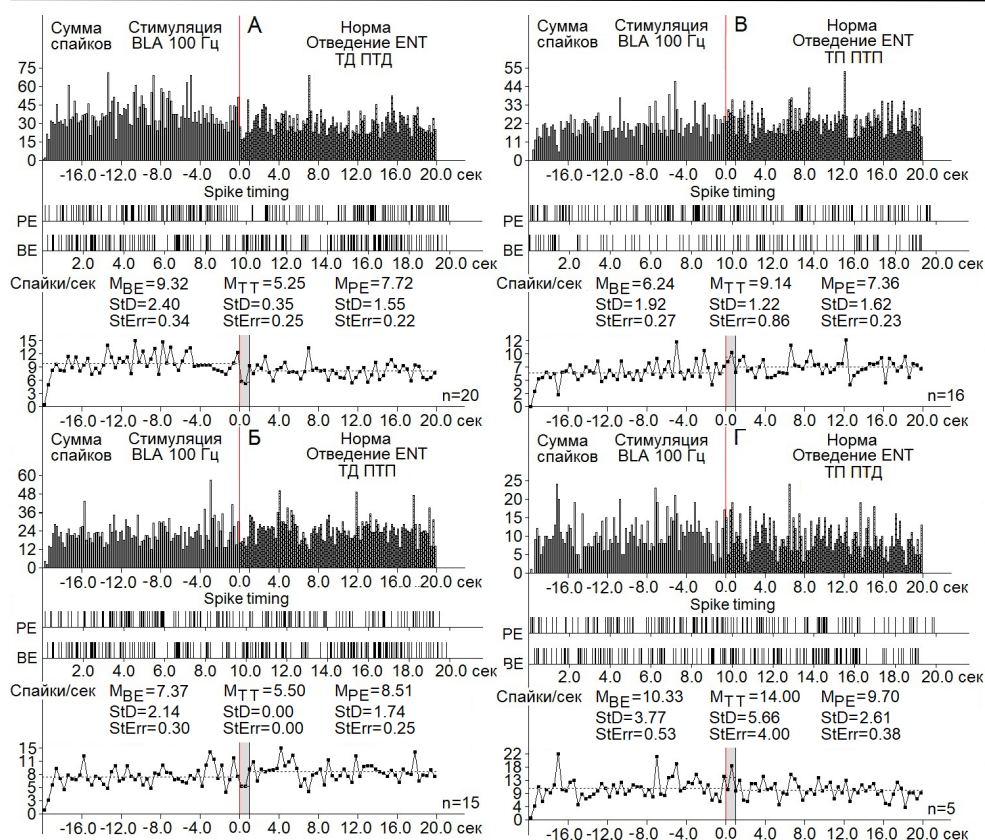


Рис. 1. А-Г – гистограммы суммы спайков пре- и постстимульных депрессорных эффектов ТД ПТД (А), в сочетании с возбудительными – ТД ПТП (Б), возбудительных – ТП ПТП (В) и возбудительно-депрессорных (Г), в реальном времени 20 сек (до и после стимуляции), нейронов ENT, вызванных ВЧС BLA в норме. Здесь и на следующих рисунках диаграммы частоты спайков, представленных в гистограммах, с усредненными значениями (М) для временных отрезков до стимуляции (BE – before event), на время тетанизации (TT – time tetanization) и после стимуляции (PE – post event), а также стандартной ошибки (StErr) в тех же пределах. Справа от диаграмм – количество испытаний (n)

Значения ТД в депрессорной и депрессорно-возбудительной последовательности и уровни ТП в возбудительной и возбудительно-депрессорной последовательности нейронов ENT при ВЧС BLA в норме достигали 1,77- и 1,34-кратного снижения и 1,46- и 1,35-кратного превышения, в сравнении с престимульным уровнем активности (рис. 1 А-В; 4 А-Г). На модели БА в нейронах ENT значения ТД в депрессорных последовательностях и уровни ТП в возбудительной последовательности достигали 2,01-, 3,04-кратного снижения и 1,12-кратного повышения соответственно, в сравнении с престимульным уровнем активности (рис. 2 А-В; 4 А-Г). Значения ТД в депрессорной

последовательности и уровни ТП – в возбудительной последовательности нейронов ENT при ВЧС BLA на модели БА с протекцией меланином оказались в пределах 2,45- и 2,70-кратного снижения и повышения престимульной активности соответственно, при отсутствии ПТП и депрессии (рис. 3 А, Б; 4 А, В). Интересная, к тому же более выраженная, картина была обнаружена при сравнении частоты пре- и постстимульной активности нейронов ENT при ВЧС BLA в указанных экспериментальных условиях.

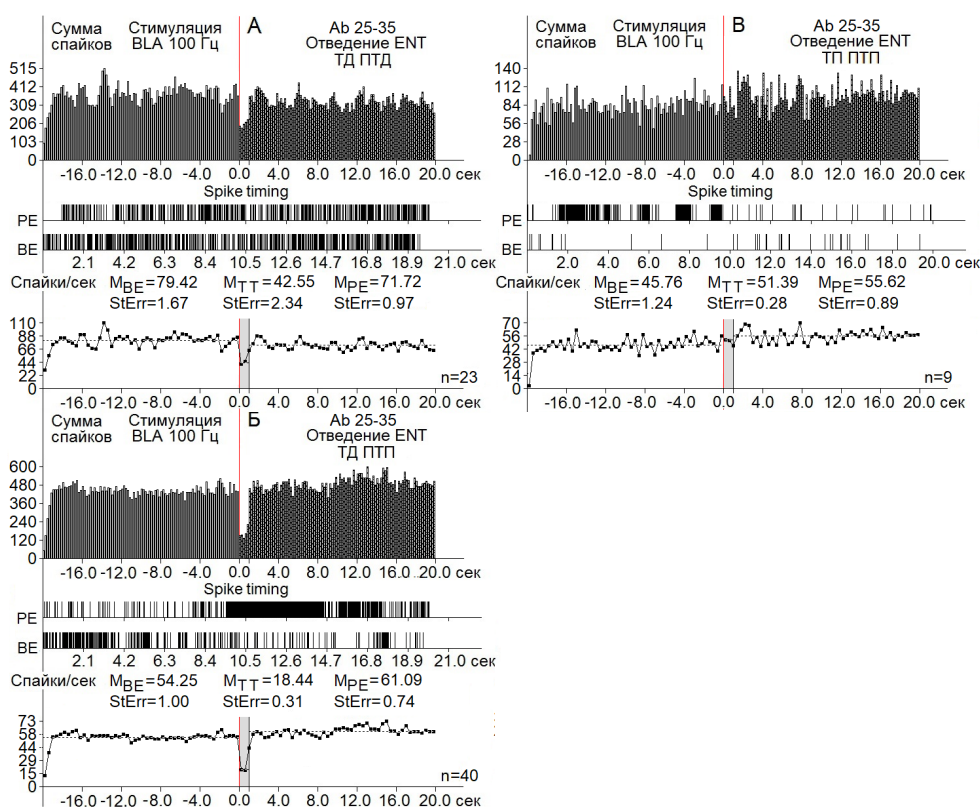


Рис. 2. А–В – гистограммы суммы спайков пре- и постстимульных тетанических депрессорных проявлений активности ТД ПТД (А), в сочетании с посттетаническими возбудительными – ТД ПТП (Б) и возбудительных – ТП ПТП (В), нейронов ENT при ВЧС BLA на модели БА, в реальном времени 20 сек (до и после стимуляции). Растеры активности А–В – детальный анализ произвольно избранных одиночных нейронов из данной группы. Справа от диаграмм – количество испытаний (n)

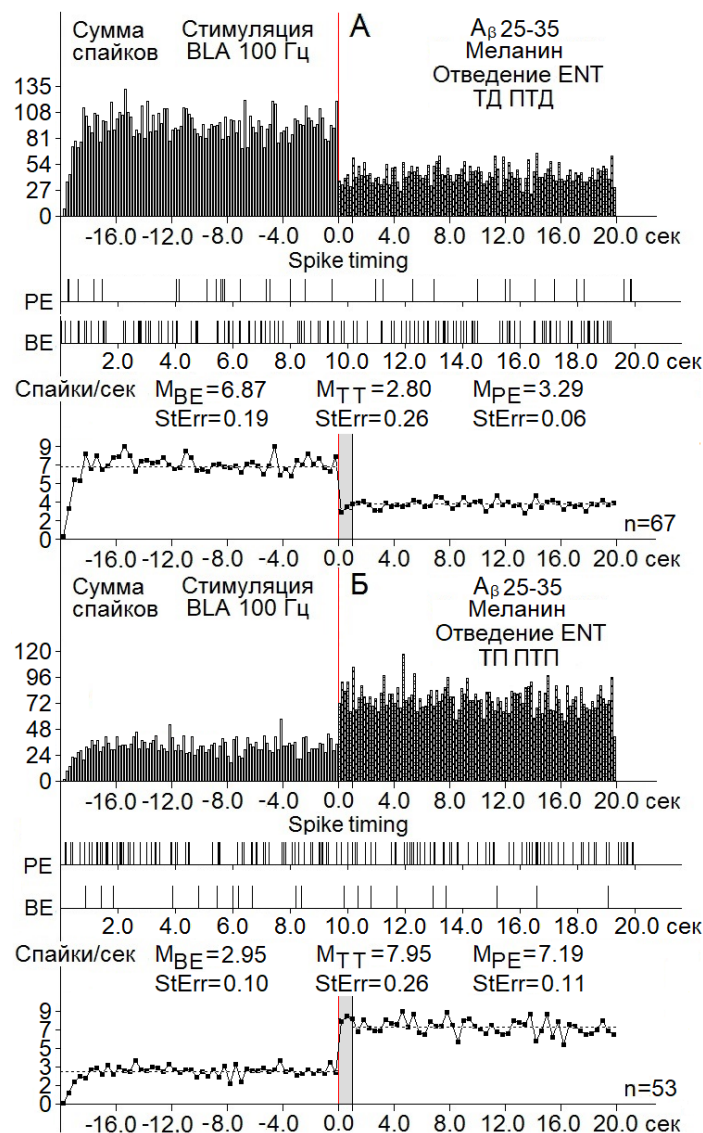


Рис. 3. А, Б – гистограммы суммы спайков пре- и постстимульных тетанических депрессорных ТД ПТД (А) и возбудительных – ТП ПТП (Б) проявлений активности нейронов ENT при ВЧС BLA на модели БА с протекцией меланином, в реальном времени 20 сек (до и после стимуляции). Растеры активности А, Б – детальный анализ произвольно избранных одиночных нейронов из данной группы. Справа от диаграмм – количество испытаний (n)

Очевидно наличие значительной эксайтотоксичности на модели БА, в сравнении с нормой, свидетельствующей о выраженной нейродегенерации, как в депрессорных, так и в возбудительных эффектах (8,50-, 7,33- и 7,31-кратно превалярующей соответственно).

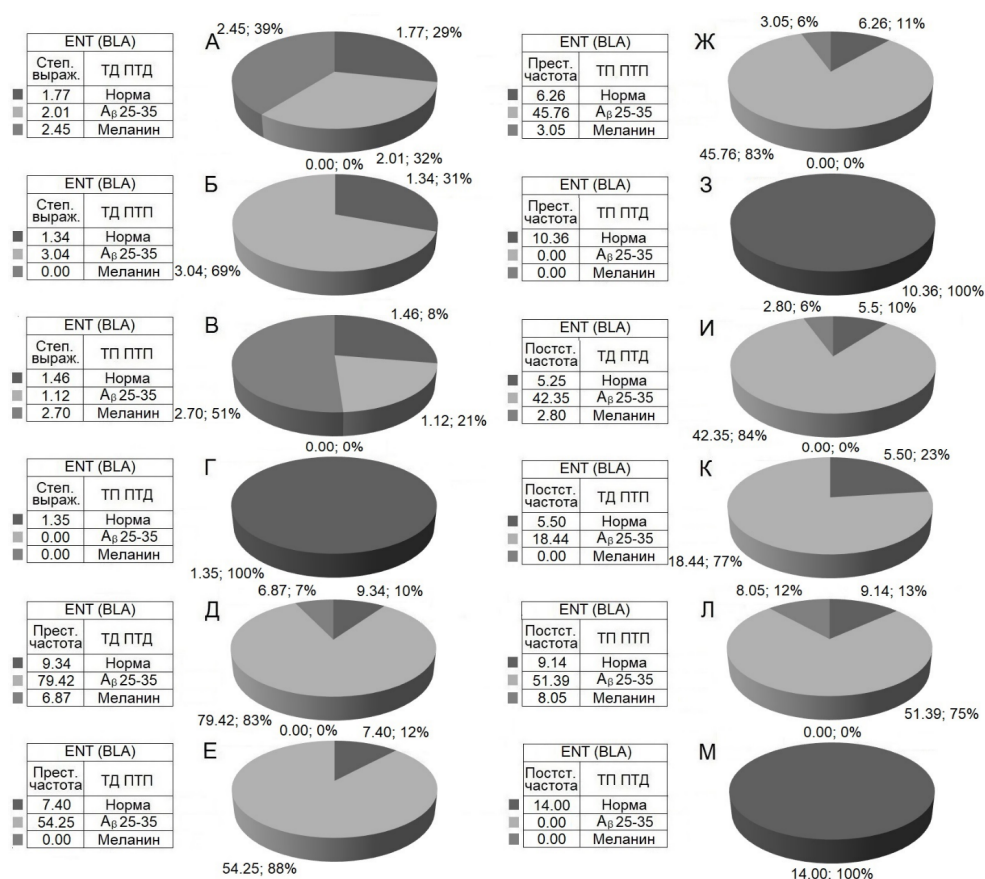


Рис. 4. А–М – процентное и цифровое соотношение степени выраженности (по усредненной частоте) депрессорных – ТД ПТД (А), депрессорно-возбудительных – ТД ПТП (Б), возбудительных – ТП ПТП (В) и возбудительно-депрессорных – ТП ПТД (Г) постстимульных эффектов в одиночных нейронах ENT при ВЧС BLA, а также частоты престаимпульной (Д-З) и постстимульной (И-М) активности, предшествующей и сопровождающей указанные проявления постстимульной активации в норме, на модели БА и в условиях протекции меланином. Обозначения: Прест. частота – престаимпульная частота, Постст. – постстимульная частота

Престаимпульная частота активности в нейронах ENT, предшествующая депрессорной и возбудительной последовательностям, на модели БА, в условиях протекции меланином, исчислялась лишь в пределах 6,87 и 3,05 соответственно, по сравнению с 9,34; 7,40; 6,26; 10,36 в норме и 75,42; 54,25; 45,76 в патологии (рис. 1–3; 4 Д-З).

Иными словами, в патологии с протекцией престаимпульная частота активности, предшествующая депрессорному постстимульному эффекту, понизилась 11,56-кратно, а таковая, предшествующая возбудительному – 15,00-кратно, с реальным приближением к норме. Таким образом, в условиях про-

текции, в сравнении с патологией, имел место очевидный и значительный спад претимпульной частоты, как в депрессорных, так и в возбудительных постстимульных эффектах. Очевидно позитивное воздействие применения меланина на функциональную активность нейронов энторинальной коры в условиях данной модели БА.

Что же касается постстимульной частоты активности нейронов ENT, то в норме, будучи сопровождаемой депрессорными и возбудительными эффектами, она достигала 5,25; 5,50 и 9,14; 14,00, а на модели БА – 42,55; 18,44 и 51,39 (рис. 1, 2 А–В; 4 И–М). Таким образом, в патологии, в сравнении с нормой, постстимульная частота в депрессорных эффектах повысилась 8,10- и 3,35-кратно, а таковая в возбудительных эффектах – 5,62-кратно. В патологии с протекцией постстимульная частота нейронов ENT, сопровождающая депрессорные и возбудительные эффекты, исчислялась в пределах 2,80 и 8,05, в сравнении с 42,55 и 51,39 в патологии без протекции и 5,25 и 9,14 в норме. Выявлено, что постстимульная частота снизилась 15,20- и 6,40-кратно, с очевидным достижением нормы. Таким образом, и в случае постстимульной частоты очевидно успешное позитивное воздействие меланина. Иными словами, выявлено мощное повышение частоты импульсной активности, как в депрессорных, так и в возбудительных постстимульных проявлениях активности на модели БА. После применения меланина зафиксировано сильное снижение частоты импульсной активности нейронов энторинальной коры, что располагает к дальнейшему изучению меланина с целью применения его в качестве терапевтического средства.

Известно, что глутаматергическая система широко вовлечена в патофизиологию БА. Была обнаружена повышенная экспрессия рецептора GluN1 в энторинальной коре головного мозга. Очевидно, что экспрессия субъединиц глутаматергических рецепторов свидетельствует об изменениях в определенных областях мозга при БА, что указывает на возможное патологическое функционирование рецепторов. Таким образом, существует необходимость дальнейших исследований для выяснения патофизиологических механизмов данного явления и дальнейшего раскрытия потенциала субъединиц глутаматергических рецепторов в качестве терапевтических мишеней [15].

Глутаматергическая дисфункция при БА, по-видимому, опосредована различными механизмами, включая связывание A β с глутаматными рецепторами, тау-связывание с собственными белками цитоскелета, что приводит к гиперактивации рецепторов, и интернализацию переносчиков глутамата, что, в свою очередь, приводит к накоплению глутамата в синаптических и внесинаптических областях. Глутамат участвует во многих важнейших сигнальных и метаболических функциях, но контроль глутаматергической системы требует постоянного умеренного воздействия, чтобы избежать эксайтотоксичности. До сих пор изменения глутаматергической сигнализации, которые способствуют этому процессу или возникают в результате этого процесса, не были досконально исследованы в мозге человека с БА. Зна-

чительные усилия были приложены для изучения эксайтотоксичности глутамата, ассоциированной с Аβ, на клеточных и животных моделях, связанных с дисфункцией проницаемых для кальция глутаматных рецепторов в нейронах. Аβ участвует в ингибировании поглощения глутамата в синаптической щели [15], чрезмерной стимуляции NMDA-рецепторов, последующем нарушении кальций-зависимых внутриклеточных путей и гибели клеток [1]. Вполне возможно, именно указанные обстоятельства лежат в основе сильного повышения частоты потенциалов действия, зафиксированного в нейронах энторинальной коры на модели болезни Альцгеймера.

Поступила 27.05.25

**Ալցհեյմերի հիվանդության մոդելով պայմանավորված ուղեղի
էնտորինալ կեղևի նեյրոնների ֆունկցիոնալ ակտիվության վրա
մելանինի ազդեցության ուսումնասիրություն**

**Ա.Ս. Հովհաննիսյան, Մ.Վ. Պողոսյան, Մ.Հ. Դանիելյան,
Ա.Լ. Մինասյան, Հ.Յու. Ստեփանյան, Ջ.Ս.Սարգսյան**

Էլեկտրաֆիզիոլոգիական հետազոտություն է կատարվել՝ գրանցելով 248 առանձին նեյրոն էնտորինալ կեղևում (ENT)՝ բարձր հաճախականությամբ գրգռմամբ (HFS), որն իրականացվել է բազուատերալ ամիգդալայի (BLA) վրա: Օգտագործվել է 15 սպիտակ լաբորատոր առնետ (250±30 գ), ինտակտ խմբում (n=4), Ալցհեյմերի հիվանդության (ԱՀ) ամիլոիդային մոդելով, որը ձևավորվել է Ab 25–35-ի երկկողմանի ներուղեղային ծակմամբ և պահպանվել է մինչև փորձը՝ 12 շաբաթ (n=4), և ԱՀ մոդելով՝ մելանինի կիրառմամբ (n=4): Գնահատվել է դեպրեսորային և գրգռիչ ազդեցությունների արտահայտման աստիճանը: Տեսանիկ դեպրեսորային արժեքները դեպրեսորային ազդեցությունների շարքում և տեսանիկ պոտենցիացիայի մակարդակները գրգռիչ ազդեցությունների դեպքում ԱՀ մոդելում հասել են համապատասխանաբար՝ 2,01; 3,04 և 1,12 անգամ: Մելանինի կիրառման դեպքում ԱՀ մոդելում նկատվել է դեպրեսորային ազդեցությունների փոքր-ինչ աճ: Տեսանիկ ազդեցությունները մեծացել են ԱՀ մոդելում և նվազել են մելանինի կիրառումից: Համեմատած նորմայի հետ՝ ախտաբանական պայմաններում նախագրգռման հաճախականությունը դեպրեսորային ազդեցությունների դեպքում աճել է 7 անգամ, իսկ գրգռիչ ազդեցությունների դեպքում՝ 6–7 անգամ: Հետխթանային դեպրեսորային ազդեցությունների հաճախականությունը ԱՀ մոդելում աճել է 4–8 անգամ, իսկ գրգռիչ ազդեցությունների դեպքում՝ 5 անգամ: Մելանինի կիրառման արդյունքում դեպրեսորային և գրգռիչ ազդեցությունների հաճախականությունները վերականգնվել են նորմայի մակարդակին մոտ:

Study of the Effect of Melanin on the Functional Activity of Neurons of the Entorhinal Cortex of the Brain on the Model of Alzheimer's Disease

A.S. Hovhannisyan, M.V. Poghosyan, M.H. Danielyan, A.L. Minasyan,
H.Y. Stepanyan, J.S. Sarkissian

Electrophysiological study was carried out by recording 248 single neurons in the entorhinal cortex (ENT) with high frequency stimulation (HFS) of the basolateral amygdala (BLA). 15 Albino rats (250 ± 30 g.) were used in the intact group ($n=4$), in the amyloid model of Alzheimer's disease (AD), induced by bilateral intracerebral injection of Ab 25–35 and preserved for 12 weeks ($n=4$) before the experiment and on the AD model with application of melanin ($n=7$). The degree of expression of depressor and excitatory effects was assessed. The values of tetanic depression in both depressor sequences and the levels of tetanic potentiation in excitatory sequences ENT neurons in the AD model, reached 2,01- and 3,04-fold and 1,12-fold prevalence, respectively. In the case of melanin application, a slight increase in depressant effects was observed in the AD model. Tetanic effects increased on the AD model and decreased with melanin application. Compared with the norm, in pathological conditions, the prestimulus frequency in case of depressive effects increased 7 times and in case of excitatory effects 6–7 times. The post-stimulus frequency of depressor effects in the AD model increased in 4–8 times, and in case of excitatory effects 5 times. As a result of melanin application, the frequency of depressor and excitatory effects were almost back to normal.

Литература

1. Bukke V.N., Archana M., Villani R. et al. The Dual Role of Glutamatergic Neurotransmission in Alzheimer's Disease: From Pathophysiology to Pharmacotherapy. *Int J Mol Sci.*, 2020, v. 21, № 20, p. 7452.
2. Dickerson B.C., Salat D.H., Greve D.N. et al. Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD. *Neurology.*, 2005, v. 65, № 3, pp. 404–11.
3. D'Onofrio G., Sancarolo D., Panza F. et al. Neuropsychiatric symptoms and functional status in Alzheimer's disease and vascular dementia patients. *Curr Alzheimer Res.*, 2012, v. 9, № 6, pp. 759–71.
4. <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2018.pdf> (accessed May 22, 2025).
5. Igarashi K.M.. Entorhinal cortex dysfunction in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci.*, 2023, v. 46, № 2, p. 124–136.
6. Kilkenny C., Browne W., Cuthill I.C., Emerson M., Altman D.G. Animal research: Reporting in vivo experiments: The ARRIVE guidelines 06 July 2010.
7. Liu E., Zhang Y., Wang J.Z. Updates in Alzheimer's disease: from basic research to diagnosis and therapies. *Transl Neurodegener.*, 2024, v. 13, № 1, p. 45.
8. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Elsevier, Academic Press, 5th ed. 2005.

9. Qiu C., Kivipelto M., von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci.*, 2009, v. 11, № 2, pp. 111–28.
10. Raghuraman R., Aoun A., Herman M. et al. Lateral Entorhinal Cortex Dysfunction in Alzheimer's Disease Mice. *bioRxiv [Preprint]*., 2024, v. 4, 2024.04.15.589589.
11. Scheltens P., De Strooper B., Kivipelto M. et al. Alzheimer's disease. *Lancet.*, 2021, v. 397, № 10284, pp. 1577–1590.
12. Tarawneh R., Holtzman D.M. The clinical problem of symptomatic Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Cold Spring Harb Perspect Med.*, 2012, v. 2, № 5, p. a006148.
13. Tran T.T., Speck C.L., Gallagher M., Bakker A.. Lateral entorhinal cortex dysfunction in amnesic mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging.*, 2022, v. 112, pp. 151–160.
14. Twarowski B., Herbet M. Inflammatory Processes in Alzheimer's Disease-Pathomechanism, Diagnosis and Treatment: A Review. *Int J Mol Sci.*, 2023, v. 24, (№7):6518.
15. Yeung J.H.Y., Walby J.L., Palpagama T.H. et al. Glutamatergic receptor expression changes in the Alzheimer's disease hippocampus and entorhinal cortex. *Brain Pathol.*, 2021, v. 31, № 6, p. e13005.
16. Zheng Q., Wang X. Alzheimer's disease: insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy. *Protein Cell.*, 2025, v.16, №2, pp. 83–120.

ՀՏԴ 612.82:616.858:612.4.018

DOI: 10.54503/0514-7484-2025-65.3-85

Կալցիում կարգավորիչ համակարգի դերը Պարկինսոնի հիվանդության պաթոգենեզում

Գ.Վ.Ստեփանյան

*Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան,
ֆիզիոլոգիայի ամբիոն
0025, Երևան, Կորյունի վ., 2*

Բանալի բառեր. Պարկինսոնի հիվանդություն, կալցիումական իոնների դիսբալանս, կալցիում կարգավորիչ համակարգ, վիտամին D, պարատհորմոն, ՊՀ-ի վաղ ախտորոշման, կանխման և բուժման նոր մոտեցումներ

Սույն աշխատանքի ուսումնասիրության առարկան *կալցիում կարգավորիչ համակարգի դերն է Պարկինսոնի հիվանդության պաթոգենեզում*: Պարկինսոնի հիվանդությունը (ՊՀ) զարգացող նեյրոդեգեներատիվ հիվանդություն է, որն ուղեկցվում է հիշողության, վարքագծային, կոգնիտիվ ֆունկցիաների խանգարումներով: Ըստ վիճակագրության՝ աշխարհում ավելի քան տասը միլիոն մարդ տառապում է այս հիվանդությամբ, ինչն այն դարձնում է հանրային առողջապահական լուրջ մարտահրավեր: Վերջին տարիներին գիտական հետազոտությունները որոշ չափով բացահայտել են կալցիում կարգավորիչ համակարգի կարևոր դերը ՊՀ-ի զարգացման գործընթացում, սակայն առաջարկվում է ավելի խոր ուսումնասիրել այս հիվանդության զարգացմանը զուգահեռ ընթացող օրգանիզմի մետաբոլիկ կարգավիճակի տատանումները, մասնավորապես Ca-ի և նրա կարգավորիչ հորմոնների հոմեոստազը, քանի որ գիտենք կալցիումական իոնների հսկայական ազդեցության մասին, երբ բջիջները թերկամ գերդոզավորվում են վերջիններով: Ցանկացած բջիջ, այդ թվում՝ սև նյութի դոֆամիներգիկ նեյրոնները նույնպես կարող են վնասվել այս մեխանիզմով:

Հետևաբար՝ թեման արդիական է, քանի որ ժամանակակից մոտեցումները Պարկինսոնի նեյրոդեգեներատիվ հիվանդության զարգացման, ինչպես նաև կանխման կամ սիմպտոմատիկ բուժման հարցերը դեռևս լիարժեք բացահայտված չեն:

Սույն աշխատանքի նպատակն է՝

- բացատրել պատճառահետևանքային կապ ՊՀ-ի և կալցիումի միջև,
- թույլ տալ կանխել հիվանդության զարգացումը դեռևս վաղ փուլերում՝ այս բոլոր, նույնիսկ չնչին շեղումները կարգավորելով,
- թերապևտիկ շտկել կալցիումի և նրա կարգավորիչ համակարգերի հոմեոստատիկ տատանումներն օրգանիզմում,
- առաջարկել ավելի խորագնին ուսումնասիրություններ կատարել այս հիվանդության զարգացմանը զուգահեռ ընթացող օրգանիզմի մետաբոլիկ կարգավիճակը, մասնավորապես Ca-ի և նրա կարգավորիչ հորմոնների հոմեոստազը հսկելով:

Վերլուծություն

Մինչև հիմնական խնդրին անդրադառնալը՝ հիշենք Պարկինսոնի հիվանդության էթիոպաթոգենեզը: ՊՀ-ն համարվում է նեյրոդեգեներատիվ խանգարում, որն առաջանում է նեյրոնների պրոգրեսիվ վնասման պատճառով և մահվան արդյունքում, ինչը բերում է ԿՆՀ-ում միջնեյրոնային կապերի խախտման և նեյրոմիջնորդանյութերի սինթեզի հավասարակշռության խանգարման, արդյունքում զարգանում են շարժումների դիսկոորդինացիա և կոգնիտիվ ֆունկցիաների ընկճում [3]: ՊՀ-ի զարգացման հիմնական մեխանիզմը սև նյութի դոֆամիներգիկ նեյրոնների քայքայումն է, որին կարող են հանգեցնել հետևյալ գործոնները [4].

- գենետիկ նախատրամադրվածությունը,
- օքսիդատիվ սթրեսը,
- միտոքոնդրիալ շնչառության խանգարումը,
- գլյուտամատի ազդեցությունը,
- կալցիումական իոնների դիսբալանսը և այլն:

Այսինքն՝ այն պոլիէթիոլոգիկ հիվանդություն է, իսկ այս բոլոր փոփոխությունները, ի վերջո, բերում են նեյրոնների ոչնչացման՝ ապոպտոզը խթանելու միջոցով: Սև նյութի դոֆամիներգիկ նեյրոնների ոչնչացումից անհետանում է նրանց ազդեցությունը բազալ կորիզների վրա, որոնք էլ իրենց հերթին բերում են շարժումների կոորդինացիայի աղավաղման:

Բազալ կորիզներում գործում են երկու հիմնական ուղիներ՝ ուղիղ և հետադարձ: Դիցուք, վերլուծենք այս երկու տարբեր ուղիների ֆունկցիոնալ առանձնահատկությունները: Ուղիղ կապը նպաստում է շարժումների ակտիվացմանը, իսկ հետադարձ կապն ունի արգելակող և թուլացնող ազդեցություն [15]: Դոֆամինը խթանում է ուղիղ կապը և արգելակում հետադարձը, հետևաբար՝ նրա անբավարարությունից առաջանում են արգելակող ազդակների ավելացում և շարժողական ֆունկցիաների դանդաղում՝ բրադիկինեզիա: Իսկ մկանների կծկման դժվարանալը հանգեցնում

է վերջիններիս ռիզիկոյան, ինչպէս նաև տրեմորի զարգացման: Դրան զուգընթաց խանգարվում է նաև պացիենտի կոգնիտիվ և փսիխոէմոցիոնալ կարգավիճակը, քանի որ խանգարվում է բազալ հանգույցների և կիսագնդերի կեղևի աշխատանքի փոխհամաձայնեցումը [11]:

Սպիտակուցների ֆոլդինգի խանգարումները

Պարկինսոնի հիվանդության զարգացման մեջ կարևոր պաթոգենետիկ մեխանիզմներից են սպիտակուցների ֆոլդինգի դեֆեկտները [2], որի արդյունքում նրանք քայքայվում են ֆերմենտատիվ եղանակով և, անլուծելի սպիտակուցային կուտակումներ առաջացնելով, բերում բջջի վնասման: Սպիտակուցների ագրեգացիայի պատճառը կամ նրանց գերքանակն է, կամ ոչ ճիշտ ֆոլդինգի և սխալ ձևավորված տարածական կառուցվածքի արդյունքում առաջացած այդ «կոտրտված» սպիտակուցների մաքրման անհնարինությունն է բջջից (այսինքն՝ պրոտեոսոմալ դեգրադացիայի անլիարժեքությունը):

Ներբջջային պրոտեազների չկառավարվող ակտիվացումը

ՊՀ-ի զարգացման մեջ մեկ այլ հիմնական մեխանիզմ է պրոտեազների չափից դուրս ակտիվացումը, որը հանգեցնում է ներբջջային պրոտեոլիզի խթանման, որի արդյունքում առաջանում են քայքայված սպիտակուցային արգասիքների ագրեգատներ: Էնդոգեն պրոտեազների ակտիվացման մեջ շատ կարևոր է կալցիումական իոնների և կալցիումով կարգավորվող ֆերմենտների դերը, այդ ֆերմենտներն են կալպայինը և կալցինեյրինը, որոնք ունեն մեծ նշանակություն նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների զարգացման մեջ [2]:

Կալպային ֆերմենտը ցիտոզոլային կալցիումով ակտիվացող ներբջջային ցիստեյնային պրոտեազ է: Ակտիվ կալպայինի ազդեցությամբ ներբջջային սուբստրատների պրոտեոլիզը բերում է նեյրոնների կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ ամբողջականության խախտման: Մասնավորապես պետք է նշել ֆերմենտի գլխավոր սուբստրատ հանդիսացող α -սպեկտրինին, որի քայքայման արգասիքները համարվում են նյարդային բջիջների պրոտեոլիտիկ վնասման բիոմարկեր: Այսպիսով, ախտաբանական վիճակներում կալպինի անկառավարելի ակտիվացումն այլ պրոտեազների հետ մեկտեղ բերում է սպեկտրինի քայքայման, ԴՆԹ-ի ֆրագմենտացիայի և բջջի ծրագրավորված մահվան: Կալպայինի ակտիվացումը տեղի է ունենում միտոքոնդրիալ դիսֆունկցիայի, օքսիդատիվ սթրեսի, կալցիումի քանակի շատացման, բալանսի խանգարման պարագայում: Եվ այս վիճակները կարող են առաջանալ Պարկինսոնի հիվանդության էքսպերիմենտալ մոդելներ ստեղծելով՝ օգտագործելով որոշակի նեյրոտոքսիկներ (ՆԱԴ H_2 - դեհիդրոդենազի ինհիբիտորներ ՄՖՏՊ, ՄՖՊ+, ռոտենոն): Վերը նշված նեյրոտոքսիկներով հարուցված ներբջջային կալցիումի շատացումից և ակտիվ պրոտեազների ազդեցությունից էլ հենց

խթանվում է նաև ապոպտոզի ինդուկտորների առաջացումը: Պարկինսոնի հիվանդության ախտահյուսվածաբանության մեջ առանցքային նշանակություն ունեն Լևի ցիտոտոքսիկ մարմնիկները, որոնք կազմված են հիմնականում α -սինուկլեինի ագրեգատներից [6]: Վերջինիս քայքայումն ակտիվ կալպին 1-ով և բարձրամոլեկուլյար սպիտակուցային շղթաների առաջացումն ընկած են Լևի մարմնիկների ձևավորման հիմքում՝ սև նյութի դոֆամիներգիկ նեյրոնների վնասման բիոմարկեր:

Կալցինեյրինը Ca/կալմոդուլին կախյալ սերին-տրիոնին պրոտեին-ֆոսֆատազ է, էքսպրեսվում է գրեթե բոլոր հյուսվածքներում, մասնավորապես նյարդայինում: Սուբստրատների դեֆոսֆորիլացումով (նեյրոնալ ազդակային ուղիների մոլեկուլյար կոմպոնենտների) կալցինեյրինը մասնակցում է նյարդային հյուսվածքի ֆունկցիոնալ ակտիվության կարգավորմանը՝ սինապտիկ պլաստիկության, սինապտոգենեզի, սինապտիկ տրանսմիսիայի, մեդիատորների ձեռքագատման, ընկալիչների և իոնալիին անցուղիների կարգավիճակի, ապոպտոզի և գենների էքսպրեսիայի: Արդեն իսկ պարզ է դառնում կալցիում-կախյալ կալցինեյրինի աշխատանքի խանգարման արդյունքում առաջացող նյարդային բջիջների կործանարար վնասումը:

Վիտամին D-ի, պարատ հորմոնի և այլ կալցիում կարգավորիչ համակարգերի նշանակությունն օրգանիզմում

Ախտաբանական վիճակներում վերը նշված կալցիում կախյալ ֆերմենտների վնասող ազդեցությունները ցույց են տալիս կալցիումական իոնների հսկայական ազդեցության մասին: Հետևաբար՝ կարևորվում է նաև օրգանիզմում նրա քանակի կարգավորմանը մասնակցող այնպիսի նյութի մասին խոսելը, ինչպիսին է վիտամին D-ն: Վիտամին D-ի ցածր քանակը արյան մեջ մեծացնում է ՊՀ-ի զարգացման հավանականությունը, ինչպես նաև ծանրացնում է առկա ՊՀ-ի ընթացքը: Իսկ մի շարք հետազոտություններ ցույց են տվել, որ ՊՀ-ով հիվանդների մոտ վիտամին D-ի քանակը զգալի նվազած է [5,7]: Վիտամին D-ի ընկալիչները և այն ֆերմենտը (1α հիդրոքսիլազ), որն ակտիվացնում է վիտամին D-ն, էքսպրեսվում են նեյրոններում և գլիայի բջիջներում՝ տեղակայված ուղեղի տարբեր բաժիններում, այդ թվում՝ սև նյութում: Վերջին հետազոտությունները, բացի վիտամին D-ի կալցիում կարգավորիչ դերից, ցույց են տվել նաև նրա զգալի ազդեցությունը մասնավորապես կոգնիտիվ ֆունկցիաների վրա, և կան մի քանի հիպոթեզեր, թե ինչպես է վիտամին D-ի դեֆիցիտը բերում կոգնիտիվ աշխատանքի կտրուկ վատթարացման [5, 14]: Այն միջնորդում է հիպոկամպում տարիքային փոփոխությունները՝ ազդելով որպես հակաբորբոքային գործոն: Այն ճնշում է միկրոգլիայի ակտիվացման տարիքային աճը, ինչպես նաև վիտամին D-ն նպաստում է սինապսային պլաստիկության վերականգնմանը: B. Sancher-ի աշխատանքներն ապա-

ցուցել են, որ վիտամին D-ն զգալի բարձրացնում է GDNF-ի (գլիալ նեյրոտրոֆիկ գործոնի) քանակը և վերականգնում թիրոզին հիդրոքսիլազի ակտիվությունը սև նյութում և զոլավոր մարմնում, որը նպաստում է դոֆամինի սինթեզին: Եվ այն պացիենտները, ովքեր կանոնավոր ընդունել են վիտամին D-ի պրեպարատներ, ունեցել են կոգնիտիվ ֆունկցիաների ավելի բարձր ցուցանիշներ: Միևնույն ժամանակ հետազոտությունները ցույց են տվել նաև պարատ հորմոնի ազդեցությունը ճանաչողական աշխատանքի վրա: Իհարկե, պարատ հորմոնի ավելցուկն արյան մեջ կարող է լինել ինչպես առաջնային էնդոկրինոպատիա (հարվահանաձև գեղձի ախտահարումների ժամանակ), այնպես էլ ի պատասխան վիտամին D-ի պակասի, որոնց արդյունքում դարձյալ կունենանք հիպերկալցեմիա և կալցիում-կախյալ վնասման նույն տրամաբանական շղթան:

Կան հետազոտություններ, երբ առաջնային հիպերպարաթիրեոզի ժամանակ դիտվել են Պարկինսոնիզմի (Պարկինսոնի համախտանիշ) դրսևորումներ հիպերկալցեմիայի պատճառով, և զարգացել է արտահայտված ռեմիսիա պարաթիրեոիդեկտոմիայի դեպքում [10]: Հետաքրքիր է նաև, որ կան ապացուցված դեպքեր, երբ յաթրոզեն թիրեոիդեկտոմիայի ժամանակ դիտվող հիպոկալցեմիան նույնպես կարող է բերել երկրորդային Պարկինսոնիզմի զարգացման, որի պատճառը քրոնիկ հիպոկալցեմիայի և հիպերֆոսֆատեմիայի արդյունքում առաջացող փափուկ հյուսվածքների կալցիֆիկացիան է (տվյալ դեպքում Պարկինսոնիզմի նշանների դրսևորումն առավելապես պայմանավորված է գլխուղեղի բազալ հանգույցների կալցիֆիկացիայով ու վնասումով), [8, 12]: Ու կան ապացույցներ, երբ կալցիումի և վիտամին D-ի պրեպարատների ընդունումը հանգեցնում է ախտանիշների բարելավման [9]: Արդեն հասկանալի է, որ թե՛ հիպերկալցեմիան, թե՛ հիպոկալցեմիան կարող են բերել Պարկինսոնի համախտանիշի ձևավորման, և պարզ է դառնում, որ վերջինիս կանխման համար մեծ նշանակություն ունի արյան մեջ կալցիումական իոնների հավասարակշռության պահպանումը:

Իհարկե, Պարկինսոնի համախտանիշն առավել լայն հասկացություն է, քան հիվանդությունը, սակայն վերը նկարագրվածից ակնհայտ է, որ ոչ միայն կոնկրետ գլխուղեղի դոֆամիներգիկ նեյրոնների վնասման մեջ (այն դիտվում է Պարկինսոնի հիվանդության ժամանակ) դեր ունի կալցիումը, այլ նաև գլխուղեղի տարբեր, միմյանց հետ փոխկապակցված բաժինները, որի հետևանքով էլ առաջանում են Պարկինսոնիզմի բազմաթիվ դրսևորումները:

Որոշ չափով կյանքի որակի վրա ազդում են նաև կալցիում-ֆոսֆորային փոխանակությանը մասնակցող այնպիսի տարրեր, ինչպիսիք են հիմնային ֆոսֆատազը և անօրգանական ֆոսֆատը: Վերջիններիս բարձրացումն արյան մեջ բերում է բացասական հետևանքների: Սակայն որոշ

այլ հետազոտություններ հերքում են վերոնշյալ նյութերի վնասակար ազդեցությունը ՊՀ-ի զարգացման ժամանակ և դեռևս մնում են անորոշ (Տ. Տ. Samavarchi): Հետաքրքիր է, որ տագնապային և դեպրեսիվ խանգարումները, որոնք նույնպես զարգանում են կոգնիտիվ խանգարումներին զուգահեռ, գերազանցապես արտահայտվում են իզական սեռի պացիենտների մոտ (երկու սեռերի մոտ վիտամին D-ի կոնցենտրացիան գրեթե նույն քանակի անբավարարության պարագայում):

Եզրակացություն

Այսպիսով, մի շարք հետազոտությունների անցկացման արդյունքում ցույց են տրվել կալցիում կարգավորիչ համակարգերի, մասնավորապես վիտամին D-ի, պարաստ հորմոնի, հիմնային ֆոսֆատազի, ինչպես նաև ֆոսֆատների քանակի մետաբոլիկ շեղումների արդյունքում առաջացող բացասական հետևանքները Պարկինսոնի հիվանդության թե՛ զարգացման, թե՛ ընթացքի ծանրության աստիճանի վրա [13]: Հաշվի առնելով վերը թվարկվածները՝ կարելի է ենթադրել, որ կալցիում կարգավորող համակարգի խանգարումը ՊՀ-ի առաջացման առանցքային գործոններից մեկն է: Սա նշանակում է, որ թիրախային թերապիաները (օրինակ՝ կալցիում կարգավորող դեղամիջոցներից կալցիումական անցուղիների մոդուլատորները, որոնք ուսումնասիրվում են որպես ՊՀ-ով հիվանդների բուժման պոտենցիալ տարբերակ) կարող են դանդաղեցնել հիվանդության ընթացքը կամ մեղմել դրա ախտանշանները: Եվ քանի որ վերջիններս ուղղված են կալցիումային հոմեոստազի վերահսկմանը, կարող են նոր հնարավորություններ բացել հիվանդության կանխարգելման և բուժման համար: Բացի այդ, վիտամին D-ի դերի հետագա ուսումնասիրությունը կարող է կարևոր տեղ զբաղեցնել ապագա կլինիկական պրակտիկայում՝ որպես նեյրոպաշտպանիչ միջոց: Մասնավորապես կարծում եմ, որ անհրաժեշտ է ավելի լայնածավալ հետազոտություններ իրականացնել՝ պարզելու վիտամին D-ի ազդեցության ամբողջական մեխանիզմները ՊՀ-ի պաթոգենեզում:

Ընդհանուր առմամբ ՊՀ-ի ուսումնասիրությունը պահանջում է ինտեգրված մոտեցում, որը պետք է ներառի ինչպես գենետիկ, այնպես էլ շրջակա միջավայրի գործոնների վերլուծությունը, ինչը հնարավորություն կտա գտնելու նոր թիրախային թերապիաներ և բարելավելու հիվանդների կյանքի որակը: Ու մինչ օրս թերի ուսումնասիրված մի շարք հարցերի խորքային բացահայտման, ինչպես նաև նոր բուժման մոդելներ առաջարկելու համար անհրաժեշտ է ավելի հիմնավոր հետազոտություններ իրականացնել:

Հետաքրքիր է, որ ՊՀ-ն վաղ փուլերում հայտնաբերելու համար, հիվանդության կանխման կալցիումական մեխանիզմը հաշվի առնելով, բացի լաբորատոր վաղ ախտորոշումը գործի դնելուց, առաջարկվում է նաև կիրառել հոտառության գնահատման թեստային համակարգեր, որոնք կօգնեն մեզ նպաստել ավելի վաղ և արդյունավետ հիվանդության դեմ պայքարելուն: Դա պայմանավորված է նրանով, որ հոտառության շեմքերի նվազումը ՊՀ-ի արդյունավետ կանխորոշիչ գործոն է:

Սույն աշխատանքը կարող է հետագա ուսումնասիրությունների հիմք հանդիսանալ կամ զարգացման հնարավորություն տալ՝ արդեն իսկ աշխատանքում կատարված վերլուծությունների վրա հիմնվելով և իրականացնելով ներկայացված առաջարկները:

Ամփոփում

Աշխատությունում ամփոփված են կարևոր հիմնահարցեր, որոնք ընդգծում են կալցիումի վնասող ազդեցությունը ՊՀ-ի ախտաձագման մեջ, այն կարգավորող համակարգերի նշանակությունը և ՊՀ-ի կանխարգելման ու վարման նոր առաջարկները: Ինչպես գիտենք, ցանկացած հիվանդության դեմ պայքարի ամենաարդյունավետ տարբերակը էթիոպաթոգենետիկ բուժումն է, իսկ կալցիումական իոնների դիսբալանսը՝ ՊՀ-ի պատճառային գործոններից մեկը: Միտք է ծագում, եթե կարիք կա կալցիումի հոմեոստազը շտկելու, ուրեմն կարիք կա նաև հետազոտելու և հսկելու կալցիում կարգավորիչ համակարգերը: Քանի որ ներկայումս այս համակարգերի դերը ՊՀ-ի ախտաձագման մեջ լուսաբանող աշխատանքները սակավաթիվ են, սույն ուսումնասիրությունն ունի մեծ արդիականություն և ցույց է տալիս, որ տվյալ համակարգերի հոմեոստատիկ շտկումները կարող են դառնալ հիվանդության ինչպես վաղ կանխարգելման, այնպես էլ թերապևտիկ բուժման նոր և առավել արդյունավետ միջոցներ:

Ընդունված է 24.06.25

Роль кальций-регулирующей системы в патогенезе болезни Паркинсона

Г.В.Степанян

В данной работе подведены итоги важных проблем, которые подчеркивают повреждающее влияние кальция в патогенезе болезни Паркинсона (БП), значение систем их регуляции, и новые предложения по профилактике и лечению БП. Известно, что самым эффективным методом борьбы с любой болезнью является этио-

патогенетическое лечение, а дисбаланс ионов кальция является одним из этиологических факторов БП. Возникает предположение о том, что если есть необходимость исправить гомеостаз кальция, значит есть также необходимость изучения и контроля кальций-регулирующих систем. Поскольку на данный момент работы, освещающие патогенез БП, немногочисленны, данное исследование имеет большую актуальность и показывает, что гомеостатические исправления этих систем могут стать новыми и более эффективными методами как ранней профилактики болезни, так и ее терапевтического лечения.

Role of the Calcium Regulatory System in the Pathogenesis of Parkinson's Disease

G.V. Stepanyan

This study addresses key issues highlighting the detrimental role of calcium in the pathogenesis of Parkinson's Disease (PD), the importance of regulating systems of it, and new suggestions for the prevention and management of PD. It is well known that the most effective way to combat any disease is through etiopathogenetic treatment, and calcium ion imbalance is considered one of the causal factors of PD. This raises the idea that if there is a need to correct calcium homeostasis, then there is also a need to investigate and to control the calcium regulatory systems. Since there are currently few studies clarifying the role of these systems in the pathogenesis of PD, this research is highly relevant and shows that homeostatic corrections in these systems could become new and more effective approaches for both early prevention and therapeutic treatment of the disease.

Գրականություն

1. Борозденко Д.А., Богородова В.И., Киселева Н.М., Негребецкий В.В. Болезнь Паркинсона, эпидемиология и патогенез. Медицинский журнал Российской Федерации. https://medjrf.com/0869-2106/article/view/76379/ru_RU
2. Кнарян В.А., Сарухян Ф.П. (2023). Ca^{2+} -регулируемые ферменты кальпаин и кальцинейрин в процессах нейродегенерации и перспективы нейропротективной фармакотерапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 123(7), 1199772-982023071032. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2023/7/1199772982023071032>
3. Курушина О.В., Барулин А.Е., Радюк М.А. (2014). Болезнь Паркинсона: Современные взгляды на этиологию, патогенез, диагностику и лечение. Волгоградский государственный медицинский университет. https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1412768988-drugs-bulletin-2014-2-2068.pdf?utm_source=chatgpt.com
4. Миронова Ю.С., Жукова Н.Г., Жукова И.А., Алифиров В.М., Ижболдина О.П., Латыпова А.В. (2018). Болезнь Паркинсона и глутаматергическая система. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 118(5), 1199772982018051138.

- <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2018/5/1199772982018051138>
5. Новотный Д.А., Жукова Н.Г., Шперлинг Л.П. и др. Влияние витамина D и других показателей фосфорно-кальциевого обмена на когнитивные функции и качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. *CyberLeninka*. <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-vitamina-d-i-drugih-pokazateley-fosforno-kaltsievogo-obmena-na-kognitivnye-funktsii-i-kachestvo-zhizni-patsientov-s>
 6. Пчелина С.Н. Альфа-синуклеин как биомаркер болезни Паркинсона. *CyberLeninka*. <https://cyberleninka.ru/article/n/alfa-sinuklein-kak-biomarker-bolezni-parkinsona>
 7. Савельев А. Витамин D и болезнь Паркинсона. *Buzaev Clinic*. <https://buzaevclinic.ru/vitamin-d-i-bolezn-parkinsona/>
 8. Clarke H.A. & Frame B. (1979). Parkinson's disease associated with hypoparathyroidism. *Henry Ford Hospital Medical Journal*, 27(2), 112–115. <https://scholarlycommons.henryford.com/cgi/viewcontent.cgi?article=3086&context=hfhmedjournal>.
 9. Fekete R. (2013). Parkinsonism in setting of hypoparathyroidism. *Movement Disorder Society Abstracts*. <https://www.mdsabstracts.org/abstract/parkinsonism-in-setting-of-hypoparathyroidism/>.
 10. Guimarães Augusto C.M., Sobral de Moraes N., Palmeira Santana R. & Pires de Almeida M.O. (2019). Parkinsonism as an atypical manifestation of primary hyperparathyroidism. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 63(6), 642–646. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6873827/>.
 11. Kouli A., Torsney K.M. & Kuan W.-L. (2018). Parkinson's disease: Etiology, neuropathology, and pathogenesis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536722/>.
 12. Madubashini T., Dona L.A., Senevirathne A., Silva S. & Dhanushka F.H. (2022). Parkinsonism secondary to iatrogenic hypoparathyroidism. *Journal of the International Association of Gerontology*, 18(3). https://journals.lww.com/jiag/fulltext/2022/18030/parkinsonism_secondary_to_iatrogenic.12.aspx.
 13. Samavarchi Tehrani S., Sarfi M., Yousefi T., Ahmadi Ahangar A., Gholinia H., Mohseni Ahangar R., Maniati M. & Saadat P. (2020). Comparison of the calcium-related factors in Parkinson's disease patients with healthy individuals. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 11(1), 32–38. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6992725/>.
 14. Soni M., Kos K., Lang I.A., Jones K., Melzer D. & Llewellyn D.J. (2012). Vitamin D and cognitive function. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. Supplementum*, 243, 79–82. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22536767/>.
 15. Young C.B., Reddy V. & Sonne J. (2019). Neuroanatomy, Basal Ganglia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537141/>.

УДК 616-001.17+612.1

DOI: 10.54503/0514-7484-2025-65.3-94

**Статистическая оценка состояния некоторых показателей
крови и цитогенетических показателей при
экспериментальном ожоге и облучении с применением
соединений TVA, TVS и TVV**

**А.Г. Карапетян¹, Г.В. Гаспарян², А.М. Даллакян¹, Ж.Г. Петросян¹,
С.А. Фанарджян¹, Г.С. Григорян¹, В.С. Григорян^{1,3}**

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

² *Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна
0014, Ереван, пр. Азатутян, 26*

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

Ключевые слова: ожог, показатели крови, количество эритроцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина

Одной из наиболее сложных проблем в комбустиологии является лечение пострадавших с обширными ожогами, у которых течение ожоговой болезни нередко осложняется развитием синдрома полиорганной дисфункции, являющегося основной причиной летальных исходов.

Ожоговая травма представляет одну из глобальных проблем медицины. На протяжении последних лет непрерывно возрастает частота ожоговой травмы во всем мире. В военное время ожоговая травма является причиной в 0,4–0,8% случаев от всех летальных исходов [1].

Чем больше степень перегревания тканей, тем стремительнее происходит гибель клеток. Погибшие в результате воздействия термического фактора ткани образуют струп. Тяжесть термической травмы определяется по совокупности признаков, среди которых ведущими являются распространение ожогов по площади и в глубину (определяющих площадь поверхности и степень ожогов) [8,9].

Одной из приоритетных задач современной радиобиологии является поиск новых, эффективных радиозащитных соединений. В этой области особый интерес представляют металлоорганические комплексы, обладающие высокой антиоксидантной активностью. Возможность защитить организм от поражающего действия ионизирующей радиации и ожогов у подобных комплексов была отмечена как в научных трудах некоторых авторов [2–4, 6, 7], так и в работах сотрудников Института физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА [5, 11–13].

Известно, что важным повреждающим ДНК фактором является облучение организма ионизирующим излучением (ИИ), прямым признаком которого является дестабилизация хромосом [10, 14]. В работе проведен цитогенетический скрининг новых синтезированных химических комплексов: TVA, TVS и TVV.

Материал и методы

В работе были изучены изменения показателей гемодинамики при термическом ожоге и после коррекции его препаратами TVA (N-бензоил-DL-валина йодметилат 2-диметиламиноэтиламида), TVS (1-(2-диэтиламиноэтил)-2-фенилбензилиден-5-имидазолон) и TVV (2-фенил-4-(п-толуолсульфонил-оксибензилиден)-5-имидазолон) через 1 час, а далее через день (в течение 10 дней).

Работа проведена на 50 белых беспородных крысах массой 170-180г (10 – интактные животные, 10 – «чистый ожог», 10 – ожог+TVA, 10 – ожог+TVS и 10 – ожог+TVV). Ожог наносился термическим агентом (специальная пластина) на площади 30% поверхности тела. Соединения TVA, TVS и TVV вводились внутривентрально через 1 час после нанесения ожога и 10 последующих дней (через день).

С целью исследования возможного благоприятного радиопротекторного действия комплексных соединений TVA (комплекс 1), TVS (комплекс 2) и TVV (комплекс 3) на облученный организм, мы изучили цитогенетические показатели в 5 группах экспериментальных животных (белые беспородные половозрелые крысы-самцы средней массой 180 г, по 10 крыс в каждой группе). Цитогенетическое обследование включало анализ хромосом с окраской Гимза.

В I группу вошли интактные животные; II группу составили животные, находившиеся под воздействием радиоизотопа технеция (Tc), которым внутривентрально вводили изотоп активностью 4,8 мКи в объеме 2 мл – «чистое облучение»; III группу – животные, которым внутривентрально вводили комплекс 1 дозой 50мг/кг в объеме 2 мл за час до введения изотопа Tc («облучение + комплекс 1»); в IV группу были вовлечены животные, которые до облучения получили комплекс 2; в V группе находились животные, получившие «облучение + комплекс 3».

Изучали выживаемость и цитогенетические параметры (по методу Форда-Воллама), определяли митотический индекс (МИ), хромосомные аберрации (ХА) и процент полиплоидных клеток (ППК) в костномозговых клетках бедренной кости (подсчет в 1000 клетках в каждом препарате).

Анализ данных проводился с помощью ряда специализированных статистических пакетов: Statsoft и SPSS-10.0. Использовали мультирегрессионный и корреляционный методы анализа.

Результаты и обсуждение

Уравнения логарифмической регрессии по выживаемости приведены ниже.

При ожоге:

$$\text{chistiy ojog} = 104.3854 - 10.5344 \cdot \log_{10}(x),$$

$$\text{ojog+TVA} = 121.0855 - 34.9302 \cdot \log_{10}(x),$$

$$\text{ojog+TVS} = 109.0762 - 20.1176 \cdot \log_{10}(x),$$

$$\text{ojog+TVV} = 106.1157 - 10.5933 \cdot \log_{10}(x).$$

При облучении Tc:

$$\text{chistiy Tc} = 124.9394 - 55.7674 \cdot \log_{10}(x),$$

$$\text{TVA+Tc} = 102.8875 - 9.7653 \cdot \log_{10}(x),$$

$$\text{TVS+Tc} = 111.8339 - 21.4355 \cdot \log_{10}(x),$$

$$\text{TVV+Tc} = 109.168 - 17.4267 \cdot \log_{10}(x).$$

Согласно полученным уравнениям логарифмических кривых (где x – количество суток, пройденных со дня начала экспериментов, а y – выживаемость), наилучший результат был зафиксирован при «облучении+TVA» (90%), при TVS и TVV выживаемость составила 80% (контрольная группа – «чистое облучение» – 40%). При термическом ожоге, используя вещества TVA, TVS и TVV, мы не обнаружили видимого положительного эффекта. Кривые также дают возможность экстраполируя найти значение выживаемости в более отдаленных сроках.

Выбранная концентрация испытуемых соединений при облучении оказалась наиболее эффективной, что подтверждается выживаемостью.

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод, что изменения гемодинамики при ожоге (через 3 суток после нанесения глубокого ожога) проявляются неспецифическими реакциями: падением СКК (по сравнению с интактными), резким увеличением вязкости крови, по-видимому, свидетельствующие об усиленной агрегации эритроцитов, возрастанием уровня Hb и Ht, говорящие о гемоконцентрации.

При сравнении гематологических показателей экспериментальных крыс, получивших внутрибрюшинно соединения TVA, TVS и TVV с «чистым ожогом» в разные сроки (3, 7, 14, 21 и 30 суток) исследования, получены следующие данные: ВСК (время свертываемости крови), начиная с 3-х суток во всех 3 группах достоверно удлиняется. Нужно отметить, что в группе TVS до конца наблюдения этот показатель сохраняет достоверное удлинение. В остальных группах наблюдения отмечается его недостоверная вариабельность, кроме группы TVV на 21-е сутки. Число тромбоцитов на 3-и и 14-е сутки достоверно падает во всех 3 группах по сравнению с «чистым ожогом». Достоверность падения этого показателя имеется также в группах TVS, TVV на 21-е сутки и на 30-е сутки в группах TVA и TVV.

Полученная картина данных свидетельствует, что апробированное соединение несколько угнетает тромбоцитарный росток кроветворения.

Исследуемые показатели животных представлены в табл. 1.

Таблица 1

Гематологические показатели у животных на 3,7,14,21,30-е сутки после ожога

Показатели	Вещества	Дни				
		3	7	14	21	30
ВСК Норма 311,0 ±19,0	«чистый ожог»	264,0 ±12,88	215,0 ±14,32	225,6 ±13,09	277,8 ±15,77	330,0 ±18,44
	TVA	311,5 ±10,59 (*)	199,6 ±7,64	218,1 ±27,66	247,5 ±25,16	335,7 ±20,47
	TVS	323,5 ±12,72 (*)	309,0 ±22,02 (*)	320,6 ±21,62 (*)	265,8 ±25,61	237,5 ±21,05 (*)
	TVV	380,0 ±36,47 (*)	240,8 ±18,22	231,7 ±13,59	271,7 ±16,54 (*)	326,8 ±25,51
Лейкоциты Норма 11500,0 ±420,0	«чистый ожог»	14720,0 ±810,0	16920,0 ±618,0	11320,0 ±890,0	13640 ±670,0	15960,0 ±460,0
	TVA	16120,0 ±757,31	16120,0 ±1165,12	15375,0 ±1845,24(*)	15333,3 ±1096,26	15640,0 ±874,99
	TVS	19160,0 ±2702,07	20533,3 ±2281,57	19925,0 ±2307,73 (*)	22600,0 ±1776,14 (*)	23600,0 ±1457,39 (*)
	TVV	23000,0 ±1572,26 (*)	18480,0 ±1144,34	21888,9 ±1697,75 (*)	35911,1 ±19774,57	17177,8 ±973,79
Тромбоциты Норма 522000,0 ±10560,0	«чистый ожог»	627000,0 ±10793,52	681400,0 ±62572,38	609000,0 ±52115,26	590000 ±37524,98	571000 ±22934,69
	TVA	289500,0 ±19256,31 (*)	204000,0 ±9480,98 (*)	353750,0 ±13553,79 (*)	463333,3 ±91975,24	400833,3 ±22413,41 (*)
	TVS	393500,0 ±23476,35 (*)	285000,0 ±28467,82	302500,0 ±26558,56 (*)	301666,7 ±16515,99 (*)	522000,0 ±41671,33
	TVV	391000 ±40938,98 (*)	378000,0 ±32533,74	276666,7 ±23614,38 (*)	405000,0 ±20086,62 (*)	498333,3 ±15343,29 (*)
Эритроциты Норма 5823000,0 ±278800,0	«чистый ожог»	5920000 ±130000	3130000 ±1000000	3560000 ±180000	6470000 ±104000	6380000 ±190000
	TVA	5902000,0 ±263260,75	4925000,0 ±147582,37	5277500,0 ±298171,51(*)	5493333,3 ±466909,46(*)	5055000,0 ±226770,81 (*)
	TVS	5849000,0 ±300105,35	4919444,4 ±300449,25	4185000,0 ±260432,33(*)	4245000,0 ±197732,98(*)	5366000,0 ±354056,49 (*)
	TVV	5870000,0 ±520960,65	6031000,0 ±178434,24(*)	4854444,4 ±383210,53(*)	5171111,1 ±145080,86(*)	5146666,7 ±189948,82 (*)
Гемоглобин Норма 138,1±5,82	«чистый ожог»	135,7 ±3,816	135,9 ±5,4	144,4 ±6,02	144,6 ±5,43	143,6 ±5,28
	TVA	140,2 ±2,29	135,4 ±3,33	134,5 ±5,46	143,2 ±4,15	147,7 ±4,89
	TVS	144,1 ±2,46 (*)	136,2 ±4,10	134,5 ±4,29	137,1 ±3,39	141,3 ±2,19
	TVV	139,2 ±3,72	140,3 ±3,02	136,3 ±3,24	137,3 ±3,06	147,4 ±4,36
Гематокрит Норма 57,2±1,75	«чистый ожог»	46,7±1,4	49,1±0,91	47,3±1,11	48,3±1,18	44,5±1,71
	TVA	41,8 ±3,46	40,4 ±2,02 (*)	39,4 (*) ±2,09	40,8 ±2,26 (*)	44,4 ±2,94
	TVS	46,3 ±1,54	41,7 ±2,07 (*)	39,2 ±2,25 (*)	40,7 ±1,92 (*)	47,1 ±1,67
	TVV	44,3 ±2,11	43,4 ±1,32 (*)	43,1 ±2,04 (*)	41,5 ±4,18	46,8 ±1,91

* $p < 0,05$ критерии достоверности

Число лейкоцитов в 3 группах с введением соединений во все сроки исследования повышается, однако статистически значимо на 3-ьи и 14-е сутки в группе TVV, TVS на 14-е, 21-е и 30-е сутки, а в группе TVA только на 14-е сутки наблюдения. Что касается изменения числа эритроцитов, то достоверное повышение этого показателя во всех 3 инъектированных группах отмечается с 14-х суток до конца эксперимента. Однако в группах TVV этот показатель достоверно высок и на 7-е сутки. Другой показатель красной крови – гемоглобин существенных изменений по сравнению с контролем не претерпевает ни в одной из групп за весь период наблюдения. Исключение составляет группа TVS на 3-ьи сутки. Показатель гематокрита в 3 группах животных на 7-е и 14-е сутки статистически достоверно низок, он низок и в группах TVA и TVS на 21-е сутки. В остальные сроки наблюдается незначительная вариабельность этого показателя. Картина представленных данных свидетельствует, что плазмопотеря в контрольной группе выше, чем в группах с инъекцией. Исследуемые соединения способствуют удлинению ВСК, уменьшению числа тромбоцитов и процента гематокрита, что говорит о корреляции этих показателей в вопросе регуляции сгущения крови при ожогах, имеющих место из-за плазмопотери через раневую поверхность. Вышеперечисленные показатели крови представлены в табл. 2.

Таблица 2

Цитогенетические показатели крыс, подвергшихся термическому ожогу III –AB степени (30% поверхности тела) с внутрибрюшинным введением химических соединений TVA, TVS и TVV (доза 50мг/кг)

Показатели	Интактные	Только ожог	TVA + ожог (30 сут.)	TVS + ожог (15 сут.)	TVS + ожог (30 сут.)	TVV + ожог (15 сут.)	TVV + ожог (30 сут.)
МИ в %	20,35±2,8	14,2±1,9	17,2±1,8	15,4±1,5	16,2±1,74	15,9±1,6	16,9±1,8
ХА в %	2,6±0,26	4,2±0,3	3,3±0,35*	3,82±0,42	3,6±0,4	3,72±0,4	3,4±0,37*
ПК в %	0,5±0,08	3,3±0,36	2,2±0,24*	2,6±0,28	2,4±0,26*	2,6±0,3	2,2±0,26*

* $p < 0,05$ критерии достоверности

Исследование химических соединений TVA, TVS и TVV на 15-е и 30-е сутки после нанесения ожога на предмет их репаративного эффекта на хромосомный аппарат клеток костного мозга показало, что при сравнении кариотипа крыс при «чистом» ожоге и крыс, получивших препараты на 30-е сутки, отмечается тенденция повышения пролиферации (МИ). В группах TVA и TVV процент ХА достоверно снижается. В этот же срок наблюдается довери-

тельное уменьшение числа полиплоидных клеток (ПК) во всех трех группах, получивших эти соединения. Результаты этой части исследования отражены в табл. 2.

Цитогенетические показатели крыс, подвергшихся внутреннему облучению Тс (доза 13,6 mCi) с введением химических соединений TVA, TVS и TVV (дозой 50мг/кг), приведены в табл. 3.

Таблица 3

Цитогенетические показатели крыс, подвергшихся внутреннему облучению Тс с введением химических соединений TVA, TVS и TVV

Показатели	Интактные	Только Тс	TVA+ Тс (15 сут.)	TVA+ Тс (30 сут.)	TVS+ Тс (15 сут.)	TVS+ Тс (30 сут.)	TVV+ Тс (15 сут.)	TVV+ Тс (30 сут.)
МИ в %	20,35± 2,8	9,8± 0,96	12,8± 0,13*	14,0± 1,5*	12,0± 0,13*	13,6± 1,4*	11,0± 1,2	13,2± 1,4*
ХА в %	2,6± 0,26	6,8± 0,74	4,6± 0,53*	4,2± 0,46*	4,8± 0,56*	4,4± 0,48*	5,6± 0,62	4,8± 0,52*
ПК в %	0,5± 0,08	4,6± 0,53	3,2± 0,4*	2,8± 0,32*	3,4± 0,42	3,0± 0,38*	3,5± 0,44	3,0± 0,4*

* $p < 0,05$ критерии достоверности

Эти соединения исследовались и как возможные радиопротекторы. Карiotипирование проводилось на 15-е и 30-е сутки после внутрибрюшинной инкорпорации радиоизотопа технеция (Тс). Результаты цитогенетических анализов показали, что при сравнении карiotипов крыс при «чистом облучении» и крыс, получивших препараты, достоверно повышается пролиферация (МИ) на 15-е и 30-е сутки в группах TVA и TVS, а в группе TVV только на 30-е сутки инкорпорации. ХА статистически значимо снижаются в обоих сроках исследования в группах TVA и TVS, в группе TVV только в конце срока наблюдения. Процент ПК достоверно снижается в обоих сроках в группе TVA, в группах TVS и TVV этот показатель достоверно ниже контроля только на 30-е сутки наблюдения, что показано в табл. 3.

Суммируя показатели карiotипирования при термическом ожоге и облучении можно сказать, что наиболее положительными результатами обладает соединение TVA, слабо проявило себя соединение TVV.

Таким образом, можно заключить, что внутрибрюшинное введение соединений TVA, TVS и TVV оказывает корректирующий эффект на гемореологические и гемодинамические расстройства, возникающие при термическом ожоге. Этот эффект наиболее выражен в первые сутки после коррекции. Согласно показателям карiotипирования при термическом ожоге и облучении, можно сказать, что наиболее положительными результатами обладает соеди-

нение TVA. Этот факт подтверждается при сравнении выживаемости при применении этих соединений с облучением технецием (максимальная выживаемость при облучении и применении TVA – 90%). Также было заметно, что хромосомные aberrации статистически значимо были снижены в группе с применением TVA в обоих сроках исследования (после облучения) и на 30-е сутки (после термического ожога).

Поступила 04.04.25

Արյան և բջջագենետիկական որոշ ցուցանիշների վիճակագրական գնահատումը փորձարարական այրվածքի և ճառագայթահարման դեպքում TVA- TVS- TVV- միացությունների կիրառմամբ

**Ա.Գ. Կարապետյան, Հ.Վ. Գասպարյան, Ա.Մ. Դավաթյան,
Ժ.Հ. Պետրոսյան, Ս.Ա. Ֆանարջյան, Գ.Ս. Գրիգորյան,
Վ.Ս. Գրիգորյան**

Այս աշխատանքում իրականացվել է նոր սինթեզված քիմիական համալիրների արյունաբանական և բջջագենետիկական սքրինինգ՝ TVA, TVS և TVV:

Հետազոտության տարբեր ժամանակահատվածներում (3, 7, 14, 21 և 30 օր) «մաքուր այրվածքով» ստացած փորձարարական առնետների արյունաբանական ցուցանիշները համեմատելիս՝ 3-րդ օրվանից սկսած, արյան մակարդման ժամանակը բոլոր 3 խմբերում զգալիորեն երկարել է: TVS խմբում այս ցուցանիշը պահպանում է հուսալի արժեքը մինչև դիտարկման ավարտը:

Հետազոտության բոլոր ժամանակահատվածներում միացությունների ներդրմամբ 3 խմբերում լեյկոցիտների քանակը մեծանում է: Ուսումնասիրված միացությունները նպաստում են արյան թրոմբի երկարացմանը, թրոմբոցիտների քանակի և հեմատոկրիտի տոկոսի նվազմանը, ինչը ցույց է տալիս այս ցուցանիշների հարաբերակցությունը այրվածքներում արյան խտացումը կարգավորելու հարցում, որը տեղի է ունենում վերքի մակերեսով պլազմայի կորստի պատճառով:

Գոյատևման մակարդակը (ճառագայթում) վերլուծելուց հետո լավագույն արդյունքը գրանցվել է ճառագայթում+TVA (90%), TVS-ի և TVV-ի դեպքում գոյատևման մակարդակը կազմել է 80% (հսկիչ խումբ – մաքուր ճառագայթում – 40%):

Այրվածքի ժամանակ հեմոդինամիկայի փոփոխությունները դրսևորվում են ոչ սպեցիֆիկ ռեակցիաներով՝ SCC-ի անկում (անձեռնմխելի համեմատ), արյան մածուցիկության կտրուկ աճ, ակնհայտորեն ցույց են տալիս էրիթրոցիտների ավելացված ագրեգացումը, Hb-ի և Ht-ի մակարդակի բարձրացումը՝ հեմոկենտրոնացումը:

Ամփոփելով ջերմային այրվածքների և ճառագայթման կարիոտիպավորման արդյունքները՝ կարող ենք ասել, որ TVA միացությունն ունի ամենադրական արդյունքները, մինչդեռ TVV միացությունը ցույց է տվել թույլ արդյունքներ:

Statistical Assessment of Some Blood Indicators and Cytogenetic Indicators in Experimental Burn and Irradiation with TVA, TVS and TVV Compounds

**A.G. Karapetyan, H.V. Gasparyan, A.M. Dallakyan, J.H. Petrosyan,
S.A. Fanarjyan, G.S. Grigoryan, V.S. Grigoryan**

In the study, a cytogenetic and hematological screening of new synthesized chemical complexes was carried out: TVA, TVS and TVV.

When comparing the hematological indices of experimental rats with “clean burns” at different periods of the study (3, 7, 14, 21 and 30 days), starting from the 3rd day, the blood clotting time in all 3 groups was significantly prolonged. In the TVS group, this index retained a reliable value until the end of the observation.

The number of leukocytes in 3 groups increases with the introduction of the compounds in all periods of the study. The studied compounds contribute to the elongation of the blood clot, to the decrease in the number of platelets and the percentage of hematocrit, which indicates correlation of these indicators in regulating blood clotting in burns that occur due to plasma loss through the wound surface.

Having analyzed survival (irradiation), the best result was recorded with irradiation + TVA (90%), in the case of TVS and TVV, the survival rate was 80% (control group – pure irradiation – 40%).

Hemodynamic changes in burns are manifested by non-specific reactions: a drop in SCC (compared to intact), a sharp increase in blood viscosity, apparently indicating increased aggregation of erythrocytes, an increase in the level of Hb and Ht, indicating hemoconcentration.

Summarizing the karyotyping indices for thermal burns and irradiation, it can be said that the TVA compound has the most positive results, while the TVV compound has shown little effect.

Литература

1. *Азолов В.В., Жегалов В.А., Пертягин С.П.* Состояние и перспективы развития комбустологии в России. Комбустология, 2007, т. 30, 1, с. 10–15.
2. *Алексеев А.А., Бобровников А.Э., Хунафин С.Н.* Лечение поверхностных и пограничных ожоговых ран с применением современных раневых повязок. Медицинский вестник Башкортостана, 2013, т. 8, 3, с. 25–30.

3. *Алексеев А.А., Крутиков М.Г., Шлык И.В. и др.* Диагностика и лечение ожогового шока: клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация Объединение комбустиологов «Мир без ожогов». М., 2014.
4. *Бутко Я.А., Ткачева О.В.* Ожоги кожных покровов: классификация и методы лечения. Провизор, 2008, 2, с. 23–28.
5. *Карапetyan А.Г., Григорян В.С., Даллакян А.М., Хачатрян Г.Г.* Влияние комплексов меди $\text{Cu}(\text{LCH}_3)_2$ и $\text{Cu}(\text{LCF}_3)_2$ на организм крыс, облученных радиоизотопным технецием, Мед. наука Армении НАН РА, 2024, т. LXIV, 3, с. 121–127.
6. *Мейланова Р.Д., Зурабов В.В.* Состояние некоторых показателей гемодинамики и реологии крови при экспериментальном ожоговом шоке и коррекции их Перфтораном. Современные наукоемкие технологии, 2005, 6.
7. *Мельников В.Л., Матросов М.Г.* Ожоги. Пенза: ПГУ, 2003.
8. *Михин И.В., Кухтенко Ю.В.* Ожоги и отморожения. Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2012.
9. *Парамонов Б.А., Порембский О.Я., Яблонский В.Г.* Ожоги, СПб., 2000.
10. *Akleev A.V., Varfolomeyeva T.A., Vozilova A.V. et al.* Biological markers of radiation exposure and effects in chronically irradiated persons.//Brit. J. Radiol., 2002, Suppl. 26, pp. 176–185.
11. *Karapetyan A.G., Santini C., Pellei M., Grigoryan V.S., Dallakyan A.M., Khachatryan G.H.* Study of Copper Complexes $[\text{Cu}(\text{LCF}_3)_2]$ and $[\text{Cu}(\text{LCUR}_2)]\text{H}_2\text{O}$ as radioprotective compounds. Archiv EUROMEDICA, 2024, vol. 14, N 4, pp. 1–6.
12. *Karapetyan A.G., Grigoryan V.S., Santini C., Pellei M., Dallakyan A.M.* Influence of copper complexes $[\text{Cu}(\text{PTA})_4]\text{BF}_4$ and $[\text{Cu}(\text{ACAC})_2]$ on rats irradiated with radioisotope technetium, Archiv EUROMEDICA, 2023, vol. 13, N 5, pp. 1–6.
13. *Karapetyan A.G., Santini C., Pellei M., Grigoryan V.S., Dallakyan A.M., Khachatryan G.H.* Changes in Cytogenetic Indicators Promoted by the Copper(II) Complex $\text{Cu}[\text{hc}(\text{coo})(\text{PZME}_2)_2]_2$ Before Irradiation. Archiv EUROMEDICA, 2022, vol. 12, N 3, pp. 1–6. DOI: 10.35630/2199-885X/2022/12/3.7.
14. *Sevan'kaev A.V., Khvostunov I.K., Milhailova G.F.* Novel data set for retrospective biodosimetry using both conventional and FISH chromosome analysis after high accidental overexposure// Applied Radiation and Isotopes, 2000, v. 52, pp. 1149–1152

Распространенность деформации носовой перегородки у детей и подростков Армении: этнические и экологические предпосылки

К.Г. Арутюнян^{1,2,3}, А.К. Шукурян^{1,4}, Г.Г. Ананян^{1,3},
Г.И. Тадевосян¹, Г.А. Миракян^{1,2}, А.Л. Минасян^{1,3},
С.П. Хосровян^{1,2}, Л.Г. Акопян^{1,2}

¹ЕГМУ им. М. Гераци, кафедра ЛОР болезней
0025, Ереван, ул. Корюна, 2,

²Институт хирургии «Микаелян», отделение оториноларингологии
0093, Ереван, ул. Э. Асратяна, 9,

³МЦ «Наири», отделение оториноларингологии
0015, Ереван, ул. Пароняна, 21,

⁴МЦ «Астхик», отделение оториноларингологии
0032, Ереван, ул. Д. Варужана, 28а

Ключевые слова: деформация носовой перегородки, носовое дыхание, этнические особенности, хирургическое лечение, дети, Южный Кавказ, Армения

Деформация носовой перегородки (ДНП) является одной из главных причин нарушения носового дыхания. У детей и подростков это состояние часто приводит к хроническим синуситам, снижению уровня кислорода в крови, нарушению сна и даже задержке развития. Южно-кавказский регион, включая Армению, отличается уникальными климатическими условиями (перепады давления, сухой, пыльный воздух, разные химические и физические факторы) и частыми бытовыми травмами, что влияет на заболеваемость ДНП. Важным аспектом является этническое разнообразие, которое также отражается на причинах и распространённости патологии.

Кавказский нос – это отличительная черта, ассоциирующаяся с народами Кавказа, известная своей высокой спиной носа, узким и прямым профилем, а также выраженным кончиком носа. Он отражает этническое и генетическое разнообразие населения региона. Несмотря на существующие различия в морфологии носа у разных народов Кавказа, общие черты кавказского носа часто являются предметом интереса как в антропологических исследованиях, так и в пластической хирургии.

С точки зрения антропологии, кавказский нос отражает генетическую историю и эволюционные адаптации народов этого региона. Кавказ – это гористая местность с разнообразным климатом, и предполагается, что форма

носа могла развиваться на протяжении тысяч лет, чтобы лучше адаптироваться к экологическим условиям, например, к фильтрации воздуха в холодных горных районах.

По мнению ряда авторов, нарушения дыхания во время сна являются распространенной и серьезной причиной нейрокогнитивных дисфункций у детей. Кроме того, особая роль отводится привычному храпу при частичной или полной обструкции дыхательных путей, синдрому обструктивного апноэ во сне. Синдром обструктивного апноэ во сне – это состояние, характеризующееся наличием храпа, периодическим коллапсом верхних дыхательных путей на уровне гортани и нарушением легочной вентиляции при длительном дыхательном усилии, снижением уровня кислорода в крови, грубыми нарушениями сна и чрезмерной дневной сонливостью. Авторы также отмечают, что такая ситуация может быть причиной частичной или полной обструкции верхних дыхательных путей во время сна. Она может быть вызвана рядом причин, в том числе наличием избыточной ткани на разных уровнях трахеи, которая колеблется и способствует ее коллапсу, и часто обусловлена ослаблением тонуса мышц гортани и их гипертрофией. Более того, они считают, что затруднение носового дыхания является еще одной причиной храпа, а также причиной синдрома назального обструктивного апноэ [2].

Причинами могут быть как анатомические нарушения, приводящие к сужению дыхательных путей, такие как деформация носовой перегородки, врожденная узость носовых ходов, ретрогнатия (смещение нижней челюсти назад), удлинение мягкого неба, ожирение, так и состояния и факторы, приводящие к снижению тонуса мышц глотки у детей, например прием снотворных, снижение функции щитовидной железы [6].

Нормальное носовое дыхание является одним из важнейших условий оптимального функционирования органов дыхания и представляет собой активный физиологический процесс. Заложенность носа оказывает выраженное негативное влияние на функциональное состояние различных систем организма и отрицательно влияет на качество жизни пациентов [1].

По мнению многих авторов, после удаления аденоидов прекращается храп, дети реже болеют, улучшается аппетит, увеличивается вес, нормальное носовое дыхание и отсутствие апноэ приводят к восстановлению сна и контролю мочеиспускания, улучшению слуха, способствует более быстрому развитию [4].

Подтверждено, что носовое дыхание обеспечивает вентиляцию носовых полостей, а также поддерживает физиологические функции носа и среднего уха. Авторы доказали, что у детей раннего детского возраста сужение носовых воздухоносных путей на 1 мм приводит к уменьшению скорости воздушного потока до 50% [7].

Ключевую роль в регуляции дыхательного объема легких играют естественные образования полости носа: ноздри, носовые клапаны, носовая перегородка, носовые раковины, играющие важную роль в носовом цикле [5].

Сужение переднего клапана носа и увеличение аэродинамического сопротивления приводят к прохождению дыхания через рот. Дыхание через рот не создает необходимых условий для полноценного газообмена в легких. В ротовой полости отсутствуют функциональные структуры, подготавливающие вдыхаемый воздух к оптимальному газообмену [5].

С физиологических и патофизиологических позиций необходимо восстановить у ребенка носовое дыхание и аэродинамику в носу и околоносовых пазухах. В связи с этим возникает необходимость и целесообразность разработки и внедрения хирургических методов восстановления функции дыхания у детей и подростков.

Операция имеет и профилактическое значение, поскольку полное восстановление носового дыхания, раннее лечение заболеваний ЛОР органов предотвращают развитие хронических заболеваний.

Концепция невмешательства при деформациях перегородки носа у детей до 16–18 лет способствует развитию хронического воспаления в полости носа и прилежащих к носу полостях. С другой стороны, применение популярной с начала XX века техники пластики перегородки носа по методу Киллиана (1904) у детей может привести к смещению носовой перегородки, уменьшению колумеллы (ретракции), седловидной деформации носа и недоразвитию лицевого скелета [3].

Современные методы диагностики, такие как эндоскопия, компьютерная томография и др., позволяют выявить сопутствующие заболевания, вызывающие нарушение носового дыхания у ребенка.

Целью настоящей работы является выявление причин и распространенности ДНП среди детей и подростков Армении, в том числе у разных этнических групп.

Материал и методы

В исследовании приняли участие дети в возрасте от 4 до 18 лет, оперированные в ЛОР службе У/Б им. Мурацана и Ин-та хирургии «Микаелян» в 2020–2024 годах. Были исследованы 77 детей, из них 42 мальчика, 35 девочек (рис. 1, 2). Пациенты были распределены по 3 возрастным группам – 4–8 лет (I группа); 9–13 лет (II группа); 14–18 лет (III группа). У всех пациентов присутствовали деформация носовой перегородки (22% – деформация хрящевого отдела, 35% – деформация костного отдела, 43% – комбинированная деформация), гипертрофия нижних носовых раковин. По предоперационным КТ снимкам в II и III группах у 32% больных в околоносовых пазухах были обнаружены полиповидные утолщения слизистой оболочки.

У всех больных под общей анестезией была проведена операция – септопластика, латеропозиция и коагуляция нижних носовых раковин. Пациенты наблюдались во время раннего постоперационного периода – 21 день. У всех больных этот период прошел гладко.

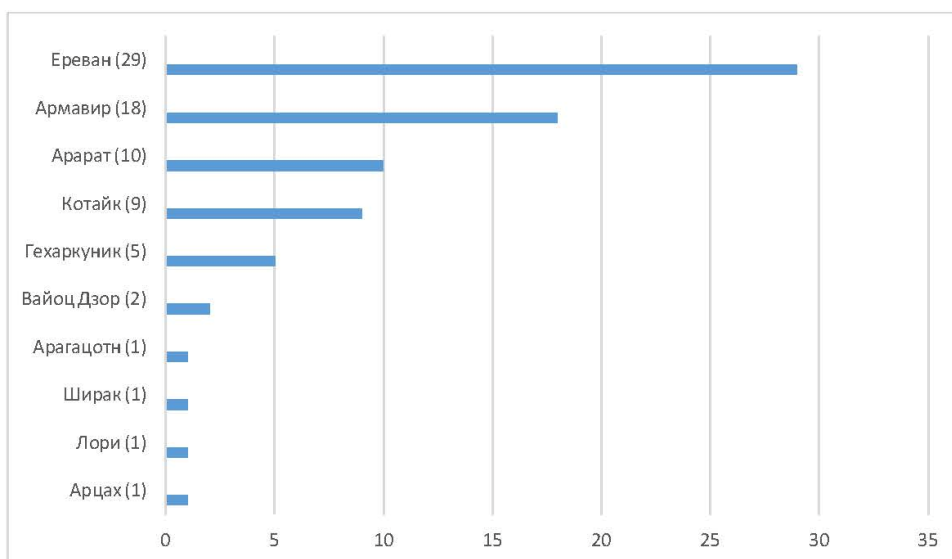


Рис. 1. Распространенность ДНП у детей, живущих в разных регионах Армении

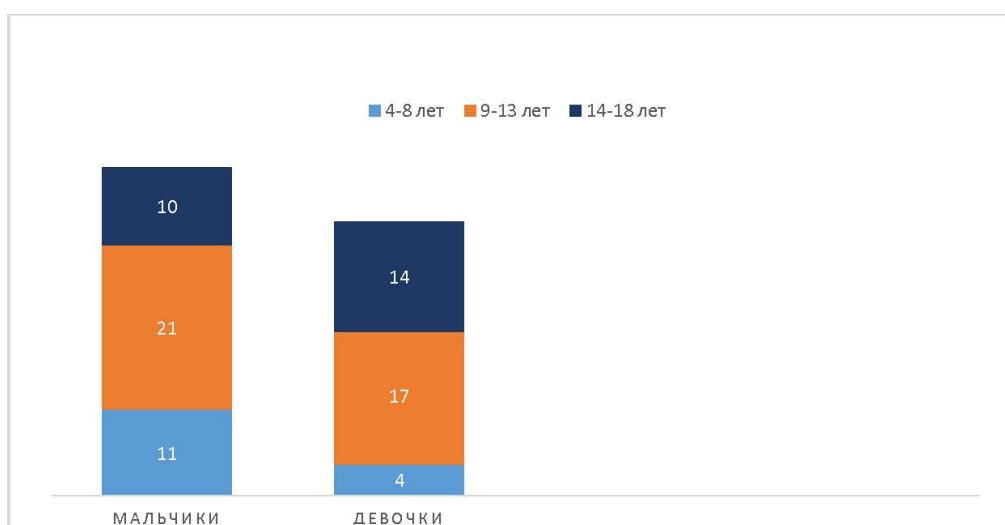


Рис. 2. Распространенность ДНП у разных полов и возрастных групп

Срок послеоперационного наблюдения составил от 6 месяцев до 1 года. Из 77 пациентов за период наблюдения 34 пациентам (44%) была проведена риноскопия, послеоперационная КТ, ринофиброскопия и четырехэтапная передняя риноманометрия.

У 3% больных во время наблюдения обнаружилась повторная деформация перегородки (все больные отмечают послеоперационную травму носа), у 5% отмечалась повторная гипертрофия нижних носовых раковин (на фоне аллергического ринита).

Методы исследования:

- Диагностические методы (передняя риноскопия, 3D компьютерная томография, риноманометрия, фиброскопия).
- Сравнение причин ДНП среди разных этнических групп и детей, живущих в разных экологических и социальных средах.
- Изучение корреляции между тяжестью ДНП и экологическими условиями проживания.

Результаты и обсуждение

Причины и распространённость ДНП в Армении

Анализ анамнеза детей и подростков Армении с ДНП позволил выявить, что заболевание связано с несколькими основными факторами, среди которых можно выделить следующие:

1. *Врождённые аномалии* – 50% всех случаев. Врождённые аномалии являются ведущей причиной деформации носовой перегородки у детей младшего возраста. Эти аномалии часто связаны с генетическими особенностями, которые могут быть переданы по наследству. Известно, что различные аномалии развития носа и носовой перегородки могут встречаться у нескольких членов семьи, что подтверждает роль генетических факторов в происхождении заболевания.

2. *Травматические причины* – 30%. Эти причины являются доминирующими среди подростков (12–16 лет), что связано с высоким уровнем травматизма, особенно при занятиях спортом. Спортивные травмы, такие как удары по лицу, падения или аварии, часто приводят к повреждениям носовых костей и перегородки. В таких случаях последствия могут быть долговременными, а восстановление носового дыхания – более сложным.

3. *Экологические факторы* – 20%. Изучая данные исследования риноскопической картины и носовой функции представителей различных этнических групп, было выявлено, что сухой воздух, пыль, загрязнение окружающей среды в Армении являются важными факторами, способствующими развитию хронических воспалительных заболеваний носовых проходов и синуситов. Сезонные колебания температур и частые пыльные бури усугубляют обострения хронических заболеваний носа, что может привести к деформации перегородки, особенно в условиях длительного воспаления.

Возрастные особенности заболевания также играют значительную роль в диагностике. Наибольшая частота ДНП наблюдается среди подростков в возрасте 11–16 лет (35%). Это объясняется активным ростом костно-хрящевой ткани и повышенной травматизацией в этот период.

Наши данные подтверждают важность комплексного подхода к лечению деформации носовой перегородки в Армении. Врождённые аномалии остаются основным фактором, особенно среди детей младшего возраста, что подчёркивает необходимость ранней диагностики и индивидуализированного подхода. Травматизм, особенно среди подростков, также является важной причиной заболевания, требующей особого внимания в плане профилактики и реабилитации.

Экологические факторы, такие как сухой и загрязнённый воздух, должны быть учтены при разработке профилактических и лечебных мероприятий. Для улучшения ситуации требуется не только медицинская помощь, но и улучшение экологической обстановки в стране.

Клинические аспекты ДНП в Армении

Деформация носовой перегородки у армянской популяции детей сопровождается рядом патологических сочетаний, которые могут значительно ухудшать качество жизни пациентов. К наиболее часто встречающимся осложнениям относят:

- *Хронические синуситы (45%).* Это заболевание часто связано с хроническими воспалениями в носовых проходах, которые становятся более выраженными при длительном нарушении носового дыхания.
- *Обструктивное апноэ сна (25%).* Нарушение носового дыхания может приводить к апноэ – коротким остановкам дыхания во время сна, что негативно влияет на здоровье и развитие детей.
- *Гипоксия и снижение когнитивных функций (15%).* Хроническое нарушение носового дыхания может привести к снижению уровня кислорода в крови, что сказывается на физическом и интеллектуальном развитии.

У детей с более выраженной деформацией перегородки часто наблюдается также снижение слуха, так как хронические воспаления слизистой оболочки носа и околоносовых пазух могут влиять на слуховую трубу.

Эффективность лечения

Для лечения деформации носовой перегородки в Армении применяются различные методы, включая хирургические и медикаментозные. Хирургическое лечение показало высокую эффективность, особенно в сочетании с медикаментозной терапией слизистой оболочки носа. Исследования показали следующие результаты:

- *Хирургические методы лечения* продемонстрировали высокий уровень успеха у оперированных в ЛОР службе. Они включают подслизистую коррекцию перегородки носа с реимплантацией хряща, что позволяет значительно улучшить носовое дыхание и предотвратить осложнения.

▪ *Комбинированное лечение* (хирургия + медикаментозное лечение) показало ещё более высокую эффективность. Медикаментозная терапия (солевые растворы) помогает предотвратить рецидивы заболевания.

Особое внимание уделяется послеоперационному наблюдению, которое в среднем составляет 6 месяцев. В это время проводится регулярная риноскопия, ринофиброскопия и четырёхэтапная передняя риноманометрия для оценки функции носового дыхания.

Заключение

Деформация носовой перегородки является одной из наиболее актуальных проблем ЛОР патологии среди детей и подростков в Армении. Наши результаты показывают, что врождённые аномалии, травмы и экологические факторы являются основными причинами заболевания. Хирургические методы лечения, особенно в сочетании с медикаментозной терапией на слизистой оболочке, имеют высокий уровень успеха. Важно продолжать уделять внимание профилактике травм и улучшению экологической ситуации для снижения заболеваемости в будущем.

Поступила 03.04.25

Քթի միջնապատի դեֆորմացիայի տարածվածությունը երեխաների և դեռահասների մոտ Հայաստանում. Էթնիկ և էկոլոգիական նախադրյալները

**Ք.Գ. Հարությունյան, Ա.Կ. Շուրուքյան, Գ.Գ. Անանյան,
Գ.Ի. Թադևոսյան, Գ.Ա. Միրաքյան, Ա.Լ. Մինասյան, Ս.Պ. Խոսրովյան,
Լ.Գ. Հակոբյան**

Քթի միջնապատի դեֆորմացիան երեխաների և դեռահասների մոտ ԼՕՌ օրգանների ամենահաճախ հանդիպող ախտաբանություններից է, հատկապես Հարավային Կովկասի տարածաշրջանում: Այս հոդվածում ներկայացվում են միջնապատի դեֆորմացիայի տարածվածության և էթնիկական ասպեկտների պատճառները՝ հաշվի առնելով էթնիկական և բնապահպանական գործոնները: Ներկայացված են տարբեր մեթոդներով բուժման արդյունքները և հետվիրահատական տվյալները: Հոդվածում նաև ընդգծված է տարածաշրջանային առանձնահատկությունների կարևորությունն ախտորոշման և թերապիայի մեջ:

Prevalence of Nasal Septum Deformity in Children and Adolescents in Armenia: Ethnic and Environmental Prerequisites

**K.G. Harutyunyan, A.K. Shukuryan, G.G. Ananyan, G.I. Tadevosyan,
G.A. Mirakyan, A.L. Minasyan, S.P. Khosrovyan, L.G. Hakobyan**

Deformation of nasal septum (DNS) is one of the most common pathologies of ENT organs seen in children and adolescents, especially in the South Caucasus region. This article presents the reasons of prevalence and clinical aspects of septal deformity taking into account ethnical and ecological factors. The results of the treatment with different methods and postoperative data are presented. The article also emphasizes the importance of regional features in diagnosis and therapy.

Литература

1. Богомилский М.Р., Гаращенко Т.И. Диагностическая эндоскопия у детей. Вестник оториноларингологии, 1995, 4, с. 10–16.
2. Бузунов Р.В., Легейда И.В., Царева Е.В. Храп и синдром обструктивного апноэ во сне у взрослых и детей. Практическое руководство для врачей. М., 2013.
3. Вальтер К. Эволюция ринопластики. Российская ринология, 1996, 1, с. 5–17.
4. Тихомирова И.А. Алгоритмы диагностики и выбора лечебной тактики при синдроме нарушения носового дыхания у детей. Трудный пациент, 2009, 12, с. 21–24.
5. Ходзицкая В.К., Ходзицкая С.В. Назальная обструкция: анатомические и функциональные особенности, клиника, лечение. Болезни и антибиотики, 2012, 1 (6).
6. Eliot S. Katz and Carolyn M. D'Ambrosio Pathophysiology of Pediatric Obstructive Sleep Apnea // Proc Am Thorac Soc., 2008, Vol 5, pp. 253–262.
7. Segal A.O., Crighton E.J., Moineddin R. et al. Croup hospitalizations in Ontario: a 14-year time-series analysis. // Pediatrics, 2005, 116 (1): 51–5.

УДК 618.14-002

DOI: 10.54503/0514-7484-2025-65.3-110

Особенности клинического течения гиперпластических процессов эндометрия в разных возрастных группах

Г.А. Джилавян, А.А. Тограмаджян, А.А. Нерсоян

*АОЗТ МЗ РА Национальный центр онкологии
им. В.А.Фанарджяна
0052, Ереван, ул. Фанарджяна, 76,
МЦ «Астхик»
0032, Ереван, ул. Даниэла Варужана, 28/1*

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, особенности клинического течения, репродуктивный возраст, перименопауза

Введение

Актуальность изучения гиперплазии эндометрия обусловлена в первую очередь высоким риском злокачественной трансформации и проблемами, связанными с нарушением менструального цикла, дисфункциональными маточными кровотечениями, анемией у женщин. В настоящее время уже не вызывает сомнения тот факт, что гиперплазия эндометрия является предшественником рака эндометрия, и при раннем выявлении можно провести профилактику прогрессирования рака [2].

Согласно многочисленным сообщениям, в настоящее время растет число пациенток репродуктивного возраста, страдающих гиперплазией эндометрия. По данным некоторых авторов, распространенность данной патологии среди женщин репродуктивного возраста значительно увеличилась за последние несколько десятилетий [1, 6].

У пациенток в пери- и постменопаузе патологические процессы в эндометрии протекают чаще всего бессимптомно, однако риск возникновения злокачественных новообразований выше общепопуляционных показателей, особенно при наличии кровотечений и рецидивов патологических процессов в эндометрии [5, 8].

Клиническое течение и симптоматика гиперплазий эндометрия значительно отличается в зависимости от возраста. Знание этих отличий помогает клиницисту в постановке правильного диагноза и разработке адекватного плана лечения подобных больных.

Материал и методы

В исследование включены 268 больных с гистологически подтвержденным диагнозом гиперплазия эндометрия. Все больные были обследованы и

получали лечение в онкогинекологическом отделении НЦО МЗ РА с 2014 по 2024 гг. Больные разделены на два возрастных периода – репродуктивный и перименопаузальный. Самая молодая пациентка находилась в возрасте 22 лет, самая пожилая – 78 лет. В международной и отечественной статистической практике принято считать женщин репродуктивного периода, находящихся в возрасте от 15 до 49 лет включительно. В то же время отмечается, что под репродуктивным возрастом для женщин в странах с низкой рождаемостью – понимается возраст 15–44 года [4]. В настоящей работе в группу репродуктивного возраста мы включили женщин от 22 до 45 лет. Вторая группа больных – это пациентки в перименопаузальном периоде. Согласно рекомендациям, перименопауза включает в себя: пременопаузальный период; менопаузу; раннюю постменопаузу (1–2 года после последней менструации) [3, 7].

В эту группу мы включили и женщин в позднем постменопаузальном периоде, который, как известно, начинается после завершения перименопаузы и продолжается до конца жизни женщины, возраст больных данной группы составил от 45 до 78 лет.

Результаты и обсуждение

Нами проанализированы особенности клинического течения гиперпластических процессов, включая жалобы, особенности клинических проявлений, частоту сопутствующих патологий, особенности сонографических данных и т.д.

Таблица 1

Частота жалоб больных в репродуктивном возрасте (n=111)

Жалобы	Число больных	
	абс.	%
Слабость	28	25,2
Боли	86	77,5
Кровотечение	54	48,6
Нарушение менструального цикла	21	18,9
Бесплодие	3	2,7

При анализе жалоб выявлено, что большинство из 111 больных гиперплазиями эндометрия в репродуктивном возрасте отмечали боли внизу живота (77,5%) (табл. 1). Одним из наиболее частых симптомов было кровотечение, на которое указывала почти половина больных – 48,6%. Слабость отмечали 25,2%, а нарушение менструального цикла – 18,9%. Таким образом, основными клиническими проявлениями гиперплазии в репродуктивном возрасте были боли и наличие кровотечений.

При анализе у больных климактерического и постклимактерического возраста, число которых составило 157, мы получили почти аналогичную картину – опять же основными симптомами были боли и кровотечение (табл. 2).

Таблица 2

Частота жалоб больных в перименопаузальном возрасте (n=157)

Жалобы	Число больных	
	абс.	%
Слабость	74	47,1
Боли	134	85,4
Постклимактерические кровотечения	122	77,7

Основным симптомом были боли, которые отмечали 85,4% больных. Постклимактерические кровотечения отмечали 77,7% , а слабость – 47,1% больных. Таким образом, в обеих анализируемых возрастных группах такие симптомы, как боли, слабость, кровотечение являлись основными.

Следовательно, наличие данной симптоматики должно настораживать клинициста в отношении возможных гиперпластических изменений эндометрия как в репродуктивной, так и в климактерической и постклимактерической возрастных группах.

Нами проанализирована длительность заболевания в данных возрастных группах.

Как видно из представленной табл. 3, данные о длительности заболевания в обеих возрастных группах были примерно одинаковы. Так длительность заболевания менее 3 мес. отмечена в группе больных репродуктивного возраста у 34,2%, в климактерическом возрасте – у 42%. От 3 до 6 мес. длительность заболевания отмечается соответственно в 17,1% и 12,7%. Не отличается по частоте и группа больных с длительностью заболевания более 12 месяцев, в репродуктивном возрасте процент данных больных составил 27%, в климактерический и постклимактерический период давность заболевания более года отмечена у 26,8% больных.

Таблица 3

Показатели длительности заболевания в возрастных группах

Длительность заболевания (мес.)	Число больных			
	репродуктивный		перименопауза	
	абс.	%	абс.	%
<3	38	34,2	66	42,0
3–6	19	17,1	20	12,7
6–12	0	0	4	2,5
>12	30	27,0	42	26,8
нет данных	24	21,6	25	15,9
Всего	111	100,0	157	100,0

По данным многочисленных авторов, гиперплазии эндометрия могут сопровождаться рядом сопутствующих заболеваний, как гинекологических, так и нейроэндокринных. Наиболее часто встречаются такие сопутствующие патологии, как сахарный диабет первого или второго типов, артериальная гипертензия, синдром Линча, кисты и опухоли яичников, поликистоз, эндокринные нарушения, ожирение третьей или четвертой степени.

Нами проанализирована частота сопутствующей патологии в обеих возрастных группах. В репродуктивном периоде гиперпластические процессы чаще всего сочетались с такими гинекологическими патологиями, как эндометриоз – данная патология была диагностирована у 30 (27,0%) из 111 больных (табл. 4). Следующей по частоте гинекологической патологией были кисты яичников – односторонние или двусторонние. Кистозные изменения яичников разных размеров установлены у 21 (18,9%) больной. Несколько меньше по частоте наблюдалась миома матки – у 16 (14,4%) обследованных больных. Относительно редко наблюдалась сочетанная патология – наиболее часто встречались сочетания миомы с разными патологиями – у 8,1% больных миома сочеталась с эндометриозом и у 4,5% с кистами яичников.

Несколько иная картина складывается при анализе сопутствующей с гиперплазиями эндометрия гинекологической патологией у больных климактерического и постклимактерического периода (табл. 5).

Таблица 4

Частота сопутствующей гинекологической патологии у больных гиперпластическими процессами в репродуктивном возрасте (n=111)

Сопутствующая патология	Число больных	
	абс.	%
СПКЯ	2	1,8
Миома	16	14,4
Эндометриоз	30	27,0
Киста (ы) яичника(ов)	21	18,9
СПКЯ + миома	1	0,9
СПКЯ + эндометриоз	1	0,9
Миома + эндометриоз	9	8,1
Киста+миома	5	4,5
СПКЯ + миома + эндометриоз	0	0
Бесплодие	3	2,7

Как видно из представленной табл. 5, довольно часто – у 64 из 157 больных (40,8%) гиперпластические процессы сочетались с миомой матки различных размеров и локализаций миоматозных узлов. Одной из наиболее частых сопутствующих гинекологических патологий явилось кистозное перерождение яичников – данная патология сочеталась с гиперплазией эндометрия в 30,6% случаев. В отличие от репродуктивного возраста, эндометриоз у больных гиперплазиями эндометрия климактерического и постклимактери-

ческого возраста был лишь третьей по частоте сопутствующей патологией и встречался в 24,2% случаев. Так же, как и в репродуктивном возрасте, у данных больных наиболее частой сочетанной патологией были миомы матки, которые сочетались с кистами яичников и эндометриозом с одинаковой частотой – 12,1%.

Следовательно, как в репродуктивном возрасте, так и в климактерическом наиболее часто гиперплазии эндометрия сочетались с такими гинекологическими патологиями, как миома матки, эндометриоз, кисты яичников. Однако, если в репродуктивном возрасте наиболее частой сопутствующей гинекологической патологией был эндометриоз, то в климактерическом периоде гиперплазия эндометрия наиболее часто сочеталась с миомами матки.

Таблица 5

Частота сопутствующей гинекологической патологии у больных гиперпластическими процессами в перименопаузальном возрасте (n=157)

Сопутствующая патология	Число больных	
	абс.	%
Миома	64	40,8
Эндометриоз	38	24,2
Киста (ы) яичника(ов)	48	30,6
СПКЯ + миома	1	0,6
СПКЯ + эндометриоз	3	1,9
Миома + эндометриоз	19	12,1
Киста+миома	19	12,1
СПКЯ + миома + эндометриоз	1	0,6

Следовательно, при диагностировании эндометриоза в репродуктивном периоде и миомы матки в климактерическом – необходимо дообследование больных на предмет гиперплазии эндометрия с целью организации соответствующего и своевременного лечения данной патологии.

При анализе сопутствующей патологии в разных возрастных группах складывается следующая картина. У больных гиперплазиями эндометрия в репродуктивном возрасте наиболее часто встречающейся сопутствующей патологией было ожирение, которое наблюдалось у 7,2% обследованных больных (табл. 6). Данное положение вполне укладывается в общее представление о гиперпластических процессах, как результата гормональных изменений. По этой же причине второй по частоте патологией была мастопатия, которая была диагностирована у 6,3% больных. Намного реже встречались патологии, связанные со щитовидной железой, сердечно-сосудистые заболевания, гипертония. Частота данных патологий составляла от 1,8% до 2,7%. Следует отметить, что онкологические заболевания той или иной локализации в данной группе обследованных больных наблюдались в 1,8% случаев. Однако следует отметить, что в репродуктивном возрасте общая частота сопутствующей

щей патологии у больных с гиперплазией эндометрия была невысокой и составляла от 0,9% до 7,2%.

Таблица 6

Частота сопутствующей патологии у больных гиперпластическими процессами в репродуктивном возрасте (n=111)

Сопутствующая патология	Число больных	
	абс.	%
Ожирение	8	7,2
Сахарный диабет	1	0,9
Гипертония	3	2,7
Сердечно-сосудистые заболевания	2	1,8
Онкология	2	1,8
Заболевания ЖКТ	0	0
Аденома щитовидной железы	1	0,9
Токсический зоб	3	2,7
Мастопатии	7	6,3

Несколько иная картина складывается при анализе частоты сопутствующей патологии у больных гиперпластическими процессами в климактерическом и постклимактерическом возрасте (табл. 7).

В данной возрастной группе процент сопутствующей патологии довольно высок и составляет от 7,6% до 26,1%. Т.е. у четверти больных гиперплазиями эндометрия в перименопаузальном периоде наблюдаются сопутствующие заболевания. Из указанных заболеваний наиболее частым является гипертония, которая, как уже указывалось, встречается в 26,1% случаев.

Таблица 7

Частота сопутствующей патологии у больных гиперпластическими процессами в перименопаузальном возрасте (n=157)

Сопутствующая патология	Число больных	
	абс.	%
Ожирение	40	25,5
Сахарный диабет	18	11,5
Гипертония	41	26,1
Сердечно-сосудистые заболевания	12	7,6
Онкология	7	4,5
Заболевания ЖКТ	1	0,6
Аденома щитовидной железы	0	0
Токсический зоб	31	19,7
Мастопатии	19	12,1

Почти с одинаковой частотой у данных больных отмечается ожирение – в 25,5%. И, наконец, на третьем месте по частоте сопутствующих заболеваний находится сахарный диабет, частота которого составила 11,5% в исследуемой группе.

Таким образом, наши данные не отличаются от общеизвестных, согласно которым гипертрофия и рак эндометрия часто сопровождаются классической триадой – ожирение, гипертония, сахарный диабет. Сюда присоединяются и сердечно-сосудистые заболевания, частота которых, по нашим данным, составила 7,6%. Из прочих наблюдаемых сопутствующих заболеваний следует отметить токсический зоб, частота которого у наших больных оказалась даже выше сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний и составила 19,7%.

Довольно часто, чаще чем в репродуктивном периоде, наблюдались мастопатии, которые отмечены у 19 из 157 больных и составили 12,1%. Следует также отметить относительно высокую частоту онкопатологий у больных данной возрастной группы. В обследуемой группе сопутствующая онкопатология была выявлена у 4,5% больных. Отсюда следует, что при гиперпластических процессах эндометрия в пожилом возрасте следует проявлять онкологическую настороженность.

Таким образом, частота сопутствующих патологий у больных гиперплазиями эндометрия в репродуктивном и климактерическом возрасте значительно отличается. Во-первых, следует отметить относительно низкую общую частоту сопутствующей патологии в репродуктивном возрасте, во-вторых, отсутствие классической триады – ожирение, сахарный диабет, гипертония в указанной возрастной группе. Из представленного анализа становится ясным, что так называемая триада факторов риска возникновения гипертрофий и рака тела матки приобретает свое значение лишь в перименопаузальном возрасте, в репродуктивном возрасте она не имеет клинического значения и факторами риска являются совсем другие клинические признаки. Следует отметить, что в репродуктивном возрасте так называемыми факторами риска гипертрофий эндометрия надо считать наличие ожирения и мастопатии, а в климактерическом возрасте этими факторами риска, как уже отмечалось, являются общепринятая и общеизвестная триада ожирение, сахарный диабет и гипертония. В группу риска относительно развития гипертрофических процессов эндометрия надо отнести также патологии, связанные со щитовидной железой, а также мастопатии. Что касается онкопатологии, то учитывая их относительно высокую частоту, подобные больные также должны обследоваться на предмет наличия гипертрофии эндометрия.

Есть определенные отличия и по данным сонографического исследования в разных возрастных группах. Сонографически гиперплазия эндометрия не была выявлена у 21,6% больных репродуктивного возраста и у 10,8% больных в перименопаузальном периоде. У данных больных сонографическая картина трактовалась как норма. Точный диагноз был установлен у 26,1%

больных в репродуктивном возрасте и почти вдвое чаще – у 40,1% в перименопаузальном периоде. Из вышеизложенного следует, что в репродуктивном возрасте сонографическая картина полости матки была намного скуднее, чем у больных перименопаузального возраста и требовала дополнительных методов исследования для точной постановки диагноза. Чаще всего исследование дополнялось проведением гистероскопии с последующей биопсией.

Некоторые различия наблюдаются и при ультразвуковом исследовании состояния яичников при гиперплазии эндометрия в разных возрастных группах. В репродуктивном возрасте при ультразвуковом исследовании вдвое чаще выявлялся поликистоз яичников – в 14,5% случаев против 7% у больных перименопаузального периода. Однако кисты яичников при пре- и постменопаузе выявлялись более чем вдвое чаще по сравнению с репродуктивным периодом – соответственно 13,4% и 4,5%. Двустороннее кистозное поражение яичников выявлялось с одинаковой частотой.

Заключение

Таким образом, как в клиническом течении, так и по данным сонографического исследования у больных гиперплазиями эндометрия в репродуктивном периоде и в перименопаузе встречается ряд различий. Симптоматика в обеих возрастных группах была примерно одинаковой и выражалась болями и кровотечением. Если в репродуктивном возрасте гиперплазии эндометрия наиболее часто сочетались с эндометриозом, то в климактерическом периоде наиболее частой сопутствующей гинекологической патологией была миома матки. Следовательно, диагноз эндометриоза в репродуктивном возрасте и миомы матки в периклимактерическом – требуют обязательного дообследования с целью выявления гиперплазии эндометрия.

Частота сопутствующей патологии в репродуктивном возрасте была невысокой, в то время как при перименопаузе сопутствующие заболевания довольно часто сопровождали гиперпластические процессы эндометрия. Важно отметить, что классическая триада – ожирение, гипертония и сахарный диабет, как известно, довольно часто отмечается в пожилом возрасте. Однако в репродуктивном возрасте данная триада теряет свою значимость.

Некоторые различия наблюдаются и по данным ультразвукового исследования. В частности, при наличии гипертрофии в молодом возрасте чаще выявлялся поликистоз яичников, в то время как кисты яичников вдвое чаще выявлялись у больных гипертрофиями в пожилом возрасте. Четких эхографических признаков гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте нет, в связи с чем диагностическая значимость УЗИ для выявления гиперплазии эндометрия у женщин данной возрастной группы все же ограничена. Необходимо отметить, что не всегда гипертрофии эндометрия фиксировались при сонографическом исследовании, и в данном случае как диагностический метод особое значение приобретала гистероскопия.

Поступила 24.02.25

Էնդոմետրիումի հիպերպլաստիկ պրոցեսների կլինիկական ընթացքի առանձնահատկությունները տարիքային տարբեր խմբերում

Գ.Ա. Զիլավյան, Ա.Ա. Թոգրամադջյան, Ա.Ա. Ներսոյան

Ինչպես կլինիկական ընթացքի, այնպես էլ սոնոգրաֆիկ հետազոտությունների համաձայն՝ Էնդոմետրիումի հիպերպլազիայով հիվանդների վերարտադրողական և դաշտանադադարի շրջաններում հայտնաբերվում են մի շարք տարբերություններ: Երկու տարիքային խմբերում էլ ախտանշանները մոտավորապես նույնն էին և արտահայտվում էին ցավով և արյունահոսությամբ: Եթե վերարտադրողական տարիքում Էնդոմետրիումի հիպերպլազիան առավել հաճախ գուգակցվում էր Էնդոմետրիոզի հետ, ապա դաշտանադադարի շրջանում ամենատարածված ուղեկցող գինեկոլոգիական պաթոլոգիան արգանդի միոման էր: Հետևաբար վերարտադրողական տարիքում Էնդոմետրիոզի և պերիկլիմակտերիալ արգանդի միոմաների ախտորոշումը պահանջում է պարտադիր լրացուցիչ հետազոտություն՝ Էնդոմետրիումի հիպերպլազիան հայտնաբերելու համար: Վերարտադրողական տարիքում ուղեկցող պաթոլոգիաների հաճախականությունը ցածր է եղել, մինչդեռ պարադաշտանադարի ժամանակ այդ հիվանդությունները բավականին հաճախ ուղեկցվել են Էնդոմետրիումի հիպերպլաստիկ պրոցեսներով: Կարևոր է նշել, որ ճարպակալման, հիպերտոնիայի և շաքարային դիաբետի դասական եղանակը, ինչպես հայտնի է, բավականին տարածված է ծերության ժամանակ: Սակայն վերարտադրողական տարիքում այս եղանակը կորցնում է իր նշանակությունը՝ ըստ ուլտրաձայնային տվյալների: Մասնավորապես երիտասարդ տարիքում հիպերտրոֆիայի առկայության դեպքում պոլիկիստոզային սինդրոմն ավելի հաճախ է հայտնաբերվում, մինչդեռ ծերության ժամանակ հիպերտրոֆիայով հիվանդների մոտ երկու անգամ ավելի հաճախ են հայտնաբերվում ձվարանների կիստաներ: Վերարտադրողական տարիքում Էնդոմետրիումի հիպերպլազիայի հստակ էխոգրաֆիկ նշաններ չկան, և հետևաբար՝ այս տարիքային խմբի կանանց Էնդոմետրիումի հիպերպլազիայի հայտնաբերման համար ուլտրաձայնային ախտորոշիչ արժեքը դեռևս սահմանափակ է: Հարկ է նշել, որ սոնոգրաֆիկ հետազոտության ժամանակ միշտ չէ, որ արձանագրվել է Էնդոմետրիումի հիպերտրոֆիա, և այս դեպքում հիստերոսկոպիան առանձնահատուկ նշանակություն է ձեռք բերել որպես ախտորոշիչ մեթոդ:

Features of the Clinical Course of Endometrial Hyperplastic Processes in Different Age Groups

G.A. Jilavyan, A.A. Togramadzhyan, A.A. Nersoyan

There are a number of differences in both the clinical course and the sonographic examination data of patients with endometrial hyperplasia in the

reproductive period and perimenopause. The symptoms in both age groups were approximately the same and were expressed by pain and bleeding. If in the reproductive age endometrial hyperplasia was most often combined with endometriosis, then in the climacteric period, the most frequent concomitant gynecological pathology was uterine myoma. Consequently, the diagnosis of endometriosis in the reproductive age and uterine myoma in the perimenopausal period require mandatory additional examination in order to detect endometrial hyperplasia. The frequency of concomitant pathology in the reproductive age was low, while in the perimenopause period, concomitant diseases were quite often accompanied by endometrial hyperplastic processes. It is important to note that the classic triad of obesity, hypertension and diabetes mellitus, as is known, is quite often noted in the old age. However, in the reproductive age, this triad loses its significance, according to ultrasound data. In particular, in the presence of hypertrophy at a young age, polycystic syndrome is detected more often, while ovarian cysts are detected twice as often in patients with hypertrophy at an old age. There are no clear echographic signs of endometrial hyperplasia in reproductive age, and therefore the diagnostic significance of ultrasound for detecting endometrial hyperplasia in women of this age group is still limited. It should be noted that endometrial hypertrophy is not always recorded during sonographic examination, and in this case, hysteroscopy has acquired particular importance as a diagnostic method.

Литература

1. Бабурин Д.В., Унанян А.Л. Тактика ведения пациенток с атипической гиперплазией эндометрия. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, 2016, т. 4, с. 188–192.
2. Горных О.А., Табакман Ю.И., Биштави А.Х. и др. Результаты хирургического лечения атипических гиперплазий эндометрия. Опухоли женской репродуктивной системы, 2014, т. 1, с. 78–80.
3. Древаль А.В. Менопауза (лекция). РМЖ, 2018, 1, с. 3–7.
4. Тузов Д.А. Женщины репродуктивного возраста как объект статистического исследования. Статистика и экономика, 2010, 1.
5. Abu Hashim H., Ghayaty E., El Rakhawy M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials//Am. J. Obstet. Gynecol., 2015, vol.213, №4, pp. 469-478.
6. Hwang WY, Suh DH, Kim K, No JH, Kim YB. Aspiration biopsy versus dilatation and curettage for endometrial hyperplasia prior to hysterectomy. Diagn Pathol., 2021 Jan 14;16(1):7. [PMC free article] [PubMed].
7. Menopauzal'naya gormonal'naya terapiya i sokhranenie zdorov'ya zhenshchin zrelogo vozrasta: Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya). [Menopausal hormone therapy and maintaining the health of middle-aged women: Clinical guidelines (treatment protocol)] М.: FGBU NTsGAiP, 2015, p.49.
8. Vitale SG., Riemma G., Carugno J., Chiofalo B., Vilos GA., Cianci S., Budak MS., Lasmar BP., Raffone A., Kahramanoglu I. Hysteroscopy in the management of endometrial hyperplasia and cancer in reproductive aged women: new developments and current perspectives. Transl Cancer Res., 2024.

УДК 614.2:616-007

DOI: 10.54503/0514-7484-2025-65.3-120

**Особенности клинического течения семейной
средиземноморской лихорадки у армянских женщин
репродуктивного возраста с классическими мутациями
экзона 10 гена *MEFV***

П.О. Соцкий¹, Т.Ф. Саркисян^{1,2}, О.Л. Соцкая^{1,2}, М.Д. Сафарян²

¹*Центр медицинской генетики и первичной охраны здоровья
0001, Ереван, ул. Абовяна, 31/3,*

²*ЕГМУ им. Мхитара Гераци,
кафедра медицинской генетики, кафедра фтизиатрии
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, ген *MEFV*, генотип, фенотип, колхицин, амилоидоз, тяжесть течения

Введение

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) является наиболее распространённым наследственным заболеванием в Армении. Это аутосомно-рецессивное заболевание характеризуется периодическими приступами лихорадки и серозитов – перитонита, плеврита, артрита, перикардита, а также кожными проявлениями [2, 12]. Идентификация гена *MEFV* в 1997 году двумя независимыми исследовательскими группами значительно расширила понимание молекулярных и генетических механизмов ССЛ [13, 25]. С тех пор достигнут существенный прогресс в изучении клинических проявлений, диагностики, наследования, патогенеза и терапии данного заболевания [1, 3, 4, 6, 15, 16]. Ген *MEFV* (*Mediterranean FeVer*) локализован на коротком плече хромосомы 16 (16p13,3) и состоит из 10 экзонов. Установлено, что у большинства женщин с мутациями *M694V*, *M680I* и *V726A* в экзоне 10 отмечается более тяжёлый клинический фенотип. Данный экзон кодирует С-концевой домен пирина – В30.2/SPRY, играющий ключевую роль в связывании с каспазой-1 [18, 20]. Настоящее исследование основано на предположении, что пол, генетические особенности и связанная с ними тяжесть заболевания могут существенно влиять на клиническое течение ССЛ.

Цель исследования – оценить влияние гомозиготного и гетерозиготного генотипа на клинические проявления и терапевтические потребности при ССЛ у женщин с классическими мутациями экзона 10 гена *MEFV* – *M680I*, *M694V* и *V726A* с акцентом на перитонеальные поражения и амилоидоз.

Материал и методы

Произведено обсервационное когортное исследование, сравнивающее особенности клинического течения заболевания у гомозиготных и гетерозиготных пациенток с классическими мутациями экзона 10 гена *MEFV* – *M680I*, *M694V* и *V726A*. В ходе исследования на первом этапе была сформирована когорта, состоящая из 1509 женщин репродуктивного возраста (18–49 лет) с 1–2 мутациями гена *MEFV*, которая последовательно выбрана из регистра учета и сбора информации Центра медицинской генетики и первичной охраны здоровья (ЦМГ), Ереван, Армения, за 1998–2018 гг. Регистр включал в себя клиничко-лабораторные и генетические данные 32 000 лиц армянской национальности, обследованных на наличие мутаций гена *MEFV*. На втором этапе из когорты сформированы две исследовательские группы: 1 – 742 пациентки с двумя идентичными мутациями (гомозиготы) и 2 – 767 пациенток с одной (гетерозиготы). Изучены особенности клинического течения, корреляции генотипа и фенотипа в обеих группах. Критерии включения: наличие мутаций, репродуктивный возраст. Критерии исключения: возраст, выходящий за пределы репродуктивного (младше 18 и старше 49 лет), злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые и системные заболевания.

Критерии Tel – Hashomer, как метод клинической диагностики ССЛ. Диагноз ССЛ был подтвержден с использованием международных критериев Tel – Hashomer [19] и молекулярно-генетическим анализом 12 наиболее распространенных *MEFV* – мутаций в армянской популяции. Для каждого пациента была рассчитана степень тяжести заболевания, принимая во внимание возраст начала заболевания, частоту приступов, наличие артропатии, рожистую сыпь, протеинурию, почечные осложнения или плохую реакцию на прием колхицина. Выявлены 3 степени тяжести клинических проявлений ССЛ: легкая (2–5), средняя (6–9), тяжелая (>10) [22].

Молекулярно-генетические методы диагностики ССЛ. Молекулярно-генетическое исследование выполнено под руководством заведующей лабораторией генетики аутовоспалительных заболеваний ЦМГ, д.б.н., проф. А.С. Айрапетян. Материалом для определения мутаций гена *MEFV* служила цельная периферическая кровь. Забор крови проводили из локтевой вены в специальные пробирки с EDTA для предотвращения свертывания крови и деградации ДНК. Для выделения ДНК использовались специальные наборы “MOBIO laboratories” (UltraCleanBloodDNAIsolationKit, USA). Мутации определялись методом мультиплексной амплификации участка ДНК, содержащего исследуемый ген, с реверс-гибридизацией полученных ампликонов, контролем в параллельном исследовании и визуализацией мутаций с помощью ферментативной реакции (ViennaLabFMF&SAA1 Assay).

Гибридизацию продуктов амплификации производили с тестовой полоской, содержащей аллель-специфичные пробы олигонуклеотидов, иммобилизованных как тест параллельных линий. Анализ охватывал следующие 12

мутаций *MEFV*: E148Q, P369S, F479L, M680I (G/C), M680I (G/A), I692del, M694V, M694I, K695R, V726A, A744S, R761H.

Методы мониторинга ССЛ: для мониторинга течения болезни и ответа пациента на лечение использовались общеклинические анализы, биохимические анализы крови с определением острофазовых показателей: С-реактивный белок (СРБ), СОЭ, уровень SAA (>10 мг/л), фибриноген. Проводилось определение гена SAA 1, суточной протеинурии (свыше 300 мг/сутки), УЗИ органов брюшной полости. Оценивались: история приема лекарств, характеристики приступа, наличие резистентности к колхицину, международная шкала тяжести ССЛ (ISSF) и индекс повреждения аутовоспалительного заболевания (ADDI) [7, 23, 24]. Менее 1 приступа за 6 месяцев определялось как полный ответ на колхицин. Устойчивость к колхицину (crFMV) определялась как возникновение более одного приступа в месяц, несмотря на максимально переносимую дозу [26]. Постоянное воспаление определялось как повышенный уровень СРБ, измеренный в периоды без приступов (не менее >2 недель между приступами) и очевидный в >75% измерений во время всех последующих визитов, когда при этом не использовались целевые биологические терапии. При обнаружении одной мутации и наличии фенотипа ССЛ проводилась тест-терапия колхицином. Положительная динамика клинических проявлений после 3-месячного лечения колхицином служила основанием для подтверждения диагноза ССЛ.

Статистический анализ. Результаты исследования обрабатывались с помощью пакета прикладных программ “SPSSStatistics 16,0”. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовалось среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Качественные показатели представлены в абсолютных и относительных величинах (%). При нормальном распределении признаков и равенстве дисперсий в сравниваемых группах использовались параметрические методы статистического анализа. Достоверность различий показателей (p) определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Для сравнения групп по качественным бинарным признакам использовался критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2) с поправкой Йейтса на непрерывность. В случае количественных ограничений применялся точный критерий Фишера (двусторонний вариант). Результаты считались статистически значимыми при $OP > 1$; $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В настоящем исследовании были проанализированы данные 742 пациентов с гомозиготными мутациями гена *MEFV* и 767 – с гетерозиготными. Медианный возраст на момент постановки диагноза был выше в группе гомозигот (29,7 лет [IQR: 27–36,3]) по сравнению с группой гетерозигот (27,0 лет [IQR: 22,2–28,1], $p = 0,031$). Изучение генотип-фенотипических корреляций показало, что для гомозиготных пациентов риск развития перитонита

был достоверно выше по сравнению с одной мутацией: для *M694V* – 84,8% (OR=1,34 [1,25; 1,43], $p<0,001$), для *V726A* — 84,2% (OR=1,35 [1,21; 1,5], $p<0,001$), для *M680I* — 83,3% (OR=1,21 [1,07; 1,37], $p=0,011$) (табл. 1).

Наиболее выраженная степень клинического проявления фенотипа ССЛ наблюдалась при мутации *M694V* в гомозиготном состоянии, что сопровождалось более частыми: лихорадкой, полисерозитами (перитонит, плеврит, суставные поражения), миалгией и кожными высыпаниями. Подтверждением этого стали статистически значимые различия в частоте лихорадки (86,5% против 54,5%) (OR=1,59 [1,47; 1,71], $p<0,001$), перитонита (84,8% против 63,4%) (OR=1,34 [1,25; 1,43], $p<0,001$), плеврита (59,7% против 32,4%) (OR=1,84 [1,63; 2,09], $p<0,001$), артрита (32,3% против 19,2%) (OR=1,69 [1,39; 2,04], $p<0,001$), артралгии (62,5% против 48,5%) (OR=1,29 [1,17; 1,42], $p<0,001$) и миалгии (31,2% против 20,2%) (OR=1,54 [1,27; 1,86], $p<0,001$) по сравнению с пациентами с одной мутацией *M694V* (табл. 1). Для некоторых симптомов, таких как кожная сыпь (17,9% против 13,0%) (OR=1,38 [1,06; 1,79], $p=0,115$), не было выявлено статистически значимых различий. У гомозигот по *M694V* обнаружена тенденция к почти трехкратному увеличению риска развития амилоидоза почек (АП) (1,5% против 0,5%) (OR=2,87 [0,87; 9,5], $p=0,453$).

У пациенток с мутацией *M680I* в гомозиготном состоянии также наблюдаются статистически значимые различия по частоте таких проявлений, как лихорадка (80,2% против 52,1%) (OR=1,54 [1,31; 1,81], $p<0,001$), перитонит (83,3% против 68,8%) (OR=1,21 [1,07; 1,37], $p=0,011$), плеврит (64,6% против 37,2%) (OR=1,74 [1,38; 2,18], $p=0,009$) и артрит (24,0% против 10,2%) (OR=2,34 [1,37; 3,99], $p=0,008$). Статистически значимой разницы по частоте артралгии ($p=0,246$), миалгии ($p=0,215$), кожной сыпи ($p=0,463$) не обнаружено. Риск развития АП был повышен (1,0% против 0,5%) (OR=2,24 [0,14; 35,43], $p=0,523$).

У женщин с мутацией *V726A* установлено сравнительно легкое течение заболевания с меньшей частотой суставных и кожных проявлений, а также отсутствием амилоидоза. Однако гомозиготы по *V726A* в сопоставлении с гетерозиготами продемонстрировали гораздо более выраженную экспрессию гена, что сопровождалось повышением частоты лихорадки (72,5% против 40,9%) (OR=1,77 [1,52; 2,07], $p<0,001$), перитонита (84,2% против 62,4%) (OR=1,35 [1,21; 1,5], $p<0,001$), плеврита (45,0% против 28,0%) (OR=1,61 [1,26; 2,06], $p=0,002$) и миалгии (31,7% против 17,1%) (OR=1,86 [1,33; 2,58], $p=0,003$). Таким образом, гомозиготные по *MEFV* мутации ассоциируются с повышением риска перитонита:

- *M694V/M694V*: 84,8% vs 63,4%, OR=1,34 (95% CI: 1,25–1,43), $p<0,001$,
- *V726A/V726A*: 84,2% vs 62,4%, OR=1,35 (95% CI: 1,21–1,50), $p<0,001$,
- *M680I/M680I*: 83,3% vs 68,8%, OR=1,21 (95% CI: 1,07–1,37), $p=0,011$.

У гомозигот *M694V* и *M680I* обнаружена тенденция повышения риска АП:

- *M694V/M694V*: 1,5% vs 0,5%, OR=2,87 (95% CI: 0,87–9,5), $p=0,453$,

- M680I/M680I: 1,0% vs 0,5%, OR=2,24 (95% CI: 1,14–35,43), p=0,523.

Таблица 1

Клинические проявления заболевания у гомозиготных и гетерозиготных генотипов MEFV среди пациенток с установленным диагнозом (n=1509)

Клинические проявления	M694V/M694V	M694V/-	OR	95% ДИ	p	V726A/V726A	V726A/-	OR	95% ДИ	p	M680I/M680I	M680I/-	OR	95% ДИ	p
Лихорадка	455 (86,5%)	412 (54,5%)	1,59	1,47; 1,71	<0,001	87 (72,5%)	187 (40,9%)	1,77	1,52; 2,07	<0,001	77 (80,2%)	112 (52,1%)	1,54	1,31; 1,81	<0,001
Перитонит	446 (84,8%)	479 (63,4%)	1,34	1,25; 1,43	<0,001	101 (84,2%)	285 (62,4%)	1,35	1,21; 1,5	<0,001	80 (83,3%)	148 (68,8%)	1,21	1,07; 1,37	0,011
Плеврит	314 (59,7%)	245 (32,4%)	1,84	1,63; 2,09	<0,001	54 (45%)	128 (28%)	1,61	1,26; 2,06	0,002	62 (64,6%)	80 (37,2%)	1,74	1,38; 2,18	0,009
Артрит	170 (32,3%)	145 (19,2%)	1,69	1,39; 2,04	<0,001	11 (9,2%)	51 (11,2%)	0,82	0,44; 1,53	0,644	23 (24%)	22 (10,2%)	2,34	1,37; 3,99	0,246
Артралгия	329 (62,5%)	367 (48,5%)	1,29	1,17; 1,42	<0,001	55 (45,8%)	188 (41,1%)	1,11	0,89; 1,39	0,41	42 (43,8%)	111 (51,6%)	0,85	0,65; 1,1	0,215
Миалгия	164 (31,2%)	153 (20,2%)	1,54	1,27; 1,86	<0,001	38 (31,7%)	78 (17,1%)	1,86	1,33; 2,58	0,003	26 (27,1%)	43 (20%)	1,35	0,89; 2,07	0,215
Кожная сыпь	94 (17,9%)	98 (13%)	1,38	1,06; 1,79	0,115	15 (12,5%)	62 (13,6%)	0,92	0,54; 1,56	0,986	11 (11,5%)	33 (15,3%)	0,75	0,39; 1,41	0,463
АП	8 (1,5%)	4 (0,5%)	2,87	0,87; 9,5	0,453	0 (0%)	0 (0%)	–	–	–	1 (1%)	1 (0,5%)	–	–	0,523

p – значения получены с использованием теста χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса и использованием точного теста Фишера

Для оценки степени тяжести, анамнеза и ответа на терапию использовалась международная шкала оценки фенотипических признаков ССЛ в баллах (табл. 2). Были проанализированы клинические проявления, возраст манифестации, тяжесть течения и частота абдоминальных атак у гомозиготных и гетерозиготных пациенток с акцентом на перитонеальные поражения и амилоидоз. Данные показали, что у 461 гомозиготной пациентки (62,1%) первый приступ произошел до 10 лет, у 248 (33,4%) – в подростковом возрасте и у 33 (4,4%) – после 20 лет, что имело статистически значимые отличия по сравнению с гетерозиготами (табл. 2). У 599 гомозиготных пациенток (80,7%) был семейный анамнез, указывающий на ССЛ. Основные клинические признаки наблюдались со следующей частотой: лихорадка – у 619 пациенток (83,4%), боль в животе – у 627 (84,5%), боль в груди – у 430 (58%), артрит – у 204 (27,5%), эритема, напоминающая рожистое воспаление – у 120 (16,2%) и амилоидоз – у 9 пациенток (1,2%). Остальные симптомы включали артралгию (426 пациенток, 57,4%) и миалгию (228 пациенток, 30,7%).

Таблица 2

Степень тяжести заболевания и особенности анамнеза в зависимости от генотипа MEFV (n=1509)

Характеристика	Гомозиготы (n=742) (%)	Гетерозиготы (n=767) (%)	p
Легкая (2–5 баллов)	0(0,0%)	127 (4,7%)	<0,001
Средняя (6–9 баллов)	173(23,3%)	463 (60,2%)	
Тяжелая (> 10 баллов)	569 (76,7%)	55 (7,2%)	
Возраст начала заболевания			
До 5 лет	90 (12,1%)	0 (0%)	<0,001
5–10 лет	371 (50%)	35 (4,6%)	
11–20 лет	248 (33,4%)	351 (45,8%)	
Более 20 лет	33 (4,4%)	381 (49,7%)	
Количество эпизодов в месяц			
Нет	0 (0%)	0 (0%)	<0,001
Менее 1	11 (1,5%)	481 (62,7%)	
1–2	391 (52,7%)	200 (26,1%)	
2 и более	340 (45,8%)	86 (11,2%)	
Семейный анамнез	599 (80,7%)	96 (12,5%)	<0,001
Средняя доза колхицина			
Средняя доза	1,5 + 0,3 мг/день	1,2 + 0,4 мг/день	<0,027

p – значения получены с использованием теста Манна-Уитни и теста χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса

В результате проведенного исследования подтверждено наличие четкой корреляции между генотипом и тяжестью течения (фенотипом) у гомозиготных и гетерозиготных пациенток. Наиболее тяжелое клиническое течение

обнаружено у гомозигот. Степень тяжести >10 баллов была выявлена у 76,7% гомозигот и у 7,2% гетерозиготных пациенток. Важно отметить, что пациентки 1-й группы (гомозиготы) продемонстрировали высокие риски развития АП. Между пациентками 1-й и 2-й группы было обнаружено различие в виде трехкратного повышения риска развития АА-амилоидоза (1,2% против 0,4%, $p=0,048$). Гомозиготные пациентки чаще имелиотягощенный семейный анамнез (80,7% против 12,5%, $p<0,001$) и нуждались в назначении более высоких доз колхицина по сравнению с пациентками с одной мутацией ($1,5 \pm 0,3$ мг/день против $1,2 \pm 0,4$ мг/день, $p<0,027$).

В итоге, гомозиготность ассоциировалась с более высокой частотой абдоминальных атак ($p<0,001$), более тяжелыми клиническими проявлениями ($p<0,001$), более ранним началом заболевания ($p<0,001$), отягощенным семейным анамнезом ($p<0,001$), повышением риска развития АП ($p=0,048$) и повышенной потребностью в более высоких дозах колхицина для контроля приступов ($p<0,001$).

В результате проведенного исследования установлено, что армянские пациентки с мутациями экзона 10 – *M694V*, *V726A* и *M680I* соответствуют ближневосточному «типичному» паттерну ССЛ. Обнаружена четкая корреляция между повышением риска развития перитонита, частоты абдоминальных атак и тяжести течения с гомозиготным генотипом. Генотип *M694V/M694V* ассоциируется с наиболее тяжелым течением (>10 баллов), повышением риска развития перитонита, частоты абдоминальных атак, ранним началом заболевания (<10 лет) и тенденцией к развитию амилоидоза. Полученные результаты согласуются с данными литературы, согласно которым гомозиготные пациенты по *M694V* имеют более раннее начало заболевания, склонны к развитию артрита, амилоидоза и требуют более высоких доз колхицина для контроля активности заболевания [8]. В частности, у таких пациентов отмечается более высокая потребность в колхицине, и среди тех, кто получает недостаточное лечение, наблюдается частое развитие амилоидоза [9]. Это было впервые продемонстрировано в 1999 году при обследовании армянских пациентов с гомозиготными мутациями *M694V* гена *MEFV* и α/α гена *SAA1* [5]. Кроме того, пол (мужской) и семейный анамнез амилоидоза были выделены как дополнительные факторы риска для развития амилоидоза у этих пациентов. Раннее начало заболевания также связано с предрасположенностью к развитию тяжелого течения заболевания и амилоидоза. Известно, что в 60% случаев заболевание проявляется до 10-летнего возраста, а до 20 лет первые приступы наблюдаются почти у 90% пациентов [5]. Эти данные были подтверждены независимыми исследованиями в Израиле, Франции (в том числе среди армянских пациентов), а также в странах Ближнего Востока, таких как Иордания и Ливан [10]. Однако некоторые ранние исследования из Турции не согласуются с полученными данными. Тем не менее, более поздние публикации подтверждают аналогичные выводы [14, 27, 28]. В рекомендациях по генетической диагностике и лечению ССЛ сообщается, что пациенты с гомози-

готной мутацией *M694V* имеют более высокий риск развития тяжелого заболевания, раннего его начала и амилоидоза [14, 21]. В мультицентровом исследовании 2014 года, проведенном Т. Kazioglu et al. среди 2246 турецких пациентов, было установлено, что гомозиготы по *M694V* имеют в 6 раз более высокий риск развития амилоидоза по сравнению с другими мутациями [17]. Atoyan S. et al. (2016) также подтвердили связь гомозиготности по *M694V* с основными клиническими проявлениями ССЛ, такими как протеинурия и амилоидоз [1]. Наши результаты подтверждают, что у армянских пациенток с классическими мутациями экзона 10 (*M694V*, *M680I*, *V726A*) обнаружена прямая корреляция между гомозиготностью по *M694V* и повышением риска развития перитонита, частоты абдоминальных атак и тяжести заболевания.

Резюмируя вышесказанное, исследование установило, что у гомозиготных пациентов чаще наблюдался перитонит (84,5% против 63,6%, ОШ = 1,34; 95% ДИ: 1,25–1,43; $p < 0,001$) и абдоминальные приступы ($p < 0,001$); тяжелое течение заболевания (>10 баллов) – у 76,7% по сравнению с 7,2% в контрольной группе ($p < 0,001$); раннее начало (до 10 лет) – у 62,1% против 4,6% ($p < 0,001$); отягощенный семейный анамнез – у 80,7% против 12,5% ($p < 0,001$); повышение риска развития АА-амилоидоза (1,2% против 0,4%, ОШ = 3,45; 95% ДИ: 1,23–9,65; $p = 0,048$). Потребность в колхицине у гомозигот была выше, чем у гетерозигот ($1,5 \pm 0,3$ мг/сутки против $1,2 \pm 0,4$ мг/сутки, $p < 0,027$).

Заключение: гомозиготность по *MEFV* достоверно ассоциирована с более тяжелым течением и ранним началом ССЛ, повышенным риском амилоидоза, перитонеальных поражений и необходимостью в более интенсивной терапии.

Поступила 08.05.25

Հնտանէկան միջերկրածովյան տենդի կլինիկական ընթացքի առանձնահատկությունները վերարտադրողական տարիքի հայ կանանց մոտ՝ *MEFV* գենի էկզոն 10-ի դասական մուտացիաներով

Պ.Օ. Սոցկիյ, Թ.Ֆ. Սարգսյան, Օ.Լ. Սոցկայա, Մ.Դ. Սաֆարյան

Ամբողջությամբ գնահատվել են 742 հոմոզիգոտ և 767 հետերոզիգոտ *MEFV* մուտացիա ունեցող հիվանդներ: Հոմոզիգոտ խմբում հիվանդության ախտորոշման միջին տարիքը զգալիորեն բարձր էր՝ 29,7 տարեկան (միջքվարցիլ տարածություն՝ 27–36,3), համեմատած հետերոզիգոտ խմբի հետ՝ 27,0 տարեկան (միջքվարցիլ տարածություն՝ 22,2–28,1), $p = 0,031$: *MEFV* գենի մուտացիաների հոմոզիգոտությունը կապ ունի ընտանեկան միջերկրածովյան տենդի (FMF) ավելի ծանր կլինիկական դրսևորման հետ: Համեմատական վերլուծության արդյունքում հոմոզիգոտ հիվանդների մոտ պերիտոնիտի հաճախակա-

նությունը զգալիորեն բարձր էր (84,5% ընդդեմ 63,6%-ի, հարաբերական ռիսկ՝ 1,34; 95% վստահության միջակայք՝ 1,25–1,43; $p < 0,001$), ինչպես նաև որովայնային նոպաները՝ ավելի հաճախ ($p < 0,001$): Հիվանդության ծանրությունն առավել բարձր էր հոմոզիգոտ հիվանդների խմբում. 76,7%-ը ստացել է >10 միավոր, մինչդեռ ոչ հոմոզիգոտ խմբում՝ միայն 7,2%-ը ($p < 0,001$): Հիվանդության սկիզբը մինչև 10 տարեկանը արձանագրվել է 62,1%-ի մոտ՝ համեմատած 4,6%-ի հետ ($p < 0,001$), և դրական ընտանեկան պատմությունն ավելի հաճախ է հանդիպել (80,7% ընդդեմ 12,5%-ի, $p < 0,001$): AA ամիլոիդոզի զարգացման ռիսկը զգալիորեն բարձր էր (1,2% ընդդեմ 0,4%-ի, հարաբերական ռիսկ՝ 3,45; 95% վստահության միջակայք՝ 1,23–9,65; $p = 0,048$): Բացի այդ, հոմոզիգոտ հիվանդների մոտ կոլիսիզինի պահանջը բարձր էր ($1,5 \pm 0,3$ մգ/օր ընդդեմ $1,2 \pm 0,4$ մգ/օրվա, $p < 0,027$):

Այս արդյունքները վկայում են, որ *MEFV* գենի հոմոզիգոտությունը, այսինքն՝ հիվանդության ծանրության և բուժման անհրաժեշտությունը հստակ կանխատեսում է ընտանեկան միջերկրածովյան տենդի դեպքում:

Features of the Clinical Course of the Familial Mediterranean Fever in Armenian Women of Reproductive Age with Classic Mutations in Exon 10 of the *MEFV* Gene

P.O. Sotskiy, T.F. Sarkisyan, O.L. Sotskaya, M.D. Safaryan

A total of 742 patients with homozygous and 767 ones with heterozygous *MEFV* mutations were evaluated. The median age at the time of diagnosis was significantly higher in the homozygous group (29,7 years [IQR: 27–36,3]) compared to the heterozygous group (27,0 years [IQR: 22,2–28,1], $p = 0,031$). Homozygosity for *MEFV* gene mutations is associated with a more severe phenotype of familial Mediterranean fever (FMF). In a comparative analysis, homozygous patients demonstrated a significantly higher incidence of peritonitis (84,5% vs 63,6%, OR = 1,34; 95% CI: 1,25–1,43; $p < 0,001$) and more frequent abdominal attacks ($p < 0,001$). Disease severity was markedly greater, with 76,7% of homozygous individuals scoring >10 points compared to 7,2% in the non-homozygous group ($p < 0,001$). The onset of disease occurred before the age of 10 in 62,1% of cases versus 4,6% ($p < 0,001$), and a positive family history was more common (80,7% vs 12,5%, $p < 0,001$). The risk of developing AA amyloidosis was significantly increased (1,2% vs 0,4%, OR = 3,45; 95% CI: 1,23–9,65; $p = 0,048$). Additionally, colchicine requirements were higher in homozygous patients ($1,5 \pm 0,3$ mg/day vs $1,2 \pm 0,4$ mg/day, $p < 0,027$). These findings suggest that *MEFV* homozygosity is a strong predictor of disease severity and therapeutic demand in FMF.

Литература

1. *Atoyan S., Hayrapetyan H., Sarkisian T., Ben-Chetrit E.* MEFV and SAA1 genotype associations with clinical features of familial Mediterranean fever and amyloidosis in Armenia. *Clin Exp Rheumatol.*, 2016, 34(6 Suppl 102):72–76.
2. *Ben-Chetrit E., Levy M.* Familial Mediterranean fever. *Lancet*, 1998, 351:659–64.
3. *Ben-Chetrit E., Yazici H.* Familial Mediterranean fever (FMF) – different faces around the world. *Clin Exp Rheumatol.*, 2019, 37(Suppl 121):S18–2.
4. *Ben-Zvi I., Krichely-Vachdi T., Feld O. et al.* Colchicine-free remission in familial Mediterranean fever: featuring a unique subset of the disease-a case control. *Orphanet J Rare Dis.*, 2014, 9:3.
5. *Cazeneuve C., Sarkisian T., Pecheux C. et al.* MEFV-Gene analysis in Armenian patients with Familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. *Am J Hum Genet.*, 1999, 65:88–97.
6. *Cohen K., Spielman S., Semo-Oz R. et al.* Colchicine treatment can be discontinued in a selected group of pediatric FMF patients. *Pediatr Rheumatol Online J.*, 2023 Jan 4, 21(1).
7. *Demirkaya E., Acikel C., Hashkes P. et al.* Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF). *Ann Rheum Dis.*, 2016, 75: 1051–6.
8. *Deniz Gezgin Yildirim, Sevcin A. Bakkaloglu, Neda Bayan.* Protracted febrile myalgia as a challenging manifestation of familial Mediterranean fever: case-based review. *Rheumatol Int.*, 2019 Jan, 39(1): 147–152.
9. *Dewalle M., Domingo C., Rozenbaum M., Ben-Chetrit E., Cattani D., Bernot A. et al.* Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF). *Eur J Hum Genet.*, 1998, 6(1): 95–97. doi:10.1038/sj.ejhg.5200170.
10. *Domingo C., Touitou I., Bayou A. et al.* Familial Mediterranean fever in the 'Chuetas' of Mallorca: a question of Jewish origin or genetic heterogeneity. *Eur J Hum Genet.*, 2000, 8(4): 242–246. doi:10.1038/sj.ejhg.5200462.
11. *Dusunsel R., Dursun I., Gunduz Z., Poyrazoglu M.H., Gurgoze MK., Dundar M.* Genotype-phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in Turkish population. *Pediatr Int.*, 2008, 50:208–12.
12. *Eliakim M., Levy M., Ehrenfeld M., eds.* Recurrent polyserositis (familialMediterranean fever). Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical, 1981.
13. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet.*, 1997, 17:25–31.
14. *Giancane G., TerHaar N.M., Wulffraat N. et al.* Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of Familial MediterraneanFever. *Ann Rheum Dis.*, 2015, 74(4):635–641. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206844.
15. *Goldfinger S.E., Ozkan E., Okur O., Ekmekci A. et al.* A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul Med Fac.*, 1972, 5:44–9.

16. Hentgen V., Grateau G., Stankovic-Stojanovic K., Amselem S., Je'ru I. Familial Mediterranean fever in heterozygotes: are we able to accurately diagnose the disease in very young children? *Arthritis Rheum.*, 2013, 65:1654–62.
17. Kazioglu T. et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53:741–745. doi:10.1093/rheumatology/ket 400.
18. Kishida D., Nakamura A., Yazaki M. et al. Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations. *Arthritis Res Ther.*, 2014, 16:439–49.
19. Livneh A., Langevitz P., Zemer D. et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.*, 1997, 40:1879–85.
20. Migita K., Uehara R., Nakamura Y. et al. Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine (Baltimore)*, 2012, 91:337–43.
21. Ozen S., Demirkaya E., Erer B. et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.*, 2016, 75:644–51.
22. Pras M. Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scand J. Rheumatol.*, 1998, 27:92–7. doi: 10.1080/030097498440949.
23. Ter Haar N.M., Annink K.V., Al-Mayouf S.M. et al. Development of the autoinflammatory disease damage index (ADDI). *Ann Rheum Dis.*, 2017, 76: 821–30.
24. Ter Haar NM., van Delft ALJ., Annink KV. et al.: In silico validation of the Autoinflammatory Disease Damage Index. *Ann Rheum Dis.*, 2018, 77: 1599–605.
25. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*, 1997, 90:797–807.
26. Tufan A., Babaoglu M.O., Akdogan A., Yasar U., Calguneri M., Kalyoncu U. et al (2007) Association of drug transporter gene ABCB1 (MDR1) 3435C to T polymorphism with colchicine response in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.*, 34(7):1540–1544.
27. Tunca M., Akar S., Onen F. et al.: Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*, 2005, 84: 1–11.
28. Yalcinskaya F., Cakar N., Misirlioglu M., Tumer N., Akar N., Tekin M. et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatologi (Oxford)*, 2000, 39:67-72.

УДК 614.2:616-007

DOI: 10.54503/0514-7484-2025-65.3-131

Особенности клинического течения, диагностики и менеджмента семейной средиземноморской лихорадки у армянских женщин репродуктивного возраста с одной мутацией гена *MEFV*

П.О. Соцкий

Центр медицинской генетики и первичной охраны здоровья
0001, Ереван, ул. Абовяна, 31/3

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, гетерозигота, колхицин, *MEFV*, мутация, армянская популяция, воспаление, амилоидоз

Введение

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) занимает лидирующее место среди наследственных заболеваний в Армении. Это аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся рецидивирующими приступами лихорадки и серозитов – перитонита, плеврита, артрита, перикардита, а также кожными проявлениями [2, 3, 5, 12, 21, 25]. Ген *MEFV* расположен на коротком плече хромосомы 16 (16p13.3) и включает 10 экзонов. Скрининги, проведенные в ближневосточных популяциях, выявили высокую долю бессимптомных носителей одной патогенной мутации [21]. Позднее были описаны пациенты с нетипичными проявлениями заболевания, что стало основой для разработки дифференцированных подходов к диагностике и лечению [5]. В последние годы акцент сместился на ведение пациентов с одиночной мутацией гена *MEFV* [2].

Цель исследования – изучить особенности клинического течения, диагностики и менеджмента ССЛ у армянских женщин репродуктивного возраста, являющихся носителями одной мутации гена *MEFV*.

Материал и методы

Произведено обсервационное когортное исследование, сравнивающее особенности клинического течения заболевания у женщин с одной классической мутацией экзона 10 гена *MEFV* – *M680I*, *M694V* и *V726A*, мутацией *E148Q* (экзона 2), мутацией *F479L* (экзона 5), *R761H*, *M694I*, *K695R*, *A744S*, *1692 del* (экзона 10), *R408Q*, *P369S* (экзона 3). В ходе исследования была сформирована группа (когорта), состоящая из 1766 женщин репродуктивного возраста (18–49 лет) с одной мутацией гена *MEFV*, которая последовательно выбрана из регистра учета и сбора информации Центра медицинской генетики и первичной охраны здоровья (ЦМГ), Ереван, Армения, за 1998–2018 гг.

Регистр включал в себя клинико-лабораторные и генетические данные 32000 лиц армянской национальности, обследованных на наличие мутаций гена *MEFV*. На втором этапе сформированы две исследовательские группы: 1 – 999 женщин с одной мутацией (гетерозиготы) и неподтвержденным диагнозом; 2 – 767 пациенток с одной мутацией и подтвержденным диагнозом. Изучены особенности клинического течения, корреляция генотипа и фенотипа в обеих группах. Критерии включения: наличие мутаций, репродуктивный возраст. Критерии исключения: возраст, выходящий за пределы репродуктивного (младше 18 и старше 49 лет), злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые и системные заболевания.

Критерии Tel – Hashomer, как метод клинической диагностики ССЛ. Диагноз ССЛ был подтвержден с использованием международных критериев Tel – Hashomer [17] и молекулярно-генетическим анализом 12 наиболее распространенных *MEFV*-мутаций в армянской популяции. Для каждого пациента была рассчитана степень тяжести заболевания, принимая во внимание возраст начала заболевания, частоту приступов, наличие артропатии, рожистую сыпь, протеинурию, почечные осложнения или плохую реакцию на прием колхицина. Выявлены 3 степени тяжести клинических проявлений ССЛ: легкая (2–5), средняя (6–9), тяжелая (>10) [22].

Молекулярно-генетические методы диагностики ССЛ. Молекулярно-генетическое исследование выполнено под руководством заведующей лабораторией генетики аутовоспалительных заболеваний ЦМГ, д.б.н., проф. А.С. Айрапетян. Материалом для определения мутаций гена *MEFV* служила цельная периферическая кровь. Забор крови проводили из локтевой вены в специальные пробирки с EDTA для предотвращения свертывания крови и деградации ДНК. Для выделения ДНК использовались специальные наборы “MOBIO laboratories” (UltraCleanBloodDNAIsolationKit, USA). Мутации определялись методом мультиплексной амплификации участка ДНК, содержащего исследуемый ген, с реверс-гибридизацией полученных ампликонов, контролем в параллельном исследовании и визуализацией мутаций с помощью ферментативной реакции (ViennaLabFMF&SAA1 Assay).

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

Методы мониторинга ССЛ: для мониторинга течения болезни и ответа пациента на лечение использовались общеклинические анализы, биохимические анализы крови с определением острофазовых показателей: С-реактивный белок (СРБ), СОЭ, уровень SAA (>10 мг/л), фибриноген. Проводилось определение гена SAA 1, суточной протеинурии (свыше 300 мг/сутки), УЗИ органов брюшной полости. Оценивались: история приема лекарств, характеристики приступа, наличие резистентности к колхицину, международная шкала тяжести ССЛ (ISSF) и индекс повреждения аутовоспалительного забо-

левания (ADDI) [10, 23, 24]. Менее 1 приступа за 6 месяцев определялось как полный ответ на колхицин. Устойчивость к колхицину (crFMV) определялась как возникновение более одного приступа в месяц, несмотря на максимально переносимую дозу [26]. Постоянное воспаление определялось как повышенный уровень СРБ, измеренный в периоды без приступов (не менее > 2 недель между приступами) и очевидный в > 75% измерений во время всех последующих визитов, когда при этом не использовались целевые биологические терапии. При обнаружении одной мутации и наличии фенотипа ССЛ проводилась тест-терапия колхицином. Положительная динамика клинических проявлений после 3-месячного лечения колхицином служила основанием для подтверждения диагноза ССЛ.

Статистический анализ. Результаты исследования обрабатывались с помощью пакета прикладных программ “SPSSStatistics 16.0”. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовалось среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Качественные показатели представлены в абсолютных и относительных величинах (%). При нормальном распределении признаков и равенстве дисперсий в сравниваемых группах использовались параметрические методы статистического анализа. Достоверность различий показателей (p) определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Для сравнения групп по качественным бинарным признакам использовался критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2) с поправкой Йейтса на непрерывность. В случае количественных ограничений применялся точный критерий Фишера (двусторонний вариант). Результаты считались статистически значимыми при $OP > 1$; $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст женщин на момент установления диагноза был сопоставим в обеих группах: в группе с подтверждённым диагнозом ССЛ — 27,7 лет (25; 29,3), во второй группе — 27 лет (22,2; 28,1), различия статистически незначимы ($p = 0,631$).

Анализ распространённых гетерозиготных мутаций

В исследование были включены 1766 женщин, из которых у 767 (43,4%) диагноз ССЛ был подтверждён, у 999 – исключён (56,6%).

Таблица

Клинические проявления заболевания среди женщин с наиболее частыми гетерозиготными мутациями

Клинические проявления	M694V/-	V726A/-	M680I/-	E148Q/-	p
Лихорадка	412 (54,5%)	187 (40,9%)	112 (52,1%)	116 (41,9%)	<0,001
OP	1,3	0,98	1,24	–	–
95% ДИ	1,12; 1,52	0,82; 1,17	1,03; 1,5	–	–
p	0,002	>0,999	0,092	–	–
Перитонит	479 (63,4%)	285 (62,4%)	148 (68,8%)	173 (62,5%)	0,388

ОР	1,01	1	1,1	–	–
95% ДИ	0,91; 1,13	0,89; 1,12	0,97; 1,25	–	–
p	–	–	–	–	–
Плеврит	245 (32,4%)	128 (28%)	80 (37,2%)	73 (26,4%)	0,026
ОР	1,23	1,06	1,41	–	–
95% ДИ	0,98; 1,54	0,83; 1,36	1,09; 1,84	–	–
p	0,293	0,688	0,078	–	–
Артрит	145 (19,2%)	51 (11,2%)	22 (10,2%)	34 (12,3%)	<0,001
ОР	1,56	0,91	0,83	–	–
95% ДИ	1,1; 2,21	0,6; 1,37	0,5; 1,38	–	–
p	0,049	>0,999	>0,999	–	–
Артралгия	367 (48,5%)	188 (41,1%)	111 (51,6%)	127 (45,8%)	0,031
ОР	1,06	0,9	1,13	–	–
95% ДИ	0,91; 1,23	0,76; 1,06	0,94; 1,35	–	–
p	0,950	0,950	0,950	–	–
Миалгия	153 (20,2%)	78 (17,1%)	43 (20%)	52 (18,8%)	0,576
ОР	1,08	0,91	1,07	–	–
95% ДИ	0,81; 1,43	0,66; 1,25	0,74; 1,53	–	–
p	–	–	–	–	–
Кожная сыпь	98 (13%)	62 (13,6%)	33 (15,3%)	45 (16,2%)	0,525
ОР	0,8	0,84	0,94	–	–
95% ДИ	0,58; 1,1	0,59; 1,19	0,63; 1,43	–	–
p	–	–	–	–	–
АП	4 (0,5%)	0 (0%)	1 (0,5%)	1 (0,4%)	0,499
ОР	1,47	–	1,29	–	–
95% ДИ	0,16; 13,06	–	0,08; 20,48	–	–
p	–	–	–	–	–

p – значения получены с использованием теста χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса и использованием точного теста Фишера

Проведена сравнительная характеристика фенотипов при наиболее частых гетерозиготных мутациях – *M694V*, *M680I*, *V726A* и *E148Q* (таблица). Установлено, что даже при гетерозиготном носительстве мутация *M694V* ассоциируется с повышенной патогенностью, значительно увеличивая риск развития лихорадки (ОР = 1,30; 95% ДИ: 1,12–1,52; *p* = 0,002) и артрита (ОР = 1,56; 95% ДИ: 1,10–2,21; *p* < 0,049). Также отмечена достоверная ассоциация этой мутации с перитонитом (*p* < 0,001), плевритом (*p* = 0,026), артритом (*p* < 0,001) и артралгией (*p* = 0,031) по сравнению с другими гетерозиготными вариантами. Риск развития АА-амилоидоза оказался выше при генотипах

M694V/- и *M680I/-* (ОР = 1,47; 0,16–13,06 и ОР = 1,29; 0,08–20,48 соответственно), однако статистическая значимость не достигнута ($p = 0,499$). АА-амилоидоз не был диагностирован ни у одной пациентки с мутацией *V726A*. Диагноз ССЛ подтвержден у 412/756 (54,5%) женщин с одной мутацией *M694V*, у 112/215 (52,1%) – с *M680I* и у 187/457 (40,9%) – с *V726A*. Для оценки степени тяжести, анамнеза и ответа на терапию использовалась международная шкала оценки фенотипических признаков ССЛ в баллах. Были проанализированы клинические проявления, возраст манифестации, тяжесть течения и частота абдоминальных атак. Степень тяжести: легкая (2–5 баллов) была выявлена у 32,5% гетерозиготных пациенток, средняя (6–9 баллов) – у 60,2%; частота абдоминальных атак (<1 приступа) – у 62,7%; возраст манифестации (>20 лет) – у 49,7%; отягощенный семейный анамнез – у 12,5%. Женщины с одной мутацией нуждались в назначении более низких доз колхицина по сравнению с пациентками с двумя идентичными мутациями ($1,2 \pm 0,4$ мг/день против $1,5 \pm 0,3$ мг/день, $p < 0,027$). Обнаружена корреляция гетерозиготных мутаций с менее тяжелыми клиническими проявлениями, поздним началом заболевания, меньшей частотой абдоминальных атак и потребностью в назначении более низких доз колхицина для контроля приступов ($p < 0,001$).

Фенотипические проявления мутации *E148Q*

У 56 из 277 пациенток (20,2%) с гетерозиготной мутацией *E148Q* отмечались неполные клинические проявления, соответствующие фенотипу ССЛ: рецидивирующие приступы с лихорадкой $< 38^\circ\text{C}$, продолжительностью < 6 часов, хорошим ответом на колхицинотерапию. Частота лихорадки составила 41,9% ($p < 0,001$), плеврита – 26,4% ($p = 0,026$), артрита – 12,3% ($p < 0,001$), артралгии – 45,8% ($p = 0,031$) встречалась реже по сравнению с другими гетерозиготами. Частота перитонита, кожной сыпи и миалгии не имела статистических отличий (62,5% против 62,4%–68,8%; $p = 0,388$; 16,2% против 13%–15,6%; $p = 0,525$; 18,8% против 17,1%–20,2%; $p = 0,576$). Однако было обнаружено, что низкорисковая для амилоидоза мутация *E148Q* в 1/277 (0,4%) случаев ассоциируется с амилоидозом. Последнее подтверждает концепцию о том, что фенотип или генотип ССЛ не обязательно предсказывают развитие амилоидоза [19]. Такие факторы риска, как эффективность колхицинотерапии, тяжесть течения, возраст манифестации могут иметь потенциальную связь с развитием данного осложнения, что подчеркивает важную роль своевременной диагностики у этих пациентов.

У остальных 221 из 277 пациенток (79,8%) клинические проявления отсутствовали либо были слабо выражены и не сопровождалась терапевтическим ответом на колхицин, в связи с чем диагноз ССЛ не был подтвержден. Классические проявления фенотипа ССЛ довольно детально описаны во многих предыдущих исследованиях [2, 4]. Было показано, что мутации *E148Q*, *M680I*, *M694V*, *M694I* и *V726A* ответственны за более чем 80% случаев ССЛ в регионе Ближнего Востока [11]. Роль мутации *E148Q* в развитии ССЛ остается спорной. Некоторые исследователи утверждают, что поскольку мута-

ция *E148Q* имеет высокий уровень носительства ($>10\%$) и не вызывает фенотип ССЛ даже в гомозиготных случаях, ее следует считать скорее полиморфизмом, чем мутацией [28]. У японских пациентов мутация *E148Q* очень распространена и считается полиморфизмом, поскольку его аллельная частота высока среди здоровых лиц, составляет 0,26, а частота выявления в популяции – 39,8% [15]. Согласно японским публикациям, клинические проявления *E148Q* у части больных включали более позднее начало, низкую частоту и немного большую продолжительность атак по сравнению с мутацией *M694I* [15]. Но у некоторых пациентов, гетерозиготных по *E148Q*, наблюдались типичные проявления, соответствующие фенотипу ССЛ. В нашем исследовании только 56/277 (20,2%) имели типичные проявления, соответствующие фенотипу средиземноморского пациента с ССЛ. Мы также, как и выше-названные авторы считаем, что трудно поставить точный диагноз у пациентов, имеющих только гетерозиготную мутацию *E148Q*. В таких случаях необходима комплексная диагностика, включающая не только клиническое течение, но и эффективность колхицинотерапии [15].

Частые мутации и ассоциированный фенотип

M694V: наиболее патогенная среди гетерозигот. Ассоциировалась с высоким риском лихорадки (ОР = 1,30; $p = 0,002$), артрита (ОР = 1,56; $p < 0,049$), перитонита и плеврита ($p < 0,001$).

M680I и *V726A*: умеренно патогенны. АА-амилоидоз при мутации *M680I* встречался реже и не достиг статистической значимости, при мутации *V726A* не зарегистрирован.

E148Q: в 20,2% случаев – клинические проявления, соответствующие фенотипу ССЛ. Часто имели неполный ответ на колхицин. В 0,4% случаев – амилоидоз, в 79,8% случаев клинические проявления отсутствовали.

Фенотип при мутации *R761H*

У 61 женщины с гетерозиготной мутацией *R761H* (экзона 10) выявлен широкий спектр клинических проявлений. Частота симптомов была ниже по сравнению с другими гетерозиготными мутациями: лихорадка – 32,8% ($p < 0,001$), перитонит – 59,0% ($p < 0,001$), плеврит – 27,9% ($p = 0,004$), артралгия – 32,8% ($p < 0,007$). Артрит (14,8%), миалгия (19,7%) и кожные проявления (23%) статистически достоверной разницы не показали. АА-амилоидоз не зафиксирован. Колхицинотерапия дала неполный или отсутствующий ответ.

Мутация *F479L* была выявлена только в составе компаунд-гетерозиготных генотипов, поэтому её изолированное клиническое значение оценить не представилось возможным.

Редкие мутации и фенотипическая вариабельность

У носителей редких мутаций (*K695R*, *A744S*, *R408Q*, *P369S*) в гетерозиготной форме ($n = 41$) выявлена значительная фенотипическая гетерогенность. По сравнению с группой *E148Q* ($n = 277$), у носителей этих мутаций реже отмечались лихорадка $<38^\circ\text{C}$ (31,8%, $p < 0,01$), перитонит (49,0%, $p < 0,01$), артралгии (38,5%, $p = 0,027$). Отмечены приступы большей продолжи-

тельности (>7 дней) и нерегулярного характера (<3 приступа в год). Амилоидоз и острые олигоартриты крупных суставов зарегистрированы не были. Ответ на эмпирическую терапию колхицином — частичный или отсутствующий. Согласно исследованиям Atoyan S. et al. (2016), мутации *P369S*, *E148Q* и *R761H* являются патогенными в армянской популяции, хотя в иных популяциях считаются полиморфизмами [1].

Особенности редких мутаций

R761H: ассоциировалась с широким, но менее выраженным клиническим спектром.

F479L: выявлена только в составе компаунд-гетерозигот, индивидуальное значение не оценено.

Редкие мутации (*K695R*, *A744S*, *R408Q*, *P369S*): проявления менее типичные, низкий уровень воспалительных маркеров, слабый или отсутствующий ответ на колхицин.

Географические и популяционные различия фенотипа

Полученные данные согласуются с литературой, где типичный фенотип ССЛ на Ближнем Востоке описывается как рецидивирующие лихорадочные приступы с серозитом (перитонит, плеврит, перикардит, синовит), продолжительностью 1–3 дня, кожными проявлениями типа рожеподобной эритемы [5]. Однако ряд клинических случаев не укладывается в классическую картину. Так, у японских пациентов преобладают головные боли, длительность приступов составляет 4–7 дней, а ответ на низкие дозы колхицина — благоприятный [19]. Эти пациенты чаще являются носителями мутаций в экзонах 1–4 (*E148Q*, *P369S–R408Q*, *L110P–E148Q*), тогда как мутации экзона 10 у них встречаются реже. С другой стороны, у европейских пациентов чаще встречаются афтозный стоматит, фарингит, лимфаденопатия, а также формы, схожие с синдромом PFAPA [5]. Типичный ближневосточный фенотип (рецидивирующая лихорадка, серозиты, кожные проявления) наблюдался при мутациях экзона 10. Атипичные фенотипы, включая редкие формы и слабую выраженность симптомов, чаще встречались при мутациях экзонов 1–4, как в японской и европейской популяциях.

Результаты армянской когорты

В настоящем исследовании среди армянских пациенток с одной мутацией ССЛ был подтвержден у 767 из 1766 (43,4%). Типичный фенотип, связанный с мутациями *M694V*, *M680I*, *V726A*, *E148Q*, соответствовал ближневосточному клиническому профилю. Атипичные проявления ассоциировались с *P369S*, *R408Q*, *R761H*, *A744S*, *K695R* и соответствовали фенотипу, отличающемуся от классического. Они характеризовались меньшей частотой серозитов (перитонита, плеврита), отсутствием амилоидоза и острых олигоартритов крупных суставов, а также частичным или отсутствующим ответом на эмпирическую терапию колхицином. Это подтверждает гипотезу о «зеркальном отражении» фенотипа, предложенную Migita K. et al. (2014) [19]. ССЛ был подтвержден у 43,4% пациенток с одной мутацией. Типичные проявления ас-

социировались с мутациями *M694V*, *M680I*, *V726A* и *E148Q*, атипичные – с *P369S*, *R408Q*, *R761H*, *A744S*, *K695R*.

Дифференцированные клинические подходы к диагностике и лечению

Пациентам с подозрением на ССЛ при неполных или атипичных проявлениях фенотипа рекомендуется проведение пробной терапии колхицином (1,5 мг/сут в течение 6–12 месяцев) [4, 6]. При отсутствии эффекта лечение может быть прекращено; повторное возникновение симптомов после отмены терапии расценивается как подтверждение диагноза. Случайное выявление мутации *MEFV* без клинических проявлений не является показанием к лечению.

При подтверждении диагноза лечение рекомендуется продолжать в индивидуально подобранных дозах, необходимых для профилактики рецидивов приступов, нормализации воспалительных маркеров, контроля субклинического воспаления в интервалах без приступов и профилактики средне- и долгосрочных осложнений. В ситуации отсутствия приступов в течение не менее 3–4 лет без повышения уровня СРБ рекомендуется постепенное прекращение лечения и наблюдение за отсутствием приступов, протеинурии и повышения уровня СРБ [2, 16].

Персонализированная терапия на основе аллельного статуса пациента становится ключевым подходом. Колхицин остаётся препаратом первой линии. Его дозы подбираются индивидуально; гетерозиготным пациенткам требуется, как правило, меньшая дозировка. При отсутствии эффекта от колхицина рассматриваются препараты второй линии, включая анти-ИЛ-1 терапию [6, 7, 20]. Наиболее патогенными мутациями оказались *M694V* и *M680I*. Мутация *E148Q* демонстрировала широкую фенотипическую вариабельность. Редкие мутации (*P369S*, *R761H*, *A744S* и др.) чаще ассоциировались с атипичным течением и слабым ответом на колхицин. Количество приступов, уровень воспаления, наличие осложнений и ответ на терапию варьировали в зависимости от типа мутации.

- Пациентам с одной мутацией и нетипичными проявлениями рекомендована тест-терапия колхицином (1,5 мг/сут в течение 6–12 месяцев).
- При подтверждении диагноза терапию продолжают индивидуально подобранными дозами, ориентируясь на клинический ответ и лабораторные показатели.
- Отсутствие клинических проявлений не является показанием к терапии.
- При неэффективности колхицина рассматриваются препараты второй линии (анти-IL-1).

Заключение

Семейная средиземноморская лихорадка у женщин с одной мутацией гена *MEFV* демонстрирует значительную клиническую вариабельность и может сопровождаться выраженным клиническим фенотипом, требующим ин-

дивидуального подхода к диагностике и лечению. Тест-терапия колхицином остаётся надёжным диагностическим и терапевтическим инструментом у пациентов с атипичным течением заболевания. Диагностика требует комплексного подхода, включая молекулярно-генетический анализ, оценку клинического фенотипа и терапевтический ответ на колхицин. Учитывая популяционные особенности, важно развигать персонализированные стратегии менеджмента для снижения риска осложнений и повышения качества жизни пациентов.

Поступила 05.05.25

Կլինիկական ընթացքի, դիագնոստիկայի և ՄԵՖՎ գենի միակ մուտացիա ունեցող վերարտադրողական տարիքի հայ կանանց մոտ Միջերկրածովյան գենետիկ տենդի կառավարման առանձնահատկությունները

Պ.Օ. Սոցկիյ

Դիտարկել Միջերկրածովյան գենետիկ տենդի (FMF) կլինիկական առանձնահատկությունները, դիագնոստիկ մոտեցումները և կառավարման ռազմավարությունները վերարտադրողական տարիքի հայ կանանց մոտ, որոնք կրում են ՄԵՖՎ գենի միակ մուտացիա:

Այս դիտորդական կոհորտային ուսումնասիրությանը մասնակցել է 1,766 հայ կին՝ 18–49 տարեկան, ովքեր ունեն հետերոզիգոտ ՄԵՖՎ մուտացիաներ և գրանցված են բժշկական գենետիկայի կենտրոնի տվյալների բազայում (1998–2018 թթ.): FMF ախտորոշումը հաստատվել է Թել-Հաշումեր չափանիշներով և կոլխիցինի փորձարկման թերապիայով: Ստորաբառեր-ֆենոտիպի կոռելյացիաները, հիվանդության ծանրությունը և բուժման արձագանքը վերլուծվել են:

FMF հաստատվել է մասնակիցների 43,4%-ում: M694V և M680I մուտացիաները կապված էին առավել բարձր ախտածնության հետ: E148Q մուտացիան ցույց է տվել լայն ֆենոտիպային փոփոխականություն: Արտասովոր մուտացիաները (P369S, R761H, A744S և այլն) ավելի հաճախ կապված են ատիպիկ ներկայացման և կոլխիցինի վատ արձագանքի հետ: Հարձակման հաճախականությունը, բորբոքման ցուցանիշները, բարդությունները և բուժման արդյունավետությունը տարբերակում էին ըստ հատուկ մուտացիայի:

Միակ ՄԵՖՎ մուտացիան կարող է ներկայացնել կլինիկորեն նշանակալի FMF ֆենոտիպ, որը պահանջում է անձնապես դիագնոստիկ և բուժման ռազմավարություններ: Կոլխիցինի փորձարկման թերապիան մնում է արժեքավոր դիագնոստիկ և բուժման գործիք, հատկապես ատիպիկ հիվանդությունների ներկայացմամբ հիվանդների մոտ:

Features of the Clinical Course, Diagnosis, and Management of the Familial Mediterranean Fever in Armenian Women of Reproductive Age with a Single Mutation in the *MEFV* Gene

P.O. Sotskiy

Assessment of the clinical features, diagnostic approaches, and management strategies for Familial Mediterranean Fever (FMF) in Armenian women of reproductive age carrying a single *MEFV* gene mutation.

This observational cohort study included 1,766 Armenian women aged 18–49 with heterozygous *MEFV* mutations, registered in the Center of Medical Genetics database (1998–2018). FMF diagnosis was confirmed using Tel-Hashomer criteria and colchicine trial therapy. Genotype–phenotype correlations, disease severity, and treatment response were analyzed.

FMF was confirmed in 43.4% of participants. *M694V* and *M680I* mutations were associated with the highest pathogenicity. The *E148Q* mutation showed broad phenotypic variability. Rare mutations (*P369S*, *R761H*, *A744S*, etc.) were more commonly linked to atypical presentation and poor colchicine response. Attack frequency, inflammation markers, complications, and treatment efficacy varied depending on the specific mutation.

A single *MEFV* mutation may represent a clinically significant FMF phenotype, requiring personalized diagnostic and therapeutic strategies. Colchicine trial therapy remains a valuable diagnostic and therapeutic tool, particularly in patients with atypical disease presentation.

Литература

1. Atoyan S., Hayrapetyan H., Sarkisian T., Ben-Chetrit E. *MEFV* and *SAA1* genotype associations with clinical features of familial Mediterranean fever and amyloidosis in Armenia // Clin. Exp. Rheumatol., 2016, Vol. 34, Suppl. 102, pp. 72–76.
2. Ben-Chetrit E. Old paradigms and new concepts in familial Mediterranean fever (FMF) // Rheumatology (Oxford), 2024, Published by Oxford University Press on behalf of the British Society for Rheumatology.
3. Ben-Chetrit E., Levy M. Familial Mediterranean fever // Lancet, 1998, Vol. 351, pp. 659–664.
4. Ben-Chetrit E., Touitou I. Familial Mediterranean fever in the world // Arthritis Rheum., 2009, Vol. 61, No. 10, pp. 1447–1453. doi: 10.1002/art.24458.
5. Ben-Chetrit E., Yazici H. Familial Mediterranean fever (FMF)—different faces around the world // Clin. Exp. Rheumatol., 2019, Vol. 37, Suppl. 121, pp. S18–S22.
6. Ben-Zvi I., Krichely-Vachdi T., Feld O. et al. Colchicine-free remission in familial Mediterranean fever: featuring a unique subset of the disease – a case control // Orphanet J. Rare Dis., 2014, Vol. 9, p. 3.

7. Ben-Zvi I., Kukuy O., Giat E. *et al.* Anakinra for colchicine-resistant familial Mediterranean fever: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheumatol.*, 2017, Vol. 69, pp. 854–862.
8. Booty M.G., Chae J.J., Masters S.L. *et al.* Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? // *Arthritis Rheum.*, 2009, Vol. 60, pp. 1851–1861.
9. Cohen K., Spielman S., Semo-Oz R. *et al.* Colchicine treatment can be discontinued in a selected group of pediatric FMF patients // *Pediatr. Rheumatol. Online J.*, 2023, Vol. 21, No. 1.
10. Demirkaya E., Acikel C., Hashkes P. *et al.* Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF) // *Ann. Rheum. Dis.*, 2016, Vol. 75, pp. 1051–1056.
11. Dotters-Katz S., Kuller J., Price T. The impact of familial Mediterranean fever on women's health // *Obstet. Gynecol. Surv.*, 2012, Vol. 67, No. 6, pp. 357–364. doi: 10.1097/OGX.0b013e318259ed3a.
12. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever // *Nature Genetics*, 1997, Vol. 17, pp. 25–31.
13. Hentgen V., Grateau G., Stankovic-Stojanovic K. *et al.* Familial Mediterranean fever in heterozygotes: are we able to accurately diagnose the disease in very young children? // *Arthritis Rheum.*, 2013, Vol. 65, pp. 1654–1662.
14. Jéru I., Hentgen V., Cochet E. *et al.* The risk of familial Mediterranean fever in MEFV heterozygotes: a statistical approach // *PLoS ONE*, 2013, Vol. 8, e68431.
15. Kishida D., Nakamura A., Yazaki M. *et al.* Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations // *Arthritis Res. Ther.*, 2014, Vol. 16, pp. 439–449.
16. Livneh A., Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 14. – P. 477–498. doi: 10.1053/berh.2000.0089
17. Livneh A., Langevitz P., Zemer D. *et al.* Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever // *Arthritis Rheum.*, 1997, Vol. 40, pp. 1879–1885.
18. Marek-Yagel D., Berkun Y., Padeh S. *et al.* Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever // *Arthritis Rheum.*, 2009, Vol. 60, pp. 1862–1866.
19. Migita K., Uehara R., Nakamura Y. *et al.* Familial Mediterranean fever in Japan // *Medicine (Baltimore)*, 2012, Vol. 91, pp. 337–343.
20. Ozen S., Demirkaya E., Erer B. *et al.* EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever // *Ann. Rheum. Dis.*, 2016, Vol. 75, pp. 644–651.
21. Pasa S., Altintas A., Devecioglu B. *et al.* Familial Mediterranean fever gene mutations in the Southeastern region of Turkey and their phenotypical features // *Amyloid*, 2008, Vol. 15. – pp. 49–53.
22. Pras M. Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene // *Scand. J. Rheumatol.*, 1998, Vol. 27, pp. 92–97. doi: 10.1080/030097498440949.

23. *Ter Haar N.M., Annink K.V., Al-Mayouf S.M. et al.* Development of the autoinflammatory disease damage index (ADDI) // *Ann. Rheum. Dis.*, 2017, Vol. 76, pp. 821–830.
24. *Ter Haar N.M., van Delft A.L.J., Annink K.V. et al.* In silico validation of the autoinflammatory disease damage index // *Ann. Rheum. Dis.*, 2018, Vol. 77, pp. 1599–1605.
25. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever // *Cell*, 1997, Vol. 90, pp. 797–807.
26. *Tufan A., Babaoglu M.O., Akdogan A. et al.* Association of drug transporter gene ABCB1 (MDR1) 3435C>T polymorphism with colchicine response in familial Mediterranean fever // *J. Rheumatol.*, 2007, Vol. 34, No. 7, pp. 1540–1544.
27. *Tunca M., Akar S., Onen F. et al.* Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study // *Medicine (Baltimore)*, 2005, Vol. 84, pp. 1–11.
28. *Wang X., Chen C., Wang L. et al.* Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population based prospective study // *Fertil. Steril.*, 2003, Vol. 79, pp. 577–584. doi: 10.1016/s0015-0282(02)04694-0.

ՀՏԴ 618.146-006.6:615.28

DOI: 10.54503/0514-7484-2025-65.3-143

Թարգեթ թերապիայի արդյունավետությունը արգանդի պարանոցի քաղցկեղի 3-րդ, 4-րդ փուլերի բուժման ընթացքում

Մ.Խ. Գրիգորյան², Ա.Ս. Հովսեփյան², Հ.Ս. Մնացականյան²,
Ա.Գ. Թադևոսյան¹, Է.Ռ. Բախշինյան¹

¹Վ. Ա. Ֆանարջյանի անվան ուռուցքաբանության ազգային կենտրոն ՓԲԸ
(ՀՀ առողջապահության նախարարություն)

0052, Երևան, Ֆանարջյան փ., 76

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

Բանալի բառեր. արգանդի վզիկի քաղցկեղ, թարգեթ թերապիա, քիմիաթերապիա, ապրելիություն

Արգանդի վզիկի քաղցկեղը կանանց մոտ ամենատարածված չարորակ ուռուցքներից մեկն է, որի բարձր մահացության ցուցանիշները պայմանավորված են վաղ ախտորոշման և հիվանդության սկզբնական փուլերում հայտնաբերման դժվարություններով: Չնայած վերջին տասնամյակներում Պապանիկոլաուի (Pap) թեստի և մարդկային պապիլոմավիրուսի (HPV) դեմ պատվաստանյութերի ներդրմանը՝ հիվանդությունը շարունակում է մնալ առողջապահական լուրջ խնդիր:

Բուժման հիմնական մեթոդներն են վիրահատությունը, ճառագայթային թերապիան և քիմիաթերապիան: Քիմիաթերապիայի արդյունավետության գնահատումը, հատկապես ածխածնի վրա հիմնված դեղերի՝ կարբոպլատինի և պակլիտաքսելի կիրառման համատեքստում [2], կենսական նշանակություն ունի բուժման ռազմավարությունների մշակման համար:

Այս հետազոտության նպատակն է վերլուծել արգանդի վզիկի քաղցկեղի բուժման արդյունքները՝ քիմիաթերապիայի, հատկապես թիրախ թերապիայի տարբեր սխեմաների համեմատության միջոցով՝ կենտրոնանալով ապրելիության (overall survival) և առանց պրոգրեսիայի շրջանի (progression free survival) ցուցանիշների վրա:

Քաղցկեղի թիրախային թերապիան (targeted therapy) քաղցկեղի բուժման նորարարական մոտեցում է, որն ուղղված է հատուկ մոլեկուլային թիրախներին, որոնք մասնակցում են ուռուցքային բջիջների աճին և

տարածմանը: Այն տարբերվում է քիմիաթերապիայից, որն ազդում է ինչպես քաղցկեղային, այնպես էլ առողջ բջիջների վրա:

Ներածություն

Վերջին տասնամյակում դիտվում է արգանդի պարանոցի քաղցկեղի հիվանդացության ցուցանիշների հստակ բարձրացում, ինչպես նաև նկատվում է դեպքերի տարիքային կառուցվածքի փոփոխություն՝ վերարտադրողական տարիքի երիտասարդ կանանց մոտ զգալի աճի պատճառով:

Արգանդի պարանոցի քաղցկեղն ամբողջ աշխարհում չորրորդ ամենատարածված քաղցկեղն է կանանց շրջանում, չորրորդն է նաև կանանց քաղցկեղի մահացության պատճառներից:

Յուրաքանչյուր տարի գրանցվում է մոտ կես միլիոն արգանդի պարանոցի քաղցկեղի նոր դեպք, և ավելի քան 300000 կին ամբողջ աշխարհում մահանում է այս չարաբաստիկ հիվանդությունից: Միևնույն ժամանակ աճել է այս պաթոլոգիայից մահացության հաճախականությունը տնտեսապես ցածր զարգացած երկրներում, մինչդեռ զարգացած երկրներում սքրինինգային ծրագրերի կիրառման շնորհիվ արգանդի պարանոցի քաղցկեղի մահացության հաճախականությունը նվազել է: Հաշվի առնելով այս հանգամանքները՝ անհրաժեշտ է դիտարկել այս հարցի բոլոր ապելեկտների ուսումնասիրությունը՝ որպես կլինիկական ուռուցքաբանության ամենաարդիական խնդիրներից մեկը: Հայաստանի Հանրապետությունում կանանց շրջանում մտահոգիչ են արգանդի պարանոցի քաղցկեղի վիճակագրական տվյալները, քանի որ հիվանդների գերակշռող մեծամասնությունը դիմում է արդեն հիվանդության 3-րդ և 4-րդ փուլերում:

Ցավոք, այս փուլերում գտնվող հիվանդների 5-ամյա ապրելիությունը զգալի ցածր է՝ 17%: Այսօր տեղային տարածված կամ մետաստատիկ փուլերում գտնվող հիվանդների բուժման հիմնական մեթոդը համակցված քիմիաճառագայթային թերապիան է: Այս մեթոդը զգալի էվոլյուցիայի է ենթարկվել վերջին տասնամյակների ընթացքում: Այնուամենայնիվ, չնայած ձեռք բերված առաջընթացին և ճառագայթային բուժման նոր ծրագրերի ներդրմանը, համակցված քիմիաճառագայթային թերապիայի երկարաժամկետ արդյունքները մնում են անփոփոխ: Արգանդի պարանոցի քաղցկեղի կրկնության և մետաստազավորման հավանականությունը մեծանում է ըստ կլինիկական փուլի, ընդ որում IB կլինիկական փուլում կրկնողության մակարդակը կազմում է 10%, IIA փուլում՝ 17%, IIB-ում՝ 23%, IIIC-ում՝ 42%, իսկ IVA փուլում՝ 72%: Առաջադեմ փուլերի կամ ռեցիդիվող հիվանդության դեպքում նույնիսկ ռեսուրսներով հարուստ երկրներում ապրելիության միջին մակարդակը չի գերազանցում 1 տարին:

Հետևաբար՝ կլինիկական ուռուցքաբանի հիմնական խնդիրներից մեկը չարորակ գործընթացին համարժեք բուժման ծրագրերի ճշգրիտ ընտրության հարցն է: Կլինիկական արդյունքների բարելավման նպատակով քիմիաճառագայթային բուժումից հետո շարունակվում է ցիտոտոքսիկ դեղամիջոցների նոր սխեմաների և դրանց ընդունման տարբեր եղանակների որոնումը: Քիմիաթերապիան արգանդի պարանոցի քաղցկեղի բուժման կարևոր բաղադրիչ է և վճռորոշ դեր է խաղում արդյունքների բարելավման գործում: Վերջին տարիներին քիմիաթերապիային զուգահեռ կիրառվում է նաև թիրախային թերապիա, որի նպատակն է արգելակել քաղցկեղային բջիջների աճը՝ նվազագույնի հասցնելով առողջ բջիջների վնասումը: Եթե մինչև 2021 թ.-ը անգիոգենեզի թիրախավորումն էր արգանդի պարանոցի քաղցկեղի բուժման ամենահեռանկարային ռազմավարություններից մեկը համարվում, ապա 2021 թ.-ից միջազգային ուղեցույցներում ընդգրկվեցին նոր իմունոթերապևտիկ դեղամիջոցներ, որոնք նոր հնարավորություններ են տալիս արգանդի պարանոցի քաղցկեղի բուժման արդյունքները բարելավելու համար[3]:

Նյութը և մեթոդները

Դիտարկենք GOG 240 3-րդ փուլի ռանդոմիզացված հետազոտության տվյալները, որտեղ համեմատվել են քիմիաթերապիայի և քիմիաթերապիա+թիրախային թերապիա համակցությունները: Հետազոտության մեջ ընդգրկվել են ԱՄՆ-ի և Իսպանիայի 164 բժշկական կենտրոններում գտնվող արգանդի պարանոցի կրկնվող կամ մետաստատիկ քաղցկեղով 452 հիվանդ կին (նկ. 1): Հիվանդները պատահականության սկզբունքով բաժանվել են 2 խմբի: 225 հիվանդ բուժումը ստացել է միայն քիմիաթերապիայով, 227 հիվանդ՝ քիմիաթերապիա + բնացիգոմաբ դեղորայքային համակցությամբ: Մեր դիտարկման նպատակն էր ընդհանուր ապրելիության միջին տևողության և արդյունավետության ցուցանիշների տարբերության արձանագրումը վերոհիշյալ երկու սխեմաների միջև: Մահվան ռիսկի նվազումը 30 %-ով համարվում էր կլինիկական նշանակալի առաջխաղացում, առանց առաջընթացի գոյատևումը և բուժման նկատմամբ կլինիկորեն դրական արձագանքը համարվում էին որպես երկրորդային վերջնակետ:

Հետազոտության մեջ ընդգրկված հիվանդների միջին տարիքը եղել է 49 տարեկան: 114 հիվանդ բուժումը ստացել է ցիսպլատին 50 մգ/մ^2 + պակլիտաքսել-135 կամ 175 մգ/մ^2 դեղորայքային համակցությամբ, իսկ 111 հիվանդ բուժումը ստացել է տոպոտեկան $0,75 \text{ մգ/մ}^2$ + պակլիտաքսել 175 մգ/մ^2 դեղորայքային համակցությամբ 1-ին խմբում, 2-րդ խմբում հիվանդներից 115-ը բուժումը ստացել է ցիսպլատին 50 մգ/մ^2 + պակլիտաքսել

135մգ/մ² կամ 175մգ/մ² + բնացիզումաբ 15մգ/կգ դեղորայքային համակցությամբ, իսկ 112-ը՝ տոպոտեկան 0,75մգ/մ²+պակլիտաքսել 175մգ/մ² + բնացիզումաբ 15մգ/կգ դեղորայքային համակցությամբ: Բուժման ցիկլերը կրկնվում էին յուրաքանչյուր 21 օրը 1 անգամ մինչև հիվանդության առաջընթացը, կյանքի հետ անհամատեղելի կողմնակի երևույթների ի հայտ գալը կամ բուժման ամբողջական պատասխանի հաստատումը: Պակլիտաքսել/ցիսպլատին համակցության համեմատ տոպոտեկանի համակցումը պակլիտաքսելի հետ էական ազդեցություն չի ունեցել ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշների վրա:

Բնացիզումաբի ավելացումը քիմիաթերապիային զգալիորեն բարելավել է ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշները:

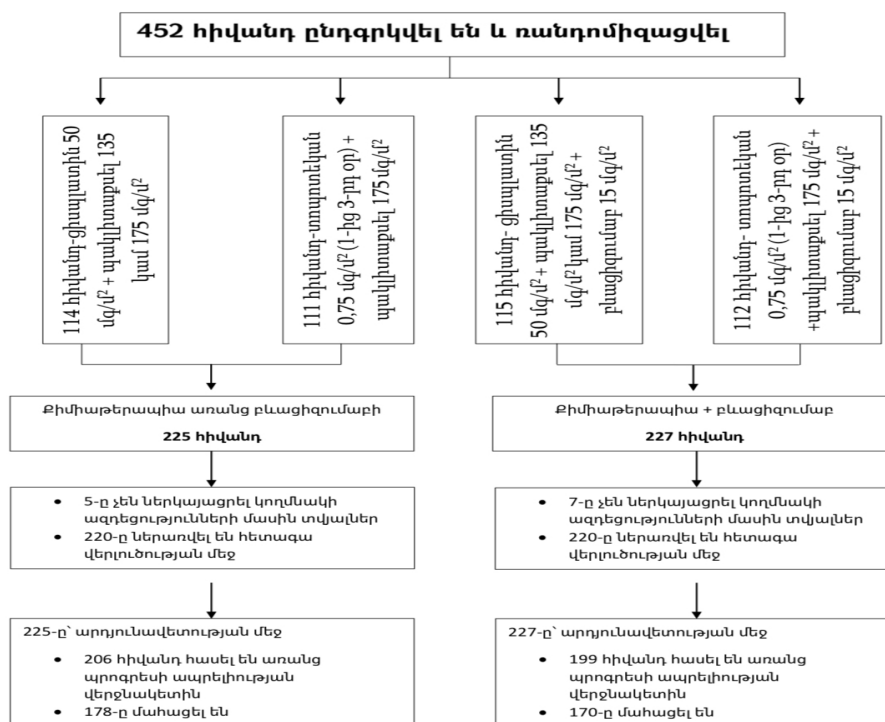
Քիմիաթերապիա + բնացիզումաբ համակցության խմբում ապրելիության միջին տևողությունը կազմել է 16,8 ամիս, մինչդեռ միայն քիմիաթերապիա ստացած հիվանդների խմբում այս ցուցանիշը կազմել է 13,3 ամիս: Բուժման նկատմամբ դրական պատասխանի հաճախականությունն ավելի բարձր է թիրախային թերապիա ստացող հիվանդների խմբում՝ 48% – ընդդեմ 36%-ի:

Մինչև հիվանդության առաջընթացը ապրելիության միջին ժամանակահատվածը կազմել է 8,2 ամիս քիմիաթերապիա+ բնացիզումաբ համակցության խմբում և 6 ամիս քիմիաթերապիա ստացող հիվանդների խմբում:

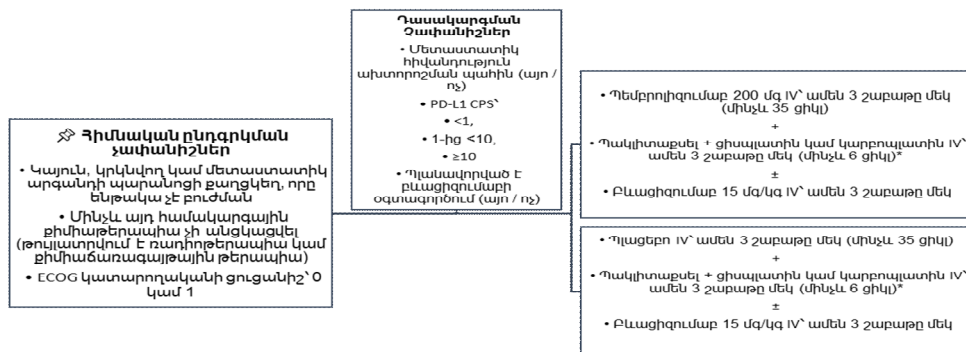
Հետազոտության արդյունքների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ բնացիզումաբի ավելացումը քիմիաթերապիային հանգեցնում է ինչպես ընդհանուր, այնպես էլ առանց հիվանդության պրոգրեսիայի ապրելիության ցուցանիշների բարձրացման, սակայն ընթացիկ ուսումնասիրության մեջ բնացիզումաբի արդյունավետությունը շփոթեցնող էր, քանի որ ապրելիության ցուցանիշների բարելավմանը զուգահեռ հանգեցնում էր արտահայտված կողմնակի երևույթների առաջացման, ինչը հիմք էր հանդիսանում բուժման ընդհատման համար [4]:

2023 թ.-ի ASCO միջազգային համաժողովում հրապարակվեցին KEYNOTE 826 հետազոտության վերջնական տվյալները: Սա 3-րդ փուլի կրկնակի կույր ռանդոմիզացված հետազոտություն էր: Հետազոտության մեջ ընդգրկվել էին արգանդի պարանոցի ռեցիդիվող կամ մետաստատիկ քաղցկեղով շուրջ 617 հիվանդ (նկ. 2), որոնք նախկինում համակարգային քիմիաթերապիա չեն ստացել: Հիվանդները հավասարապես բաժանվել են 2 խմբի. հիվանդների մի մասը ստացել է ստանդարտ քիմիաթերապիա + ավաստին, մյուս մասը ստացել է այս նույն դեղորայքային համակցությունը՝ զուգորդված պեմբրոլիզումաբով, յուրաքանչյուր 3 շաբաթը 1 անգամ: Հետազոտության ժամանակ պարտադիր պայման էր PDL-1 էքսպրեսիայի դրական կարգավիճակը: Առաջնային վերջնակետ էին հանդիսացել

առանց հիվանդության կրկնողության և ընդհանուր ապրելիության միջին ցուցանիշները: Վերջնական տվյալների վերլուծությունն ի հայտ բերեց բեկումնային արդյունքներ: Պեմբրոլիզումաբի ավելացումը ստանդարտ քիմիաթերապիային նվազեցրել է մահվան ռիսկը շուրջ 40%-ով այն հիվանդների, որոնց մոտ առկա է եղել PDL-1 էքսպրեսիա 1%-ից ավելի: Ընդհանուր ապրելիության միջին տևողությունը ստանդարտ քիմիաթերապիա ստացող հիվանդների խմբում կազմել է 16,5 ամիս, մինչդեռ պեմբրոլիզումաբ + քիմիաթերապիա համակցության խմբում այս ցուցանիշը կազմել է շուրջ 28,6 ամիս: Հիվանդների 53%-ը գոյատևել է 24 ամիս 1-ին խմբում, իսկ վերահսկիչ խմբում գտնվող հիվանդների միայն 39,4%-ն է ապրել նույնքան: Այն հիվանդները, որոնց հակացուցված է եղել բևազիգումաբի նշանակումը այս կամ այն պատճառով, նույնպես շահել են չեկ-պոինթ ինհիբիտորների ավելացումից, որի կապակցությամբ FDA-ը հաստատել է պեմբրոլիզումաբը՝ որպես արդյունավետ դեղամիջոց արգանդի պարանոցի քաղցկեղի տարածված փուլերի բուժման 1-ին շարքում: Կասկած չկա, որ նման քառակի կոկտեյլը զգալիորեն բարձրացնում է բուժման արժեքը, բայց նաև զգալիորեն մեծացնում է հիվանդների կյանքի տևողությունը՝ հիվանդների կեսի մոտ պահպանելով հիվանդության երկարաժամկետ վերահսկողությունը [1]:



Նկ. 1. GOG 240 3-րդ փուլի ռանդոմիզացված հետազոտության արդյունքները

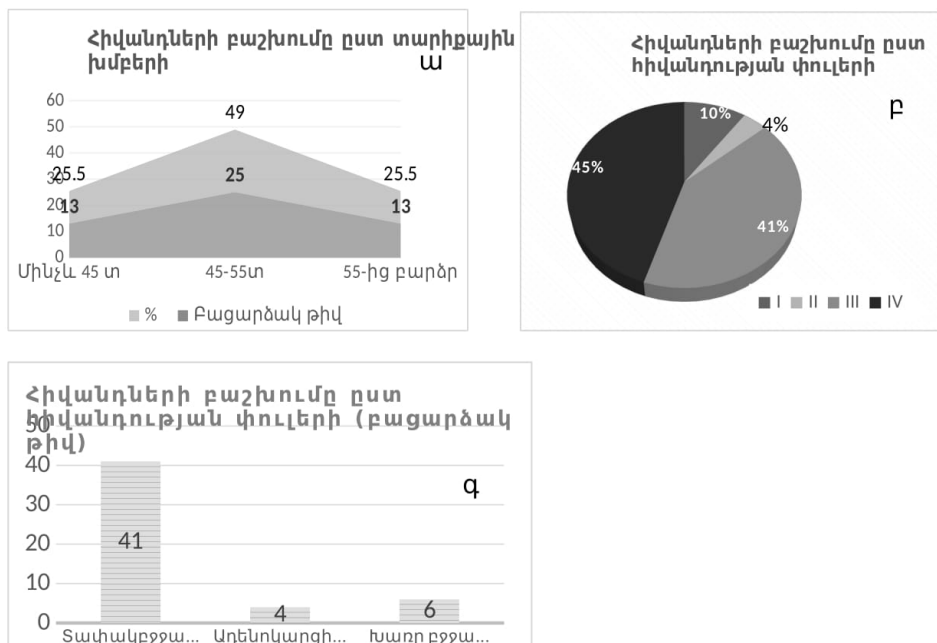


Նկ. 2. KEYNOTE 826 հետազոտության տվյալները

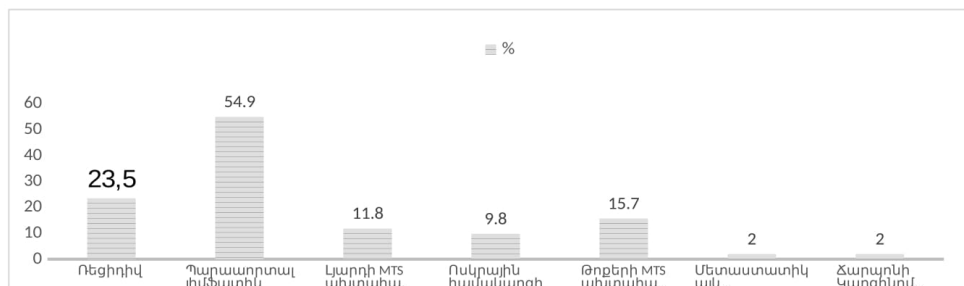
Հետևելով արտասահմանյան հետազոտությունների տվյալներին՝ մենք նույնպես կարևորեցինք թիրախ թերապիայի մոդելի կիրառումը մեր բուժման սխեմաներում և փորձեցինք վիճակագրորեն գնահատել ստացված արդյունքները:

Տվյալ հետազոտության նյութ են հանդիսացել արգանդի պարանոցի տեղային տարածված և մետաստատիկ փուլերում գտնվող 50 հիվանդների կլինիկական հետազոտության, բուժման և դինամիկ հսկողության տվյալները: Հիվանդների բուժումն անց է կացվել ՀՀ ՈԻԱԿ-ի դեղորայքային բաժանմունքում 2016–2023 թթ.: Հետազոտության մեջ ընդգրկված հիվանդների 49%-ը միջինում գտնվել են 45–55 տարեկան հասակում: Մինչև 45 տարեկան և 55-ից բարձր տարիքային խմբում գտնվող հիվանդների թիվը գրեթե նույնն է եղել և կազմել է 25,5% (նկ. 3ա): Հիվանդները դասակարգվել են ըստ FIGO փուլավորման: Հիվանդների 9,8%-ը գտնվել է I փուլում, 3,9%-ը՝ II փուլում, 41,2%-ը՝ III փուլում և 45,1%-ը՝ IV փուլում (նկ. 3բ): Բոլոր հիվանդների մոտ արգանդի պարանոցի քաղցկեղ ախտորոշումը հաստատվել է հյուսվածաբանական հետազոտությամբ, և հյուսվածաբանական պատկերը հիմնականում դասվում էր տափակբջջային տարատեսակի շարքում 80,4% դեպքերում, ադենոկարցինոմա տարատեսակը դիտվել է հիվանդների 7,8% դեպքերում, խառը բջջային տարատեսակը՝ 11,8% դեպքերում (նկ. 3գ): Ուռուցքի տարբերակման աստիճանը կազմել է 5,9% բարձր տարբերակված ձևի դեպքում, 19,6%՝ միջին տարբերակված և 33,3%՝ ցածր տարբերակված ձևի դեպքում: Ըստ TNM դասակարգման՝ հիվանդների 13,7%-ի մոտ ուռուցքի չափսը գնահատվել է որպես T1, 11,8%-ի մոտ՝ որպես T2, 58,8%-ի մոտ՝ T3 և 15,7 %-ի մոտ՝ T4: Հիվանդների 56,9%-ի մոտ հիվանդության ախտորոշման պահին հայտնաբերվել է ռեզիդուար ավշային հանգույցների ախտահարում: Բուժումը սկսելուց առաջ բոլոր հիվանդներին պարտադիր կատարվել է որովայնի և փոքր կոնքի ՈԻՉՀ, ԿՏ կոնտրաստավորումով, իսկ որոշ հիվանդների

մոտ իրականացվել է նաև հավելյալ ՄՌՏ հետազոտություն: Հետազոտության մեջ ընդգրկման պահին հիվանդների 23,5%-ի մոտ հայտնաբերվել է տեղային ռեցիդիվ, 54,9%-ի մոտ՝ հետորովայնամզային ավշային հանգույցների երկրորդային ախտահարում, 11,8% հիվանդների մոտ հայտնաբերվել է լյարդի մետաստատիկ ախտահարում, 9,8%-ի մոտ՝ ոսկրային համակարգի ախտահարում, 15,7%-ի մոտ՝ թոքերի երկրորդային ախտահարում, և միայն 2%-ի մոտ է դիտվել մեծ ճարպոնի կարցինոմատոզ (նկ. 4): Հիվանդների 27,5% -ը ստացել է քիմիաթերապիա պակլիտաքսել 175մգ /մ² + տոպոտեկան 0,75 մգ/մ² + ավաստին 400մգ համակցությամբ, 39,2%-ը՝ պակլիտաքսել 175մգ/մ² + կարբոպլատին +ավաստին 400մգ համակցությամբ և 33,3%-ը՝ պակլիտաքսել 175 մգ/մ² + ցիսպլատին 50մգ/մ² + ավաստին 400 մգ համակցությամբ: Բուժումն իրականացվել է յուրաքանչյուր 21 օրը 1 անգամ: Հիվանդները միջինում ստացել են 4–6 կուրս քիմիաթերապիա+ թիրախային թերապիա: Վերլուծության ժամանակ հետազոտության մեջ ընդգրկված հիվանդների 64,7%-ը՝ 33 հիվանդ, արդեն մահացած են եղել:



Նկ. 3. Հիվանդների բաշխումն ըստ տարիքային խմբերի (ա) և հիվանդության փուլերի (բ, գ)



Նկ. 4. Հետազոտության մեջ ընդգրկման պահին հիվանդության տարածման աստիճանը

Արդյունքները և քննարկումը

Տվյալ հետազոտության կարևոր գնահատականը բուժման արդյունավետությունն է տարբեր դեղորայքային համակցություններով: Հետազոտության տվյալների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ լրիվ հետաճի հաճախականությունը կազմել է 27,5%, այսինքն՝ 50 հիվանդից 14-ի մոտ ուռուցքային պաթոլոգիա չի հայտնաբերվել, 47,1% հիվանդների մոտ դիտվել է մասնակի հետաճ, ստաբիլիզացիայի հաճախականությունը եղել է ցածր, 21,6%-ի մոտ դիտվել է հիվանդության կայունացում, և միայն 3,9% հիվանդների մոտ է գրանցվել հիվանդության առաջադիմում, այսինքն՝ 2 հիվանդի մոտ: Արգանդի պարանոցի տեղային տարածված կամ մետաստատիկ փուլերում գտնվող հիվանդների ընդհանուր և առանց պրոգրեսիայի ապրելիության ցուցանիշների արդյունքները ցուցաբերեցին վիճակագրորեն հավաստի տվյալներ (նկ. 5):



Նկ. 5. Հետազոտության ընթացքում կատարված բուժման արդյունավետությունը

ՈԻԱԿ-ում կատարված հետազոտության արդյունքները պակլիտաքսել + տոպոտեկան+ավաստին սխեմայով բուժված հիվանդների ընդհանուր ապրելիության միջին ցուցանիշը կազմել է 23,3 ամիս, պակլիտաքսել + կարբոպլատին+ավաստին սխեմայով բուժված հիվանդների

դեպքում այս ցուցանիշը կազմել է 44,4 ամիս, իսկ ամենաբարձր ցուցանիշն արձանագրվել է պակլիտաքսել + ցիսպլատին + ավաստին համակցության դեպքում 47,9 ամիս ցուցանիշով: Առանց հիվանդության պրոգրեսիայի ապրելիության միջին տևողությունը կազմել է 9,1 ամիս պակլիտաքսել + տոպոտեկան+ավաստին սխեմայով բուժվածների մոտ, 11,28 ամիս՝ պակլիտաքսել + կարբոպլատին + ավաստին սխեմայով բուժված հիվանդների մոտ և 14,8 ամիս՝ պակլիտաքսել + ցիսպլատին + ավաստին համակցությամբ բուժվածների մոտ: Հետազոտության ժամանակ գնահատել ենք նաև պլատինային ածանցյալների արդյունավետությունը: Պարզվել է, որ պլատինային ածանցյալներ չստացած հիվանդների ընդհանուր ապրելիության միջին տևողությունը կազմել է 23,3 ամիս, մինչդեռ պլատինային ածանցյալներով բուժված հիվանդների մոտ այս ցուցանիշը կազմել է 47,4 ամիս: Առանց պրոգրեսիայի ապրելիության ցուցանիշներն այս համակցություններով բուժված պացիենտների համար կազմել են 9 և 12,8 ամիս համապատասխանաբար՝ առանց պլատինային ածանցյալների և պլատինային ածանցյալներ պարունակող սխեմաներով:

Եզրակացություն

Ամփոփելով նշենք, որ հետազոտության արդյունքները վկայում են, որ թիրախ-թերապիա պարունակող քիմիաթերապևտիկ սխեմաները՝ հատկապես պակլիտաքսել + ցիսպլատին + ավաստին համակցությունը, ապահովում են առավել բարձր ապրելիության ցուցանիշներ: Այնուամենայնիվ, բուժումն ուղեկցվել է որոշ կողմնակի ազդեցություններով, որոնք ընդհանուր առմամբ վերահսկելի են եղել: Այս տվյալները կարևոր են արգանդի պարանոցի քաղցկեղի ուշ և մետաստատիկ փուլերի բուժման ապագա ռազմավարությունների ձևավորման համար:

Այսպիսով, գիտական աշխատանքները և բուժման նորագույն մոտեցումները ոչ միայն խոստումնալից են, այլև վիճակագրորեն նշանակալի, քանզի բարելավում են արգանդի պարանոցի քաղցկեղի ապրելիության ցուցանիշները: Թիրախ թերապիան աստիճանաբար իր ուրույն տեղն է գրավում ոչ միայն արգանդի վզիկի, այլև այլ քաղցկեղային բուժումների մարտավարություններում՝ էականորեն բարելավելով ապրելիության ցուցանիշները և արդարացնելով իր կիրառումը:

Ընդունված է 10.03.25

Эффективность таргетной терапии в лечении рака шейки матки III и IV стадий

**М.Х. Григорян, А.С. Овсепян, А.С. Мнацаканян, А.Г. Тадевосян,
Э.Р. Бахшинян**

Рак шейки матки остается одним из самых распространенных злокачественных новообразований у женщин, характеризующихся высокой смертностью из-за трудностей ранней диагностики. Несмотря на внедрение программ скрининга, включая тест Папаниколау и вакцины против ВПЧ, заболевание продолжает оставаться серьезной проблемой здравоохранения. Основные методы лечения включают хирургическое вмешательство, лучевую терапию и химиотерапию. Оценка эффективности химиотерапии, особенно препаратов карбоплатин и паклитаксел, играет ключевую роль в разработке оптимальных терапевтических стратегий.

Цель исследования – анализировать результаты химиотерапии и таргетной терапии у пациентов с местнораспространенным и метастатическим раком шейки матки путем сравнения показателей общей выживаемости (OS) и выживаемости без прогрессирования (PFS). В исследование вошли 50 пациенток, проходивших лечение в Национальном онкологическом центре Армении в 2016–2023 гг. Пациенты классифицированы по стадиям FIGO, а их ответ на лечение оценивался по использованным химиотерапевтическим схемам: паклитаксел + топотекан + бевацизумаб, паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб, паклитаксел + цисплатин + бевацизумаб.

Анализ показал, что добавление бевацизумаба к химиотерапии значительно улучшает показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Наибольшая частота полного ответа (27,5%) наблюдалась у пациенток, получавших схему паклитаксел + топотекан + бевацизумаб. Частичный регресс опухоли зафиксирован в 47,1% случаев, стабилизация заболевания – в 21,6%.

Только у 3,9% пациенток отмечено прогрессирование болезни. Эти результаты соответствуют международным исследованиям (например, GOG 240 и KEYNOTE-826), подтверждая эффективность таргетной терапии. Однако, несмотря на улучшенные показатели выживаемости, важно учитывать токсичность лечения.

Выводы исследования свидетельствуют о том, что интеграция таргетной терапии в стандартные схемы химиотерапии улучшает прогноз у пациенток с распространенным раком шейки матки и открывает перспективные направления для дальнейших терапевтических разработок.

Efficacy of Targeted Therapy in the Treatment of Stage III and IV Cervical Cancer

**M.Kh. Grigoryan, A.S. Hovsepyan, H.S. Mnatsakanyan,
A.G. Tadevosyan, E.R. Bakhshinyan**

Cervical cancer remains one of the most common malignant tumors in women, with high mortality rates due to challenges in early diagnosis and detection at initial stages. Despite advances in screening programs, including Pap tests and HPV vaccines,

the disease continues to be a significant public health concern. Standard treatment methods include surgery, radiation therapy, and chemotherapy. The evaluation of chemotherapy efficacy, particularly in the use of carboplatin and paclitaxel, is crucial for developing optimal treatment strategies.

This study aims to analyze the outcomes of chemotherapy and targeted therapy in patients with locally advanced and metastatic cervical cancer by comparing overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) rates. The study includes data from 50 patients treated at the National Oncology Center of Armenia between 2016 and 2023. Patients were classified according to FIGO staging, and their treatment responses were evaluated. The chemotherapy regimens analyzed include paclitaxel + topotecan + bevacizumab, paclitaxel + carboplatin + bevacizumab, and paclitaxel + cisplatin + bevacizumab.

The analysis revealed that adding bevacizumab to chemotherapy significantly improved overall survival and progression-free survival. The highest complete response rate (27,5%) was observed in patients receiving the paclitaxel + topotecan + bevacizumab regimen. Partial tumor regression was seen in 47,1% of cases, while disease stabilization was recorded in 21,6%. Only 3,9% of patients experienced disease progression. The results align with international studies (e.g., GOG 240 and KEYNOTE-826), confirming the benefit of targeted therapy. Despite the improved survival rates, the study highlights the need to manage treatment-related toxicities effectively.

The findings suggest that incorporating targeted therapy into standard chemotherapy regimens enhances survival outcomes for patients with advanced-stage cervical cancer, offering a promising direction for future treatment protocols.

Գրականություն

1. Colombo, N., Dubot, C., Lorusso, D., et al. (2022). Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *The New England Journal of Medicine*, 387, 1616–1628. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2112435>.
2. Katzung's Basic and Clinical Pharmacology, 16th Edition (2023).
3. Katzung & Trevor's Pharmacology Examination & Board Review, 14th Edition (2024).
4. Monk, B. J., Sill, M. W., McMeekin, D. S., Cohn, D. E., Ramondetta, L. M., Boardman, C. H., Benda, J., & Cella, D. (2009). Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology*, 27(28), 4649–4655. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2754911/>.

ՀՏԴ 616.314-007.13

DOI: 10.54503/0514-7484-2025-65.3-154

Նատալ ատամների և երիկամի ազենեզիայի գուգակցման եզակի կլինիկական դեպք

Ա.Ռ. Մալխասյան^{1,2}, Գ.Կ. Ղարոյան^{1,3}, Լ.Ռ. Աբրահամյան^{1,3},
Ն.Վ. Հարությունյան^{1,3}, Ռ.Ա. Աբրահամյան^{1,3}

¹ԵՊԲՀ, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի թիվ 2 ամբիոն
0025, Երևան, Կոռյունի փ., 2

² Սևանի բժշկական կենտրոն
1501, Սևան, Նաիրյան փ., 169 շենք

³ Վերարտադրողական առողջության, պերինատոլոգիայի, մանկաբարձության և
գինեկոլոգիայի հանրապետական ինստիտուտ
0078, Երևան, Մարգարյան փ., 6/2

Բանալի բառեր. նատալ ատամներ, երիկամի ազենեզիա, Հերլինգի դասակարգում,
ատամների ասպիրացիա

Նատալ (ծննդյան) և նեոնատալ (նորածնային) ատամները, որոնք հայտնի են նաև որպես «dentitia praecox», «dens connatalis», բնածին ատամներ, պտղի ատամներ, նախածննդյան ատամներ, վաղաժամ ատամնաշար, նկարագրվել են դեռևս մ.թ.ա. 59 թվականից, երբ Տիտոս Լիվիոսն առաջին անգամ հաղորդել է նման դեպքի մասին: Այնուամենայնիվ, «ծննդյան» կամ «նորածնային ատամներ» տերմիններն առաջին անգամ օգտագործվել են Մալերիի և Սավարայի կողմից 1950 թվականին՝ ծնունդից առաջ կամ հետծննդյան շրջանում ծկթող ատամները նկարագրելու համար [2]:

Ծննդյան պահին առկա ատամները կոչվում են նատալ ատամներ, իսկ կյանքի առաջին 30 օրվա ընթացքում ծկթած ատամները՝ նորածնային ատամներ: Նատալ ատամներն ավելի տարածված են, քան նորածնային ատամները՝ մոտավոր 3:1 հարաբերակցությամբ: Ծննդյան և նորածնային ատամների հաճախականությունը խիստ նվազել է և կազմում է 1:2000-ից մինչև 1:3500, որտեղ ամենատարածվածը մեկ կամ երկու ատամների առկայությունն է [9]: Նորածինների մոտ ատամների հանդիպման հազվադեպությունը պատճառ է դարձել, որ տարբեր երկրներում վերագրվեն տարբեր առասպելներ: Օրինակ՝ բրիտանական մշակույթում կարծում էին, որ ատամներով ծնված նորածինները կդառնան հայտնի զինվորներ, մինչդեռ Չինաստանում, Հնդկաստանում և Լեհաստանում

այդ նորածինները համարվում էին դժբախտ: Ավելին, Ֆրանսիայում և Իտալիայում կանխատեսում էին, որ նատալ ատամներ ունեցողները պոտենցիալ աշխարհի նվաճողներ են, քանի որ, ըստ երևույթին, Նապոլեոն Բոնապարտը և Հուլիոս Կեսարը ծնվել են այս հիվանդությամբ [2]:

Նատալ/նեոնատալ ատամներից ամենատարածվածը ստորին ծնոտի կենտրոնական կտրիչներն են՝ 85%, որը համապատասխանում է կաթնատամների ծկթման նորմալ հերթականությանը, որին հաջորդում են վերին ծնոտի կտրիչները՝ 11%, ստորին ծնոտի ժանիքները կամ սեղանատամները՝ 3%, վերին ծնոտի ժանիքները կամ սեղանատամները՝ 1% [1]: Ուսումնասիրությունների մեծ մասն արական և իգական սեռի նորածինների մոտ հանդիպման հաճախականության տարբերություններ չեն գտել, սակայն կան հեղինակներ, ովքեր նշում են ավելի բարձր հաճախականություն աղջիկների մոտ [9]:

Միակողմանի երիկամային ագենեզիան միզային համակարգի բնածին անոմալիա է, որը բնութագրվում է միայն մեկ երիկամի բնածին բացակայությամբ կամ վաղ զարգացման կանգով: Մյուս երիկամի առկայության դեպքում մեկ երիկամի բացակայությունը սովորաբար համարվում է նվազագույն կլինիկական նշանականության վիճակ, քանի որ առկա երիկամը հաճախ ենթարկվում է հիպերտրոֆիայի և կարող է բավարար չափով կատարել անհրաժեշտ երիկամային գործառույթը ծնվելուց հետո [10]:

Մենք նկարագրում ենք նատալ ատամների և միակողմանի երիկամային ագենեզիայի եզակի դեպք ինչպես Հայաստանում, այնպես էլ ամբողջ աշխարհում:

Դեպքի նկարագրություն

Կրկնաեղի, 24 տարեկան, հղիության ողջ ընթացքը հսկվել է Սևանի բժշկական կենտրոնի կանանց կոնսուլտացիայում: Ներկա հղիությունը 3-րդն է, անամնեզում 1 չզարգացող հղիություն, 1 կեսարյան հատում: Հղիի սումատիկ և ժառանգական անամնեզը ծանրաբեռնված չէ, վնասակար սովորություններ չեն նշվում:

Հղիության առաջին եռամսյակի ՌԻՉՀ սքրինինգում շեղումներ չեն հայտնաբերվել, իսկ առաջարկված քրոմոսոմային հիվանդությունների բիոքիմիական սքրինինգից հղին հրաժարվել է: Հղիության 19-20 շաբաթական ժամկետում հղիի մոտ ախտորոշվել է սուր շնչառական վարակ, ինչի կապակցությամբ կատարվել է հակաբակտերիալ բուժում, ինչպես նաև 26 շաբաթականում սպառնացող վաղաժամ ծննդաբերության կապակցությամբ ստացել է հղիությունը պահպանող բուժում: Հղիության 20 շաբաթականում իրականացված ՌԻՉՀ-ի արդյունքում ախտորոշվել է



Նկար 1. Նատալ ատամներ (ստորին ծնոտի կենտրոնական կտրիչներ)



Նկար 2. Հեռացված նատալ ատամները

պորտալարի 2 անոթը (պորտալարի 1 զարկերակ և 1 երակ), ինչպես նաև պտղի ձախ երիկամի ազենեզիան: Հետագա վարման ընթացքում իրականացվել են լրացուցիչ պարբերական ՈԻՁՀ հետազոտություններ, մոր և պտղի Դոպլեր քննության հետ համատեղ հղիության 27, 30 և 34 շաբաթական ժամկետներում: Հղիության 27 շաբաթականում ՈԻՁՀ-ով տեսանելի շեղումներից նշվել են պորտալարի 2 անոթ և պտղի ձախ երիկամի ազենեզիան: Մինչդեռ հղիության 30 շաբաթականում վերոհիշյալ շեղումների հետ համատեղ ՈԻՁՀ-ով հայտնաբերվել է նաև գերջրություն (AFI 24 սմ): Դոպլեր հետազոտության արդյունքները եղել են նորմայի սահմաններում: Հղիության 34 շաբաթականում կատարված ՈԻՁՀ-ի արդյունքում գրանցվել է պտղաջրերի քանակի դինամիկ աճ (AFI 27 սմ):

Հղիության 38-39 շաբաթականում պլանային կարգով կատարվել է կեսարյան հատում: Ծնվել է կենդանի, հասուն, արական սեռի, 3500 գրամ քաշով և 54 սմ հասակով նորածին: Ըստ Ապգարի սանդղակի՝ զնահատականը՝ 7-8 բալ: Նորածնի առաջնային զննման տվյալները եղել են նորմայի սահմաններում, բացառությամբ բերանի խոռոչի. ստորին ծնոտին հայտնաբերվել են 2 շարժուն, նատալ ատամներ:

Կատարվել են բնածին հիպոթիրեոզի, ֆենիլկետոնուրիայի, ադրենոկենիտալ համախտանիշի, կոնքազդրային հոդերի և լսողության սքրինինգները, այդ թվում՝ նաև սահմանված բոլոր պատվաստումները:

Վաղ նեոնատալ շրջանում նորածնի մոտ դիտվել են շնչառական դիսթրեսի նշաններ՝ հաճախաշնչություն, տնքոցներ, ներքաշումներ, թթվածնակախլություն, վիճակի ծանրության կայուն պահպանում: Նորածինը Սևան ԲԿ-ից տեղափոխվել է ք. Երևան՝ Մուրացան համալսարանական հիվանդանոց, որտեղ կատարվել են մի շարք կլինիկալաբորատոր և գործիքային հետազոտություններ, ախտորոշվել է թոքաբորբ:

Ըստ ՈԻՁՀ-ի՝ լյարդի, լեղապարկի, ենթաստամոքսային գեղձի, փայծաղի պաթոլոգիա չի հայտնաբերվել: Ձախ երիկամը տիպիկ տեղում չի վիզուալիզացվել: Աջ երիկամի պարենխիմալ պահպանված է առանց էխոգենության փոփոխության, ավազանը՝ լայնացած մինչև 0,6 սմ: Միզապարկը՝ առանց պաթոլոգիայի:

Ըստ նեյրոսոնոգրաֆիայի՝ առկա է չափավոր պերիվենտրիկուլյար էխոգենության պատկեր: Փորոքները լայնացած չեն, ձախից առկա է եզակի անէխոգեն ներփորոքային 0,9 սմ կիստա:

Ըստ կլինիկական ախտորոշման՝ բնածին թոքաբորբ, շնչառական անբավարարության III աստիճան, ձախ երիկամի ազենեզիա, նատալ ատամներ:

Կատարվել է դիմաձնոտային վիրաբույժի խորհրդատվություն, որի եզրակացությամբ բերանի խոռոչի զննման ժամանակ առկա են նեոնա-

տալ 71, 81 ատամներ, որոնք ունեն 3-րդ աստիճանի շարժունություն (ավելի քան 2 մմ):

Հաշվի առնելով բարձր շարժունության աստիճանը և առկա ասպիրացիայի վտանգը՝ ապլիկացիոն անզգայացման պայմաններում կատարվել է նատալ ատամների հեռացում: Նորածինը ստացել է անհրաժեշտ թերապիան, դուրս է գրվել բավարար վիճակում:

Դեպքի վերլուծություն

Նատալ ատամների պատճառագիտությունը և ռիսկի գործոնները մինչև վերջ պարզաբանված չեն: Միջազգային մասնագիտական գրականության մեջ առկա են միայն որոշ չհիմնավորված պատճառներ, ինչպիսիք են բնածին սիֆիլիսը, սաղմնային շրջանում օստեոբլաստային ակտիվությունը, գենետիկ համախտանիշները, շրջակա միջավայրի տոքսինների (պոլիքլորացված բիֆենիլներ և դիբենզոֆուրաններ) ազդեցությունը, հղիության ընթացքում տենդի դրվագները և հիպովիտամինոզը, մոր էնդոկրին խանգարումները՝ հիպոֆիզի, վահանագեղձի, սեռական գեղձերի գերֆունկցիան [1]: Այնուամենայնիվ, ամենաընդունելի տեսությունը 1957 թվականին Հալի կողմից առաջ քաշվածն է, որի համաձայն՝ ծննդյան/նորածնային ատամների առկայությունը պայմանավորված է ատամի սաղմի մակերեսային դիրքով: Սա ենթադրում է, որ ատամը գտնվում է ոչ թե ատամնաբնում, այլ ատամնաբնային ոսկրի մակերեսի տակ՝ մշտական հաջորդ ատամի սաղմի վերևում: Այս տեսության օգտին էին նաև Բոյդը և Մայլսը, որոնք մեռելածին պտղի ստորին ծնոտի վրա կատարել էին անատոմիական ուսումնասիրություններ [5]: Հետևաբար՝ ատամի այս ոչ նորմալ տեղակայումը նախատրամադրում է ատամի ավելի վաղ ծկթմանը և կապված է նաև ժառանգական գործոնի հետ: Այս վարկածը հաստատող մեկ այլ հոդված էր Քեյթսի և այլոց կողմից 1984 թվականին անցկացված ուսումնասիրությունը: Այս հետազոտողները պարզել են, որ 38 նորածիններից 7-ը ունեցել են ծննդյան կամ նորածնային ատամների դրական ընտանեկան պատմություն՝ երկու քույր-եղբայր, մեկ մայր, երեք հայրական պապ և մեկ հայրական տատ [2]:

Գրականության մեջ կան նաև բազմաթիվ գենետիկ համախտանիշներ (որոնք կապված են ծննդյան/նորածնային ատամների հետ)՝ Էլիսվան Կրնելդի, Ջադասոն-Լևանդովսկու, Հալերման-Շտրայֆի, Ռուբինշտեյն-Թեյբի, բազմակի ստեատոցիստոմա, Պֆայֆերի, գանգուղեղային դիզոստոզ և ադրենոգենիտալ: Բացի այդ, ծննդյան և նորածնային ատամներն ավելի հաճախ են հանդիպում շրթունքի ճեղքվածք ունեցող երեխաների մոտ, ընդհանուր պոպուլյացիայի համեմատ [3]:

Կարևոր է նշել, որ այս դեպքում կատարված հետազոտությունների արդյունքում որևէ գենետիկ համախտանիշ չի հայտնաբերվել, նորածնի մոտ, բացի ձախ երիկամի բացակայությունից, այլ շեղումներ չեն հայտնաբերվել: Հղին չունի նաև վնասակար սովորություններ, չի ենթարկվել վնասակար գործոնների ազդեցության, ինչպես նաև չի նշում նատալ ատամների առկայություն հարազատների շրջանում:

Ծննդյան/նորածնային ատամները կարող են լինել տարբեր՝ չափով, ձևով և գույնով, փոքրից մինչև նորմալ չափի, կոնաձևից մինչև նորմալ ձևի և դեղնավունից մինչև անթափանց: Սովորաբար այս ատամներն ունեն անհաս տեսք՝ էմալի և դենտինի հիպոպլազիայով և փոքր կամ բացակայող արմատով: Ծննդյան/նորածնային ատամների մեծ մասը շարժուն է, քանի որ փափուկ հյուսվածքի միջոցով վատ են ամրացած ատամնաբնին: Ծննդյան/նորածնային ատամների հյուսվածաբանական հետազոտությամբ հայտնաբերվում է բարակ էմալի շերտ՝ տարբեր աստիճանի հանքայնացմամբ կամ որոշ հատվածներում էմալի լրիվ բացակայությամբ [7]:

Յուրաքանչյուր ծննդյան/նորածնային ատամ, ըստ Հերլինգի, կարելի է դասակարգել չորս տիպի.

1. Խեցենման պսակ, որը վատ է ամրացած ատամնաբնին, արմատը բացակայում է:

2. Պինդ (սովիդ) պսակ, որը վատ է ամրացած ատամնաբնին, փոքր կամ բացակայող արմատ:

3. Պսակի միայն կտրող եզրի ծկթում լնդային հյուսվածքի միջով:

4. Լնդային հյուսվածքի այտուց՝ չծկթած, բայց շոշափելի ատամով [6]:

Սփուզը և Ֆիսբին (1966) առաջարկել են մեկ այլ՝ կլինիկական դասակարգում, ըստ հասունության աստիճանի.

1. Հասուն ծննդյան կամ նորածնային ատամ, որն ունի համեմատաբար լավ կանխատեսում պահպանման համար:

2. «Անհաս ծննդյան կամ նորածնային ատամ»՝ թերի կամ ոչ ստանդարտ կառուցվածք ունեցող ատամ. ունի նաև վատ կանխատեսում [3]:

Նախքան ատամների հեռացումը և հեռացումից հետո հստակ է, որ այս դեպքում նատալ ատամները համապատասխանում են Հերլինգի դասակարգման 2-րդ տիպին. պինդ են, բարձր շարժունակության, առանց արմատի: Իսկ ըստ հասունության դասակարգման՝ անհաս են:

Ծննդյան ատամների ամենատարածված բարդությունը լեզվի ստորին մակերեսի խոցոտումն է (Ռիզա-Ֆեդեի հիվանդություն), որը շարունակական վնասման հետևանք է: Այս վիճակը հանգեցնում է կերակրման դժվարությունների կամ ցավի պատճառով նորածինը հրաժարվում է կերակրվելուց: Այլ բարդություններից են մեծ շարժունակության պատճա-

ռով ատամների կուլ տալու կամ ասպիրացիայի ռիսկը, մոր կրծքագեղձի վնասվածքները և գագաթային թարախակույտերը [8]:

Տվյալ դեպքում մայրն ունեցել է դժվարություններ կրծքով կերակրելու ընթացքում, իսկ մնացած բարդությունները նեղ մասնագիտական և վաղ բուժօգնության արդյունքում կանխվել են:

Նատալ ատամների ախտորոշումը կատարվում է ամբողջական անամնեզի, նորածնի ֆիզիկական զննման, ինչպես նաև կլինիկական և ռենտգենաբանական տվյալների հիման վրա՝ հասկանալու համար դրանց՝ նորմալ ատամնաշարի մաս կազմելը կամ ավելորդ լինելը, ինչպես նաև տարբերակիչ ախտորոշում իրականացնելու համար, օրինակ՝ Բոնի հանգույցներից և բնածին էպուլիսից [2]:

Հետաքրքրական է, որ այս դեպքում նատալ ատամները ներարգանդային շրջանում կատարված ՈւԻՁՀ-ով չեն ախտորոշվել: Բոլոր ՈւԻՁՀ հետազոտությունները կատարվել են փորձագիտական դասի սարքավորումներով բարձր որակավորում ունեցող տարբեր մասնագետների կողմից: Ենթադրաբար պատճառը ատամների թերի հանքայնացումն է, որոնք ցածր էխոգենության պատճառով չեն վիզուալիզացվել:

Հետծննդյան շրջանում ևս կատարվել է լաբորատոր-գործիքային հետազոտությունների ամբողջ ծավալը՝ նատալ ատամների և կոմորբիդ վիճակների լիարժեք, տարբերակիչ ախտորոշման և վարման պլանի մշակման համար:

Նատալ ատամների վարման պլանը խիստ անհատական է: Տարիների ընթացքում առաջարկվել են տարբեր մեթոդներ, օրինակ՝ Պադմանաբանը և այլք խորհուրդ են տվել նատալ ատամների կտրոդ եզրերը գործիքով հղկել կամ հարթեցնել՝ մոր կրծքագեղձի վնասումը կանխելու համար, իսկ Չոյը և այլք հայտնել են լեզվի տրավմատիկ խոցերի արագ ապաքինման մասին՝ ատամների վրա կոմպոզիտային խեժ քսելուց հետո [8]: Այնուամենայնիվ, եթե ատամներն ավելորդ են կամ չափազանց շարժունակ (Հելլինգի 1-ին կամ 2-րդ կատեգորիա, շարժունակությունը՝ ավելի քան 2 մմ), վերը նշված հնարավոր բարդությունները կանխելու նպատակով, նախընտրելի է հեռացումը: Ծննդյան ատամների հեռացմանը պետք է հաջորդի խոռոչի կյուրետաժը՝ ատամնային պտկիկի բջիջների շարունակական զարգացումը կանխելու համար, քանի որ այն կշարունակի աճել՝ հանգեցնելով ատամանման կառուցվածքների ծկթման մի քանի ամիս անց, որն անվանում են «մնացորդային նատալ ատամ» [2]:

Այս դեպքում ատամները հեռացնելու որոշումը կայացնելուց առաջ քննարկվել են ատամները չհեռացնելու ռիսկերն ու օգուտները: Ի վերջո, հաշվի առնելով կերակրման դժվարությունը և բարձր շարժունակության հետևանքով հետագա ասպիրացիայի ռիսկը, որոշում է կայացվել հեռացնել ատամները:

Միջազգային մասնագիտական գրականության տվյալների ուսումնասիրության, ինչպես նաև մեր դեպքի բազմամասնագիտական քննարկման արդյունքում երիկամի ազենեզիայի և նատալ ատամների միջև կապ գտնել չի հաջողվել: Ինտերնետային հարթակում այս երկու ախտաբանությունների զուգակցման միայն մեկ դեպք է հաղորդվել, որտեղ սակայն, երիկամի ազենեզիայից և նատալ ատամների զուգակցումից բացի, նորածնի մոտ եղել են զարգացման շատ այլ կոպիտ շեղումներ [4]:

Այսպիսով, կարելի է եզրակացնել, որ խիստ կարևոր է նորածնի բերանի խոռոչի և ներքին օրգանների մանրամասն հետազոտությունը: Ցանկացած բարդությունից խուսափելու համար վաղ ախտորոշումը և համարժեք բուժումը պետք է լինեն նատալ ատամների վարման առաջնային խնդիրը: Ատամների հեռացումից հետո անհրաժեշտ է շարունակական հսկողություն՝ վաղ մանկական կարիեսի առաջացումը կանխելու, ատամնաշարի զարգացումը վերահսկելու և մնացորդային ծննդյան ատամը վարելու համար: Նատալ ատամների պատճառաբանությունը, ինչպես նաև երիկամային անոմալիաների հետ ունեցած կապը հասկանալու համար անհրաժեշտ են հետագա ուսումնասիրություններ:

Ընդունված է 04.08.25

Уникальный клинический случай сочетания натальных зубов и агенезии почки

**А.Р. Малхасян, Г.К. Гардян, Л.Р. Абрамян, Н.В. Арутюнян,
Р.А. Абрамян**

Во время развития ребёнка важным изменением является прорезывание зубов, которое обычно начинается в возрасте 6–8 месяцев. В зависимости от наследственных, эндокринных и факторов окружающей среды, данный процесс может варьироваться по времени. Одним из таких вариантов являются натальные зубы – наличие зубов при рождении. Этиология натальных зубов остаётся неизвестной, существуют лишь определённые гипотезы. В литературе описано множество генетических синдромов, ассоциированных с наличием зубов при рождении, однако не существует выделенного синдрома, при котором сочетались бы только натальные зубы и односторонняя агенезия почки. Мы представляем такой уникальный случай в Армении, где благодаря мультидисциплинарному и непрерывному подходу удалось предотвратить возможные осложнения у ребёнка.

A Unique Clinical Case of Combination of Natal Teeth and Renal Agenesis

**A.R. Malkhasyan, G.K. Ghardyan, L.R. Abrahamyan,
N.V. Harutyunyan, R.A. Abrahamyan**

During a child's development, one of the key milestones is tooth eruption, which typically begins between 6 and 8 months of age. Depending on genetic, endocrine, and environmental factors, this process can vary in time. One of such alternatives is natal teeth – the presence of teeth at birth. The etiology of natal teeth remains unknown, with only certain hypotheses. The literature describes numerous genetic syndromes associated with natal teeth, but there is no specific syndrome that combines only natal teeth and unilateral renal agenesis. We present such a unique case in Armenia, where a multidisciplinary and continuous approach helped to prevent potential complications in a child.

Գրականություն

1. Anderson R.A. Natal and Neonatal Teeth: Histological Investigation of Two Black Females. *J. Dent. Child.*, 1982, 49:300–303.
2. Anton E., Doroftei B., Grab D., Forna N., Tomida M., Nicolaiciuc OS., Simionescu G., Ancuta E., Plopa N., Maftai R., Ilea C., Anton C. Natal and Neonatal Teeth: A Case Report and Mecanistical Perspective. *Healthcare (Basel)*, 2020 Dec 4, 8(4):539. doi: 10.3390/healthcare8040539. PMID: 33291674; PMCID: PMC7761990.
3. Choi S.C., Park J.H., Choi Y.C., Kim G.T. Sublingual Traumatic Ulceration (a Riga-Fede Disease): Report of Two Cases. *Dent. Traumatol.*, 2009, 25:48–50. doi: 10.1111/j.1600-9657.2009.00773.x.
4. Gupta Rahul, Gupta Arun Kumar. Sacrococcygeal teratoma with unilateral renal agenesis, spinal dysraphism, lumbar hernia, CTEV and natal teeth. *Formosan Journal of Surgery*, 52(6):pp. 235-238, Nov–Dec 2019. | DOI: 10.4103/fjs.fjs_51_19.
5. Hals E. Natal and Neonatal Teeth; Histologic Investigations in Two Brothers. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 1957, 10:509–521. doi: 10.1016/0030-4220(57)90011-7.
6. Hebling J., Zuanon ACC., Vianna DR. Dente Natal – A case of natal teeth. *Odontol Clín.*, 1997, 7: 37-40.
7. Khandelwal V., Nayak U.A., Nayak P.A., Bafna Y. Management of an Infant Having Natal Teeth. *BMJ Case Rep.*, 2013, 2013 doi: 10.1136/bcr-2013-010049.
8. Padmanabhan M.Y., Pandey R.K., Aparna R., Radhakrishnan V. Neonatal Sublingual Traumatic Ulceration—Case Report & Review of the Literature. *Dent. Traumatol.*, 2010, 26:490–495. doi: 10.1111/j.1600-9657.2010.00926.x.
9. Rao RS, Mathad SV. Natal teeth: Case report and review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol.*, 2009 Jan, 13(1):41-6. doi: 10.4103/0973-029X.44574. PMID: 21886998; PMCID: PMC3162856.
10. Sepulveda W., Wong A.E., Tonni G., Grisolia G., Ranzini A.C. Unilateral Renal Agenesis: Prenatal Diagnosis and Postnatal Issues. *Diagnostics*, 2025, 15, 1572. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15131572>.

ՀՏԴ 616.33-089

DOI: 10.54503/0514-7484-2025-65.3-162

ՍԼԵՄ-ի ստանդարտ և մոդիֆիկացված եղանակների ներվիրահատական և հետվիրահատական ընթացքի բնութագրիչների համեմատական վերլուծությունը

Ս.Ս. Շահբազյան^{1,2}

¹Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան
0025, Երևան, Կորյունի փ.,²

²«Շենգավիթ» բժշկական կենտրոն
0006, Երևան, Մանանդյան փող., շենք 9

Բանալի բառեր. ստամոքսի երկայնակի մասնահատում, վիրահատության տևողություն, ռելապարասկոպիա, հիվանդանոցային կացություն

Ներածություն

Հիվանդների մեծ խմբերին երկարաժամկետ հետևելու արդյունքները ցույց են տալիս, որ չնայած տարբեր քաշի կորստի ծրագրերի, ներառյալ դիետոթերապիան, դեղորայքային բուժումը և ֆիզիկական վարժությունները, կիրառմանը, դրանք 10 տարվա ընթացքում ոչ միայն չեն նպաստել մարմնի քաշի նվազմանը, այլև հանգեցրել են դրա աճին [9]: Այս պահին կիրառվող վիրահատական մեթոդները՝ մասնավորապես բարիատրիկ վիրահատական միջամտությունները, միակ բուժական մոտեցումներն են, որոնք ապահովում են մարմնի քաշի նվազում ավելի քան 10 տարվա ընթացքում [3]:

Վերջին 2 տասնամյակներում հրապարակվել են լապարասկոպիկ բարիատրիկ վիրահատություններին վերաբերող մի շարք ուղեցույցներ և կատարման արդյունքներին վերաբերող զեկույցներ [5, 8]:

Համաձայն 2020 թվականի մետաբոլիկ և բարիատրիկ վիրաբուժության ամերիկյան ընկերության (ASMBS- American Society for Metabolic & Bariatric Surgery) զեկույցի՝ ՍԼԵՄ-ը ներկայումս ամենատարածված բարիատրիկ վիրահատությունն է, մինչդեռ շրջանցման վիրահատության հաճախականությունը դեռևս մնում է կայուն թվերի վրա [7]: Վերոնշյալ տվյալները հաստատվում են այլ հետազոտողների ուսումնասիրություններով [4]: Ըստ Ճարպակալման և նյութափոխանակության խանգարումների վիրաբուժության միջազգային ֆեդերացիայի (IFSO- International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders) զեկույցի՝

ՍԼԵՄ-ին բաժին է ընկնում ամբողջ աշխարհում կատարված բոլոր առաջնային բարիատրիկ վիրահատությունների 43,6%-ը [6]:

Միննույն ժամանակ ՍԼԵՄ-ի կիրառման տարեցտարի աճող տարածվածությունը հաշվի առնելով անգամ՝ պետք է նշել, որ վերջինիս կիրառումը միշտ չէ, որ ապահովում է ակնկալվող արդյունքները [4]: Վիրահատության արդյունավետությունը որոշվում է քաշի կորուստը բնութագրող ցուցանիշներով, ինչպես նաև գիրության հետ համակցված հիվանդությունների ընթացքի և հիվանդների կյանքի որակի փոփոխությամբ, ինչը փոխկապակցված է վիրահատության տեսակի, կատարման տեխնիկայի, թմրեցման միջոցների ընտրության, հետվիրահատական վարման հետ: Բացի դրանից, առկա են բարիատրիկ վիրահատությունից հետո հիվանդների կյանքի որակի վրա ազդող և հետվիրահատական կոմորբիդության հանգեցնող որոշակի բարդություններ: Հավելենք, որ քաշի նվազեցման արդյունքների ցանկալի մակարդակին միտված վիրահատական միջամտության արդյունավետ մեթոդները միշտ չէ, որ բարելավում են QOL-ի արդյունքները նաև անբավարար շարժունակության կամ օժանդակ թերապիայի կողմնակի ազդեցությունների հետևանքով: Ֆիզիկական և էմոցիոնալ առողջության կարիքների բավարարմանը միտված հիվանդների անհատական պլանի մշակումը բարիատրիկ վիրաբույժների էական նշանակության խնդիրներից է: Բարդությունների վաղաժամ կանխարգելումը հնարավորություն կտա հիվանդներին բարելավելու իրենց կյանքի որակը և նվազեցնելու հիվանդագին գիրության հետ կապված ռիսկերը:

Վերը շարադրվածն անհրաժեշտ է դարձնում այս խնդրի լուծումների այլ ուղիների որոնումը և անմիջականորեն փոխկապակցված է վիրահատական միջամտության պարամետրերի հետ՝ վերջինիս իրականացման ընթացակարգի, հիվանդանոցային կացության և կրկնակի հոսպիտալացման տևողության ցուցանիշների ներառմամբ [10]:

Այս ուսումնասիրության նպատակն է գնահատել ելակետային ՄԶԻ-ի և վիրահատական եղանակների հնարավոր ազդեցությունը ՍԼԵՄ ընթացակարգի բնութագրիչների վրա:

Նյութը և մեթոդները

Մույն ռետրոսպեկտիվ նկարագրական ուսումնասիրությունն իրականացվել է 2015 թվականի օգոստոսից մինչև 2024 թվականի մարտ ընկած ժամանակահատվածում «Շենգավիթ» բժշկական կենտրոնի 20-ից բարձր տարիքի բարիատրիկ հիվանդների ընտրանքում:

Ուսումնասիրության արձանագրությունը համապատասխանում է 1975 թ. Հելսինկիի հռչակագրի էթիկական ուղեցույցներին, որոնք արտա-

ցոված են մարդկային հետազոտությունների հանձնաժողովի կողմից հաստատման մեջ: Ուսումնասիրության արձանագրությունը հաստատվել է Երևանի պետական բժշկական համալսարանի էթիկայի հանձնաժողովի կողմից:

Ուսումնասիրության մասնակիցները

Հիվանդների ընտրության չափանիշներն էին՝ տարիք >20 և ելակետային ՄՁԻ >40 :

Հետազոտության բացառման չափանիշներն էին՝ ակտիվ *Helicobacter pylori* վարակ, ստամոքսի չսպիացած խոց, ստամոքսի ռեզեկցիա կամ ֆոնդոպիլկացիա անցյալում, թմրամիջոցների կիրառում կամ ակոհոլի չարաշահում և հոգեկան առողջության խանգարումներ, տարիք <20 և ՄՁԻ <40 :

Վիրահատությունները կատարվել են նույն վիրաբուժական խմբի կողմից լապարասկոպիայի եղանակով:

Նշված ժամանակահատվածում «Շենգավիթ» բժշկական կենտրոնի բարիատրիկ վիրաբուժության բաժանմունք ընդունված՝ ներառման չափանիշներին համապատասխան 497 հիվանդ է ընդգրկվել հետազոտության մեջ: Ընտրված մասնակիցների բաժանումը 2 խմբի իրականացվել է համապատասխան ՍԼԵՄ-ի կիրառված եղանակի. առաջին խումբը ($n = 246$) ՍԼԵՄ-ի ստանդարտ եղանակով բուժված հիվանդներն էին, իսկ երկրորդ խումբը ($n = 251$) ներառում էր մոդիֆիկացված ՍԼԵՄ տարած հիվանդներին:

Կլինիկական հետազոտության և վարման մեթոդները

Հիվանդների մարմնի զանգվածի ինդեքսի տվյալներ (ՄՁԻ)

ՄՁԻ-ն հաշվարկվել է համաձայն ստանդարտ բանաձևի [11]:

Նախավիրահատական վարում և վիրահատական միջամտություն:

Հիվանդների նախավիրահատական վարումն իրականացվել է բազմամասնագիտական խմբի կողմից: Նախավիրահատական հետազոտությունը ներառում էր արյան ընդհանուր և բիոքիմիական հետազոտություն, որովայնի ուլտրաձայնային հետազոտություն, աղեստամոքսային ուղու վերին հատվածի կոնտրաստային ռենտգենոգրաֆիա, էզոֆագագաստրոդուոդենոսկոպիա, կրծքավանդակի ռենտգենյան հետազոտություն, սննդաբանի, էնդոկրինոլոգի, սրտաբանի և հոգեբույժի խորհրդատվություն՝ վիրահատության հնարավոր հակացուցումները բացահայտելու նպատակով: Բոլոր մասնակիցների մոտ հաշվի են առնվել հիվանդության պատմությունը՝ քաշին և դիետային վերաբերող մանրամասներով, վիրահատության մոտիվացիան և վիրահատության արդյունքի հետ կապված ակնկալիքները:

Բոլոր վիրահատությունները կատարվել են լապարասկոպիկ եղանակով նույն վիրաբուժական խմբի կողմից՝ օգտագործելով չորս պորտ:

Ստամոքսի երկայնակի լապարասկոպիկ մասնահատում ստանդարտ ընթացակարգով:

Ընդհանուր անզգայացման պայմաններում ձախ թուլակողում ստեղծվում է կարբոքսիպերիտոնեում մինչև 15–16 մմ.սս., տեղադրվում են տրոակարները և օպտիկական սարքերը: Կատարվում է նախնական որովայնադիտում, որից հետո մոբիլիզացվում է ստամոքսի մեծ կորությունը՝ պիլորիկ հատվածից 2,5սմ պրոքսիմալ մինչև կարդիալ հատվածը: Տեղադրվում է օրոգաստրալ տրամաչափիչ զոնդը՝ 32–34 Fr: Կատարվում է ստամոքսի երկայնակի մասնահատում գծային կարող-կտրող Eshelon 60mm սարքի կիրառմամբ (օգտագործվում է 4–6 հաստ քարթրիջ): Գնահատվում է հեմոստազը: Տեղադրվում է նազոգաստրալ զոնդ: Մեկ դրենաժ դրվում է ստամոքսի ծայրատի երկարությամբ: Ստամոքսի հեռացվող հատվածը դուրս է բերվում աջ կողմնային կտրվածքից, վերքը կարվում է շերտ առ շերտ հանգույցակարով՝ ներծծվող թելով: Ստամոքսի մնացորդային ծավալը 150 մլ է: Կատարվում է դեսուֆլյացիա, հեռացվում են տրոակարները և գործիքները: Վերքերը խուլ կարվում են:

Ստամոքսի երկայնակի լապարասկոպիկ մասնահատում մոդիֆիկացված ընթացակարգով:

Վիրահատությունը կատարվում է ըստ ստանդարտ ընթացակարգի՝ մեր մոդիֆիկացիայով [2]: Ընդհանուր անզգայացման պայմաններում ձախ թուլակողում ստեղծվում է կարբոքսիպերիտոնեում մինչև 15–16 մմ.սս., տեղադրվում են տրոակարները և օպտիկական սարքերը: Կատարվում է նախնական որովայնադիտում, որից հետո մոբիլիզացվում է ստամոքսի մեծ կորությունը՝ պիլորիկ հատվածից 2,5սմ պրոքսիմալ մինչև կարդիալ հատվածը: Տեղադրվում է օրոգաստրալ տրամաչափիչ զոնդը՝ 28Fr: Ստամոքսի հյուսվածքի կարումն իրականացվում է կարող-կտրող Eshelon 60mm սարքի կիրառմամբ (օգտագործվում է 4–6 հաստ քարթրիջ): անտրալ հատվածը մշտապես կարվում է 2,0–4,1մմ բարձրություն ունեցող ստեպլերներով (առաջին երկու հատը), իսկ մնացած հատվածը՝ 1,5–3,5 մմ բարձրություն ունեցող ստեպլերներով, որոնց քանակը որոշվում է ըստ ծայրատի երկարության: Գնահատվում և կարգավորվում է հեմոստազը: Մեկ դրենաժ դրվում է ստամոքսի ծայրատի երկարությամբ: Ստամոքսի հեռացվող հատվածը դուրս է բերվում աջ կողմնային կտրվածքից, և վերքը կարվում է շերտ առ շերտ հանգույցակարով՝ ներծծվող թելով: Ստամոքսի մնացորդային ծավալը 110–120 մլ է: Կատարվում է դեսուֆլյացիա, հեռացվում են տրոակարները և գործիքները: Վերքերը խուլ կարվում են [1]:

Վիճակագրական վերլուծություն

Խմբերի միջև ցուցանիշների նշանակալի տարբերություն հայտնաբերելու նպատակով տվյալների վիճակագրական մշակումն իրականացվել է SPSS 23 վիճակագրական ծրագրային փաթեթի միջոցով (Statistical Package for Social Science 23): Փոփոխականները նկարագրվել են հանդիպման հաճախականությամբ և տոկոսային մեծությամբ: Միջամտության ընթացքում կլինիկական խմբերի համապատասխան ենթախմբերի արդյունքների համեմատական վերլուծության համար հաշվարկվել են հնարավորությունների հարաբերակցությունը (OR – odds ratio) ազդեցության և արդյունքի միջև կապի չափանիշները CI95%-ով: Բացարձակ թվերի համեմատության նպատակով կիրառվել է Ստյուդենտի թեստը: Համեմատված ընտրանքների շեղումների տարբերությունների վիճակագրական նշանակությունը ,05 էր:

Արդյունքները և քննարկումը

Հետազոտված հիվանդների կլինիկական խմբերում և ենթախմբերում ՍԼԵՄ ընթացակարգի թվային բնութագրիչները ներկայացված են աղյուսակ 1-ում:

1-ին խումբ:

1-ին խմբի Ա և Բ ենթախմբերի հիվանդների մոտ վիրահատության տևողությունը գերազանցել է 90 րոպեն համապատասխանաբար՝ 48 (34,8%) և 50 (46,3%) դեպքերում: Ընդ որում՝ Ա ենթախմբում ներվիրահատական բարդություններ չեն գրանցվել, մինչդեռ՝ Բ ենթախմբում վերջինս գրանցվել է 9 (8,3%) դեպքերում: Այլ վիրահատության փոխակերպում/կոնվերսիա արձանագրվել 1 Բ ենթախմբի 1 հիվանդի մոտ:

Նախորդ ցուցանիշի նմանությամբ ռելապարասկոպիա չի իրականացվել Ա ենթախմբի հիվանդների մոտ, սակայն կրկնակի վիրահատության ենթարկվել է Բ ենթախմբի 3 հիվանդ: Վիրահատության ընթացքում կիրառված հեղուկի ծավալը կազմել է 3230 ± 90 մլ և 3505 ± 480 մլ՝ համապատասխանաբար Ա և Բ ենթախմբերի հիվանդների համար:

Վիրահատված հիվանդի կրկնակի հոսպիտալացում գրանցվել է 4 (2,9%) և 4 (3,7%) դեպքերում առաջին կլինիկական խմբի՝ համապատասխանաբար Ա և Բ ենթախմբի հիվանդների մոտ: Հիվանդանոցային կացության տևողությունն առաջին խմբի Ա ենթախմբում կազմել է $2,7 \pm 0,2$ օր, իսկ Բ ենթախմբում՝ $3,0 \pm 0,5$ օր:

2-րդ խումբ:

Երկրորդ խմբի հիվանդների մոտ վիրահատության տևողությունը 90 րոպեն գերազանցել է 27 (17,6%) և 34 (34,7%) դեպքերում՝ համապատասխանաբար IIԱ և IIԲ ենթախմբերի համար: Ընդ որում IIԱ ենթախմ-

բում ներվիրահատական բարդություններ չեն գրանցվել, մինչդեռ 2-րդ խմբի Բ ենթախմբում գրանցվել է 1% դեպքերում: Այլ վիրահատության փոխակերպում (կոնվերսիա) և վիրահատված հիվանդի կրկնակի միջատության դեպքեր երկրորդ ենթախմբի պացիենտների մոտ չեն արձանագրվել: Վիրահատության ընթացքում կիրառված հեղուկի ծավալը կազմել է 3250 ± 370 մլ և 3490 ± 450 մլ՝ համապատասխանաբար Ա և Բ ենթախմբերի հիվանդների համար:

Հիվանդանոցային կացության տևողությունը երկրորդ խմբի Ա ենթախմբում կազմել է $2,5 \pm 0,3$ օր, իսկ Բ ենթախմբում՝ $2,8 \pm 0,2$ օր:

Համապատասխան ենթախմբերի կլինիկական բնութագրերի միջխմբային համեմատությունը ներկայացված է աղյուսակ 2-ում: Վիրահատության տևողության 90 րոպեն գերազանցող ցուցանիշի հանդիպման հաճախականությունը կլինիկական խմբերում բնութագրվել է հավաստի տարբերությամբ ($OR=0,402$, 95% CI $[0,233 - 0,692]$ $p=0,001$ և $OR=0,620$, 95% CI $[-0,351 - 1,081]$, $p=0,042$) համապատասխանաբար՝ Ա և Բ ենթախմբերի համար:

Աղյուսակ 1

ՄԼԵՄ ընթացակարգի թվային բնութագրիչները կլինիկական խմբերում

Ցուցանիշներ	I խումբ n=246 Ստանդարտ եղանակ		II խումբ n=251 Մոդիֆիկացված եղանակ	
	ՄՁԻ < 50 n=138	ՄՁԻ >50 n=108	ՄՁԻ < 50 n=153	ՄՁԻ>50 n=98
Վիրահատության տևողությունը (90 րոպեից ավել), n	48 (34,8%)	50 (46,3%)	27 (17,6%)	34 (34,7%)
Ներվիրահատական բարդություններ, %	-	9(8,3%)	-	1 (1,0 %)
Այլ վիրահատության փոխակերպում /կոնվերսիա	-	1 (0,9%)	-	-
Ռելապարասկոպիա, %	-	3 (2,7%)	-	-
Կրկնակի հոսպիտալացում, %	4 (2,9%)	4 (3,7%)	-	1 (1,02%)
Վիրահատության ընթացքում կիրառված հեղուկի ծավալ, մլ	3230 ± 390	3505 ± 480	3250 ± 370	3490 ± 450
Ներհիվանդանոցային կացության տևողություն, օր	$2,7 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,5$	$2,5 \pm 0,3$	$2,8 \pm 0,2$

Ի տարբերություն Ա ենթախմբերի հիվանդների՝ ներվիրահատական բարդությունների զգալի միջխմբային տարբերություն գրանցվել է Բ ենթախմբերի հիվանդների շրջանում ($OR=0,113$ 95% CI $[0,014 - 0,912]$ $p=,041$ համապատասխանաբար):

Աղյուսակ 2

ՍԼԵՄ ընթացակարգի քանակական բնութագրիչների միջխմբային համեմատությունը (վիճակագրական տվյալներ)

Ցուցանիշներ	Վիճակագրական ցուցանիշներ					
	1ա vs 2ա n=138 n=153			1բ vs 2բ n=108 n=98		
	OR	CI	P	OR	CI	P
Վիրահատության տևողությունը (90 րոպեից ավել)	0,402	[0,233 – 0,692]	0,001	0,620	[0,351 – 1,081]	,092
Ներվիրահատական բարդություններ, %	n/a	n/a	n/a	0,113	[0,014 – 0,912]	0,041
Այլ վիրահատության փոխակերպում (կոնվերսիա)	n/a	n/a	n/a	0,36	[0,015 – 9,035]	,537
Ռեկապարասկոպիա	n/a	n/a	n/a	0,15	[0,008 – 3,000]	,216
Կրկնակի հոսպիտալացում	0,11	[0,006 – 2,095]	,143	0,27	[0,029 – 2,440]	,243
Ցուցանիշներ	Վիճակագրական ցուցանիշներ					
	T	CI	P	T	CI	P
Վիրահատության ընթացքում կիրառված հեղուկի ծավալ, մլ	0,45	[-67,715 – 107,715]	,654	0,23	[-143,175 – 113,175]	,818
Հիվանդանոցային կացության տևողություն, օր	6,16	[-0,259 – -0,140]	< ,0001	3,70	[-0,307 – -0,093]	,0003

Հիվանդանոցում գտնվելու տևողությունը բնութագրվել է վիճակագրորեն նշանակալի տարբերությամբ առաջին և երկրորդ կլինիկական խմբերի երկու ենթախմբերում: Երկրորդ խմբի համապատասխան ենթախմբերի հիվանդներն առաջին խմբի հիվանդների համեմատությամբ ավելի կարճ են գտնվել հիվանդանոցում (OR=6,16, 95% CI [-0,259 – -0,140] $p < ,0001$ և OR=3,70, 95% CI [-0,307 – -0,093], $p = ,0003$ ՝ համապատասխանաբար Ա և Բ ենթախմբերի հիվանդների համար:

Փոխակերպում այլ վիրահատության/կոնվերսիա կատարվել է միայն առաջին խմբի Բ ենթախմբի ընդամենը 1 պացիենտի մոտ, և այդ ցուցանիշը չի բնութագրվել միջխմբային հավաստի (OR=0,36, 95% CI [0,015 – 9,035, p=,537): Այլ վիրահատության փոխակերպում մեր կլինիկական ընտրանքում չի իրականացվել երկրորդ կլինիկական խմբում, որը փաստում է այն մասին, որ մոդիֆիկացված ընթացակարգով ՍԼԵՄ տարած 40 կգ/մ²-ից բարձր ՄՁԻ-ով հիվանդների մոտ ի սկզբանե ընտրված վիրահատական միջամտության եղանակը 100 %-ով տեխնիկապես արդարացված է:

Նմանատիպ օրինաչափությունն նկատվել է նաև ռելապարասկոպիայի արդյունքներում: Առաջին կլինիկական խմբի Բ ենթախմբի հիվանդների 3 (2,7%) դեպքերում եղել է ռելապարասկոպիայի անհրաժեշտություն, ի հակադրություն ՍԼԵՄ մոդիֆիկացված ընթացակարգով վիրահատված և 40–50 կգ/մ² ՄՁԻ-ով ստանդարտ ՍԼԵՄ տարած հիվանդներին: Կլինիկական խմբերում այս ցուցանիշի համեմատությունը վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չի գրանցել ինչպես 40–50 կգ/մ² ՄՁԻ-ով (p=0,959, OR= 0,902, 95% CI [0,018 – 45,782]), այնպես էլ 50 կգ/մ²-ից բարձր ՄՁԻ ունեցող հիվանդների համար (OR =0,15, 0,95% CI=[0,008 – 3,000], p=,216):

Հարկ է նշել, որ ներվիրահատական բարդությունների, վիրահատական միջամտության այլ տեսակի փոխակերպման և կրկնակի միջամտությունների իրականացման ցուցանիշների միջխմբային տարբերությունների ոչ հավաստի բնույթը կապված է երկու կլինիկական խմբերի Ա ենթախմբերում վերոնշյալ գործոնների բացակայության հետ:

Անդրադառնալով կրկնակի հոսպիտալացման անհրաժեշտությանը՝ կարելի է նաև եզրակացնել, որ այն աննշան է երկու կլինիկական խմբերում էլ: Միջխմբային համեմատությունը չի բացահայտում նաև վիճակագրորեն նշանակալի տարբերություններ համապատասխան ենթախմբերի կրկնակի հոսպիտալացման հաճախականության ցուցանիշների միջև (OR=0,11, 95% CI [-0,006 – 2,095] p=,143, և OR=0,27, 95% CI [0,029 – 2,440], p=,243՝ համապատասխանաբար Ա և Բ ենթախմբերի հիվանդների համար):

Առաջին և երկրորդ կլինիկական խմբերի համապատասխան ենթախմբերում վիրահատության ընթացքում հիվանդներին տրվող հեղուկի քանակի տարբերությունը նույնպես վիճակագրորեն աննշան էր (OR=0,45, 95% CI [-67,715 – 107,715] p=,654, և OR=0,23, 95%CI [-143,175 – 113,175], p=,818՝ համապատասխանաբար Ա և Բ ենթախմբերի հիվանդների համար:

Այսպիսով, ստացված տվյալների վերլուծության արդյունքում հաստատվեց առաջին և երկրորդ կլինիկական խմբերի համապատասխան

ենթախմբերում որոշ ցուցանիշների տարբերությունների հավաստիությունը: Մասնավորապես մոդիֆիկացված եղանակի՝ ստանդարտ ընթացակարգի համեմատությամբ 90 րոպեն գերազանցող վիրահատությունների ավելի բարձր հաճախականությունը, Բ ենթախմբի հիվանդների մոտ ներվիրահատական բարդությունների ավելի բարձր հաճախականությունը (երկու կլինիկական խմբերի Ա ենթախմբում դրանց բացակայության պարագայում) և համեմատաբար ավելի երկար հիվանդանոցային կացությունը: Այնուամենայնիվ, կրկնակի հոսպիտալացման, ռելապարասկոպիկ վիրահատության, այլ տեսակի վիրահատական միջատության փոխակերպման կամ վիրահատության ընթացքում ընդունված հեղուկի քանակին վերաբերող ցուցանիշների համեմատությամբ էական տարբերություններ չեն գրանցվել:

Հնդունված է 03.03.25

Сравнительный анализ интраоперационных и послеоперационных количественных характеристик стандартной и модифицированной продольной резекции желудка

С.С. Шахбазян

Целью данного исследования является оценка потенциального влияния исходного ИМТ и техники хирургического вмешательства на характеристики процедуры ПРЖ.

В исследование были включены 497 пациентов, поступивших в отделение бариатрической хирургии Медицинского центра «Шенгавит» и соответствующих критериям включения. Разделение отобранных участников на 2 группы проводилось в соответствии с используемым методом ПРЖ. Первую группу ($n = 246$) составили пациенты, получавшие стандартную ПРЖ, а вторую группу ($n = 251$) составили пациенты, которым проводилась модифицированная ПРЖ.

Проведенный анализ полученных данных позволил выявить наличие достоверных различий некоторых показателей в соответствующих подгруппах первой и второй клинических групп: более высокую частоту операции, длящейся дольше 90 минут при стандартном протоколе операции по сравнению с модифицированным, более высокую частоту интраоперационных осложнений у пациентов подгруппы Б (при их отсутствии в подгруппе А обеих клинических групп), а также сравнительно более высокие сроки пребывания в стационаре. При этом достоверных различий в показателях повторной госпитализации, релапароскопии, конверсии в другой вид оперативного вмешательства и количества жидкости, введенной за время операции, выявлено не было.

Comparative Analysis of Intrasurgical and Postsurgical Quantitative Characteristics of Standard and Modified Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Procedures

S.S. Shahbazyan

The aim of this study was to assess the possible influence of baseline BMI and surgical techniques on the characteristics of the LSG procedure.

A study, which was carried out at the Bariatric Surgery Department of Shengavit Medical Center, included 497 patients meeting the specified criteria for the study. The selected participants were divided into 2 groups according to the LSG method used. The first group (n = 246) included patients treated with standard LSG procedure, and the second group (n = 251) included patients who underwent modified LSG.

The analysis of the obtained data revealed the presence of reliable differences in some indicators in the corresponding subgroups of the first and second clinical groups. In particular, a higher frequency of operations lasting more than 90 minutes with a standard protocol of surgery compared to a modified one, a higher frequency of intraoperative complications in patients of subgroup B (in their absence in subgroup A of both clinical groups), as well as comparatively longer periods of hospital stay. At the same time, reliable differences in the indicators of rehospitalization, relaparoscopy, conversion to another type of surgical intervention and the amount of fluid administered during the operation were not revealed.

Գրականություն

1. Մտավոր սեփականության գրասենյակի պաշտոնական տեղեկագիր, 2024, № 05/1, <https://aipo.am/public/uploads/files/file-aptjrl1Fn1.pdf>, էջ 5:
2. Շահբազյան Ս.Ս., Բաղդադյան Ժ.Է. Կոմորբիդության ցուցանիշների վրա ստամոքսի երկայնակի մասնահատման ազդեցության համեմատական վերլուծությունը 3-րդ աստիճանի ճարպակալմամբ հիվանդների տարբեր խմբերում, Հայաստանի բժշկագիտություն, ՀՀ ԳԱԱ, 2024, LXIV, № 2, էջ 114–129:
3. Серкова М.Ю., Бакулин И.Г. Гастроинтестинальные осложнения в позднем послеоперационном периоде после продольной резекции желудка. ЭиКГ, 2019, 10 (170). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gastrointestinalnye-oslozhneniya-v-pozdnem-posleoperatsionnom-periodе-posle-prodolnoy-rezeksii-zheludka> (дата обращения: 25.04.2025).
4. Berger E.R., Huffman K.M., Fraker T. et al. Prevalence and Risk Factors for Bariatric Surgery Readmissions: Findings From 130,007 Admissions in the Metabolic and Bariatric Surgery Accreditation and Quality Improvement Program. Ann Surg., 2018, № 267(1), pp. 122–131. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002079>.
5. Bhandari, 2019 Di Lorenzo N. et al. 2020, 7th IFSO Global Registry Report, 2023. <https://asmbs.org/app/uploads/2021/07/Metabolic-Bariatric-Surgery-Fact-Sheet-2021.pdf>.
6. Brown A.W., Kow L., Shikora S., Welbourn R. et al. The IFSO Global Registry Sixth IFSO Global Registry Report IFSO & Dendrite Clinical Systems, 2021.
7. Clapp B., Ponce J., DeMaria E. et al. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery 2020 estimate of metabolic and bariatric procedures performed in the United States. Surg Obes Relat Dis., 2022, № 18(9), pp. 1134–1140. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2022.06.284>.

8. *Mocian F., Coroş M.* Laparoscopic sleeve gastrectomy as a primary bariatric procedure: postoperative outcomes. *Med Pharm Rep.*, 2021 Apr, 94(2):208-213. doi:10.15386/mpr-1762. Epub 2021 Apr 29. PMID: 34013192; PMCID: PMC8118220.
9. *Varela JE, Nguyen NT.* "Laparoscopic sleeve gastrectomy leads the U.S. utilization of bariatric surgery at academic medical centers," *Surgery for Obesity and Related Diseases*, vol. 11, no. 5, 2015, pp. 987–990.
10. Bariatric-Surgery-Numbers <https://asmbs.org/resources/estimate-of-bariatric-surgery-numbers>, 2021.
11. https://www.nhlbi.nih.gov/health/educational/lose_wt/bmitools.html.

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Ակնարկներ

<i>Թոգրամաջյան Ա.Ա., Զիլավյան Գ.Ա.</i>	
Էնդոմետրիումի հիպերպլաստիկ պրոցեսներով հիվանդների կառավարման ժամանակակից մոտեցումներ	3
<i>Հարությունյան Ա.Գ., Ավագյան Մ.Է., Շահնազարյան Ա.Ա.</i>	
SARS-CoV-2-ը հղիության ընթացքում. բարդությունների ռիսկեր, պլացենտայի ախտաբանություն և պատվաստանյութի արդյունավետություն	15
<i>Ուզունյան Տ.Պ.</i>	
Վաղ և ուշ սկզբով նեոնատալ բակտերիալ վարակների պատճառագիտությունը և համաճարակաբանական օրինաչափությունները	21
<i>Խաչիկյան Խ.Ս., Հովհաննիսյան Հ.Ա., Հակոբյան Ա.Հ., Գևորգյան Մ.Կ., Թովհյան Ա.Պ.</i>	
Երեքնուկանման կառույցները՝ որպես դերմատոսկոպիական յուրօրինակ ախտանիշ	37
<i>Եղոյան Լ.Ս., Սարգսյան Ա.Ա., Վարդանյան Լ.Ա., Գինոյան Բ.Վ.</i>	
Հակաֆոսֆոլիպիդային համախտանիշի նորարարությունները. կլինիկական մարտահրավերները և գիտական առաջընթացը	45
<i>Ադամյան Ն.Յու.</i>	
Օրգանիզմի կենսագործունեության առանձնահատկությունները թթվածնաքաղցի պայմաններում	54
<i>Մոսիկյան Կ.Ա.</i>	
Միջնադարյան պատկերացումները դեպրեսիայի առաջացման մեխանիզմների, բուժման և խնամքի մասին	60

Փորձառարական և կանխարգելիչ բժշկություն

<i>Հովհաննիսյան Ա.Ա., Պողոսյան Մ.Վ., Դանիելյան Մ.Հ., Մինասյան Ա.Լ., Ստեփանյան Հ.Յու., Սարգսյան Ջ.Ս.</i>	
Ալցհեյմերի հիվանդության մոդելով պայմանավորված ուղեղի էնտորինալ կեղևի նեյրոնների ֆունկցիոնալ ակտիվության վրա մելանինի ազդեցության ուսումնասիրություն	74
<i>Ստեփանյան Գ.Վ.</i>	
Կալցիում կարգավորիչ համակարգի դերը Պարկինսոնի հիվանդության պաթոգենեզում	85
<i>Կարապետյան Ա.Գ., Գասպարյան Հ.Վ., Դալլաքյան Ա.Ս., Պետրոսյան Ժ.Հ., Ֆանարջյան Ս.Ա., Գրիգորյան Գ.Ս., Գրիգորյան Վ.Ս.</i>	
Արյան և բջջագենետիկական որոշ ցուցանիշների վիճակագրական գնահատումը փորձառարական այրվածքի և ճառագայթահարման դեպքում TVA- TVS- TVV- միացությունների կիրառմամբ	94

Կլինիկական բժշկություն

Հարությունյան Բ.Գ., Շուքրության Ա.Կ., Անանյան Գ.Գ., Թադևոսյան Գ.Բ., Միրաքյան Գ.Ա., Մինասյան Ա.Լ., Խոսրովյան Ս.Պ., Հակոբյան Լ.Գ. Քթի միջնապատի դեֆորմացիայի տարածվածությունը երեխաների և դեռահասների մոտ Հայաստանում. էթնիկ և էկոլոգիական նախադրյալները	103
Ջիլավյան Գ.Ա., Թոգրամսջյան Ա.Ա., Ներսիսյան Ա.Ա. Էնդոմետրիումի հիպերպլաստիկ պրոցեսների կլինիկական ընթացքի առանձնահատկությունները տարիքային տարբեր խմբերում	110
Սոցկիյ Պ.Օ., Մարգարյան Թ.Ֆ., Սոցկայա Օ.Լ., Սաֆարյան Մ.Դ. Ընտանեկան միջերկրածովյան տենդի կլինիկական ընթացքի առանձնահատկությունները վերարտադրողական տարիքի հայ կանանց մոտ՝ MEFV գենի էկզոն 10-ի դասական մուտացիաներով	120
Սոցկիյ Պ.Օ. Կլինիկական ընթացքի, դիագնոստիկայի և ՄԵՏՎ գենի միակ մուտացիա ունեցող վերարտադրողական տարիքի հայ կանանց մոտ Միջերկրածովյան գենետիկ տենդի կառավարման առանձնահատկությունները	131
Գրիգորյան Մ.Խ., Հովսեփյան Ա.Ս., Մնացականյան Հ.Ս., Թադևոսյան Ա.Գ., Բախշինյան Է.Ռ. Թարգեթ թերապիայի արդյունավետությունը արգանդի պարանոցի քաղցկեղի 3-րդ, 4-րդ փուլերի բուժման ընթացքում	143
Մալխասյան Ա.Ռ., Ղարդյան Գ.Կ., Աբրահամյան Լ.Ռ., Հարությունյան Ն.Վ., Աբրահամյան Ռ.Ա. Նատալ ատամների և երիկամի ագենեզիայի զուգակցման եզակի կլինիկական դեպք	154
Շահբազյան Ս.Ս. ՍԼԵՄ-ի ստանդարտ և մոդիֆիկացված եղանակների ներվիրահատական և հետվիրահատական ընթացքի բնութագրիչների համեմատական վերլուծությունը	162

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

Тограмаджян А.А., Джилавян Г.А. Современные подходы к ведению больных гиперпластическими процессами эндометрия	3
Арутюнян А.Г., Авагян М.Э., Шахназарян А.А. SARS-CoV-2 при беременности: риски осложнений, плацентарная патология и эффективность вакцинопрофилактики	15

Угуджян Т.П.

Этиология и эпидемиологические закономерности неонатальных бактериальных инфекций с ранним и поздним началом 21

Хачикян Х.М., Оганисян О.А., Акопян А.А., Геворкян М.К., Топчян А.П.

Клеверообразные структуры как уникальный дерматоскопический симптом 37

Едоян Л.С., Саргсян А.А., Варданын Л.А., Гиносян К.В.

Инновации антифосфолипидного синдрома: клинические вызовы и научный прогресс 45

Адамян Н.Ю.

Особенности жизнедеятельности организма в условиях гипоксии 54

Мосикян К.А.

Средневековые представления о депрессии: механизмы происхождения, лечение и уход 60

Экспериментальная и профилактическая медицина

Оганесян А.С., Погосян М.В., Даниелян М.А., Минасян А.Л., Степанян А.Ю., Саркисян Дж.С.

Изучение воздействия меланина на функциональную активность нейронов энторинальной коры мозга на модели болезни Альцгеймера 74

Степанян Г.В.

Роль кальций-регулирующей системы в патогенезе болезни Паркинсона ... 85

Карапетян А.Г., Гаспарян Г.В., Даллакян А.М., Петросян Ж.Г., Фанарджян С.А., Григорян Г.С., Григорян В.С.

Статистическая оценка состояния некоторых показателей крови и цитогенетических показателей при экспериментальном ожоге и облучении с применением соединений TVA, TVS и TVV 94

Клиническая медицина

Арутюнян К.Г., Шукурян А.К., Ананян Г.Г., Тадевосян Г.И., Миракян Г.А., Минасян А.Л., Хосровян С.П., Акопян Л.Г.

Распространенность деформации носовой перегородки у детей и подростков Армении: этнические и экологические предпосылки 103

Джилавын Г.А., Тограмаджян А.А., Нерсоян А.А.

Особенности клинического течения гиперпластических процессов эндометрия в разных возрастных группах 110

Соцкий П.О., Саркисян Т.Ф., Соцкая О.Л., Сафарян М.Д.

Особенности клинического течения семейной средиземноморской лихорадки у армянских женщин репродуктивного возраста с классическими мутациями экзона 10 гена *MEFV* 120

Соцкий П.О.

Особенности клинического течения, диагностики и менеджмента семейной средиземноморской лихорадки у армянских женщин репродуктивного возраста с одной мутацией гена *MEFV* 131

<i>Григорян М.Х., Овсепян А.С., Мнацаканян А.С., Тадевосян А.Г., Бахшиян Э.Р.</i> Эффективность таргетной терапии в лечении рака шейки матки III и IV стадий	143
<i>Малхасян А.Р., Гардян Г.К., Абрамян Л.Р., Арутюнян Н.В., Абрамян Р.А.</i> Уникальный клинический случай сочетания натальных зубов и агенезии почки	154
<i>Шахбазян С.С.</i> Сравнительный анализ интраоперационных и послеоперационных количественных характеристик стандартной и модифицированной продольной резекции желудка	162

CONTENTS

Reviews

<i>Togramadzhyan A.A., Jilavyan G.A.</i> Modern Approaches to the Management of Patients with Endometrial Hyperplastic Processes	3
<i>Harutyunyan A.G., Avagyan M.E., Shahnazaryan A.A.</i> SARS-CoV-2 in Pregnancy: Risks of Complications, Placental Pathology, and Efficacy of Vaccination	15
<i>Ugujyan T.P.</i> Etiology and Epidemiological Patterns of early and Late-Onset Neonatal Bacterial Infections	21
<i>Khachikyan Kh.M., Hovhannisyan H.A., Hakobyan A.H., Gevorgyan M.K., Topchyan A.P.</i> Cloverleaf Structures as a Unique Dermatoscopic Symptom	37
<i>Yedoyan L.S., Sargsyan A.A., Vardanyan L.A., Ginosyan K.V.</i> The Innovations in Antiphospholipid Syndrome: Clinical Challenges and Scientific Progress	45
<i>Adamyany N.Yu.</i> Features of the Vital Functions of the Body in Conditions of Hypoxia.....	54
<i>Mosikyan K.A.</i> Medieval Conceptions of the Mechanisms, Treatment and Care of Depression	60

Experimental and Preventive Medicine

<i>Hovhannisyan A.S., Poghosyan M.V., Danielyan M.H., Minasyan A.L., Stepanyan H.Y., Sarkissian J.S.</i> Study of the Effect of Melanin on the Functional Activity of Neurons of the Entorhinal Cortex of the Brain on the Model of Alzheimer's Disease	74
<i>Stepanyan G.V.</i> Role of the Calcium Regulatory System in the Pathogenesis of Parkinson's Disease ..	85

Karapetyan A.G., Gasparyan H.V., Dallakyan A.M., Petrosyan J.H., Fanarjyan S.A., Grigoryan G.S., Grigoryan V.S.

Statistical Assessment of Some Blood Indicators and Cytogenetic Indicators in Experimental Burn and Irradiation With TVA, TVS and TVV Compounds 94

Clinical Medicine

Harutyunyan K.G., Shukuryan A.K., Ananyan G.G., Tadevosyan G.I., Mirakyan G.A., Minasyan A.L., Khosrovyan S.P., Hakobyan L.G.

Prevalence of Nasal Septum Deformity in Children and Adolescents in Armenia: Ethnic and Environmental Prerequisites 103

Jilavyan G.A., Togramadzhyan A.A., Nersoyan A.A.

Features of the Clinical Course of Endometrial Hyperplastic Processes in Different Age Groups 110

Sotskiy P.O., Sarkisyan T.F., Sotskaya O.L., Safaryan M.D.

Features of the Clinical Course of the Familial Mediterranean Fever in Armenian Women of Reproductive Age with Classic Mutations in Exon 10 of the *MEFV* Gene 120

Sotskiy P.O.

Features of the Clinical Course, Diagnosis, and Management of the Familial Mediterranean Fever in Armenian Women of Reproductive Age with a Single Mutation in the *MEFV* Gene 131

Grigoryan M.Kh., Hovsepyan A.S., Mnatsakanyan H.S., Tadevosyan A.G., Bakhshinyan E.R.

Efficacy of Targeted Therapy in the Treatment of Stage III and IV Cervical Cancer 143

Malkhasyan A.R., Ghardyan G.K., Abrahamyan L.R., Harutyunyan N.V., Abrahamyan R.A.

A Unique Clinical Case of Combination of Natal Teeth and Renal Agenesis 154

Shahbazyan S.S.

Comparative Analysis of Intrasurgical and Postsurgical Quantitative Characteristics of Standard and Modified Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Procedures 162

Հանդեսի ուղղվածությունը (պրոֆիլը)

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

Հոդվածների ձևավորումը

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

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

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

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

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

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

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

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

Профиль журнала

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

Оформление статей

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

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

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

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

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

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

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

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

Profile of the journal

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

Design of the articles

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редактирование и корректирование
И.Г. Апкарян, Ш.С. Геворгян
Компьютерная верстка Н.С. Адамян

Изд. заказ N 1394
Сдано в производство 22.09.2025 г.
Формат 70x100¹/₁₆. 11.25 печ. лист
Тираж 150
Цена договорная

0019, Ереван, пр. Маршала Баграмяна, 24/4. Тел.: 560831,
E-mail: ninettadamyam@gmail.com, www.flib.sci.am, https://medical.sci.am/:
Типография НАН РА