

ISSN 0514 - 7484

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

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ
МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА АРМЕНИИ
MEDICAL SCIENCE OF ARMENIA

ԵՐԵՎԱՆ, ԵՐԵՎԱՆ, YEREVAN

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

Հայաստանի բժշկագիտություն
Медицинская наука Армении
Medical Science of Armenia

т. LXIII, № 4



ՀՀ ԳԱԱ «ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ» ՀՐԱՏԱՐԱԿԶՈՒԹՅՈՒՆ
ЕРЕВАН•ԵՐԵՎԱՆ•YEREVAN
2023

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

Периодичность издания 4 номера в год

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

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

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

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

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

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

Editor-in-Chief А.К.Shukuryan
Assistant Editor G. N. Tamamyan
Secretary-in-Chief I.G.Apkaryan

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

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

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

Առավել հաճախ կիրառվող բարիատրիկ վիրաբուժական միջամտությունների ժամանակակից միջազգային փորձը

Ս.Ս. Շահբազյան^{1,2}, Զ.Ա. Տեր-Ավետիսյան¹

¹Երևանի Մ.Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան
0025, Երևան, Կոռյունի փ., 2

²«Շենգավիթ» բժշկական կենտրոն
0006, Երևան, Մանանդյան փ., 9

Բանալի բառեր. բարիատրիկ միջամտություն, ստամոքսի երկայնակի մասնահատում, ստամոքսի շրջանցող բերանակցում, ավելորդ քաշի նվազում, համակցված հիվանդություններ

Նախաբան

Մարդկանց նստակյաց ապրելակերպով և օգտագործվող սննդի բարձր կալորիականությամբ պայմանավորված ժամանակակից կենսագործունեության միջավայրը հաճախ բնութագրվում է որպես «գիրածին» կամ գիրացմանը նպաստող: Այս գործոնների համադրումը, որպես կանոն, հանգեցնում է օրգանիզմից ստացված էներգիայի թեր-ծախսի, ինչն էլ իր հերթին նպաստում է գիրացմանը [17]:

Ճարպակալումը մարդկության համար գլոբալ բժշկասոցիալական խնդիր է, որը բարձրացնում է բժշկական օգնության ծախսերը և վատթարացնում հիվանդների կյանքի որակը: Հավելյալ քաշը և գիրությունը դասվում են հաշմանդամության և մահվան հանգեցնող ռիսկի գործոնների շարքում:

Ավելորդ քաշը և գիրությունը կազմում են շաքարային դիաբետի 44%-ը, սրտի իշեմիկ հիվանդության 23%-ը, քաղցկեղի 7-41%-ը, ինչպես նաև փոխկապակցված են զարկերակային գերճնշման, սիրտանոթային հիվանդությունների, քնի ապնոէի հետ, ինչպես նաև լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպային հիվանդության 80-90%-ը հանդիպում է հիմնականում գեր մարդկանց մոտ, ստեատոզի բարձր աստիճանը լյարդի ճարպային կուտակման արտացոլումն է: Այս ամենն իր հերթին բերում է կյանքի տևողության կրճատման [15]: Ավելորդ քաշը և գիրությունը մահվան ռիսկի գործոնների հնգյակում են: Ըստ Global

Health Observatory (GHO), [10] տվյալների՝ գիրության հետևանքով ամեն տարի մահանում է մոտ 2,8 միլիոն մարդ: Խնդրի արդիականության մասին խոսում է նաև այն, որ մի շարք միջազգային առողջապահական կազմակերպություններ ճանաչել են գիրությունը որպես առանձին հիվանդություն [26]:

Ախտաբանական գիրությունը բազմաթիվ էկզոգեն և էնդոգեն պատճառների պաթոգենետիկ մեխանիզմների, սննդային վարքագծի խանգարումների, ինչպես նաև էներգիայի համարժեք ծախսերի խեղաթյուրման արդյունք է: Գրեթե բոլոր գեր հիվանդներն ունեն մետաբոլիկ համախտանիշ, որը ներառում է նյութափոխանակության խանգարումներ, ինչպիսիք են շաքարային դիաբետը, ինսուլինի նկատմամբ ռեզիստենտությունը, լիպիդային նյութափոխանակության խանգարումները, սիրտ-անոթային պաթոլոգիաները և այլն [1]:

Սիրտ-անոթային մահաբեր ախտաբանությունների, քաղցկեղի, վերարտադրողական դիսֆունկցիայի և հոգեկան խանգարումների զարգացման ռիսկերը հարյուրավոր անգամներ ավելի բարձր են ախտաբանական գիրություն ունեցող մարդկանց մոտ գիրություն չունեցողների համեմատ:

Համաձայն Ng M. Fleming T., Robinson M. et.al. (2014)՝ վերջին տասնամյակների ընթացքում աշխարհում գիրությամբ տառապող բնակչության թվաքանակն աճել է ավելի քան 27%-ով և կազմել մոտ 2,1 միլիարդ մարդ: Չնայած վերջին տարիներին զարգացած երկրներում նկատվող գիրացման աճի տեմպերի որոշակի դանդաղեցմանը՝ այս կոնտինգենտի մոտ սկսել են գերակշռել բարձր աստիճանի գիրության դեպքերը [9]:

Գիրության դեմ տարվող պայքարը (սննդակարգի կարգավորում, ապրելակերպի արմատական վերանայում, դեղորայքային միջամտություն), [27], ցավոք, չունի պատշաճ արդյունավետություն և չի բերում իրավիճակի իրական բարելավման: Ավանդական թերապիայի կիրառման դեպքում հիվանդագին գիրություն ունեցող հիվանդների 10%-ից ոչ ավելին կարող է հասնել բուժման ցանկալի արդյունքի [3] :

Ըստ ԱՄՆ Առողջապահության ազգային ինստիտուտի ուղեցույցների՝ վիրահատական միջամտությունը ցուցված է ≥ 40 կգ/մ² ՄՁԻ կամ ≥ 35 կգ/մ² ՄՁԻ և ուղեկցող հիվանդություններ (զարկերակային գերճնշում, 2-րդ տիպի շաքարային դիաբետ, քնի ապնոե և այլն) ունեցող անձանց մոտ: Ժամանակի ընթացքում բարիատրիկ վիրահատությունների ցուցումները որոշակիորեն ընդլայնվել են՝ ընդգրկելով նաև 30-35 կգ/մ² ՄՁԻ և 2-րդ տիպի շաքարային դիաբետի համադրությունը՝ հիվանդության ընթացքը վերահսկելու այլ հնարավորության բացակայության պարագայում [29]: Այնուամենայնիվ,

բոլոր ուղեցույցներում նշվում է, որ բարիատրիկ վիրահատությունների դիմելուց առաջ պետք է փորձել կիրառել գիրության դեմ պայքարի ոչ վիրահատական մեթոդներ և միայն վերջիններիս անարդյունավետության դեպքում դիմել վիրահատական բուժման:

Գրականության տվյալ ակնարկի նպատակն առավել հաճախ կիրառվող ժամանակակից բարիատրիկ վիրաբուժական միջամտությունների միջազգային փորձի ամփոփ վերլուծությունն է:

Աղբյուրների ընտրությունը կատարվել է հետազոտությունների թեմաների բարիատրիկ վիրաբուժության նշված ասպեկտների վերաբերյալ ժամանակակից պատկերացումների համապատասխանության սկզբունքի հիման վրա:

Հիվանդների մեծաքանակ խմբերի երկարատև դիտարկման արդյունքները ցույց են տալիս, որ, չնայած քաշի կորստի տարբեր ծրագրերի կիրառմանը, ներառյալ դիետիկ թերապիան, դեղաբուժությունը և ֆիզիկական վարժությունները 10 տարվա ընթացքում ոչ միայն մարմնի քաշի նվազման չեն հանգեցրել, այլև բերել են դրա աճին:

Ներկայումս լայնորեն կիրառվող վիրահատական մոտեցումները՝ ճարպակալման ժամանակ կիրառվող բարիատրիկ վիրաբուժական միջամտությունները միակն են, որոնց արդյունավետությունն ապացուցվել է հիվանդների մարմնի քաշի նվազումով ավելի քան 10 տարի ժամկետով [2,3]:

Միննույն ժամանակ բուժման այս մեթոդների կիրառումը միշտ չէ, որ ապահովում է ակնկալվող արդյունքները: 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, թմբեցման միջոցների ընտրության, հետվիրահատական վարման հետ: Վերոնշյալն անհրաժեշտ է դարձնում այս խնդրի լուծումների այլ ուղիների որոնումը:

Աղյուսակ

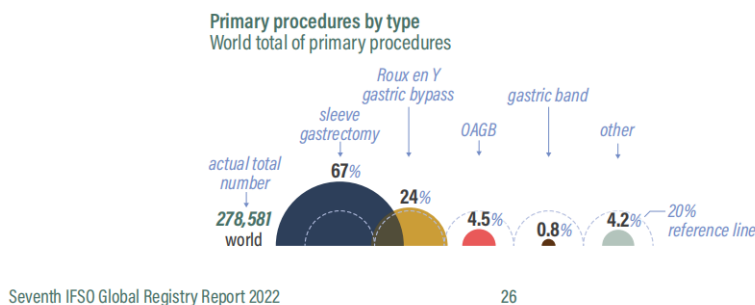
Կատարված բարիատրիկ վիրահատությունները՝ ըստ ԱՄՆ մետաբոլիկ վիրաբուժության ասոցիացիայի տվյալների [21]:

Estimate of Bariatric Surgery Numbers, 2011-2019

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019*
Total	158,000	173,000	179,000	193,000	196,000	216,000	228,000	252,000	256,000
Sleeve	17.8%	33.0%	42.1%	51.7%	53.6%	58.1%	59.4%	61.4%	59.4%
RYGB	36.7%	37.5%	34.2%	26.8%	23.0%	18.7%	17.8%	17.0%	17.8%
Band	35.4%	20.2%	14.0%	9.5%	5.7%	3.4%	2.7%	1.1%	0.9%
BPD-DS	0.9%	1.0%	1.0%	0.4%	0.6%	0.6%	0.7%	0.8%	0.9%
Revision	6.0%	6.0%	6.0%	11.5%	13.6%	14.0%	14.1%	15.4%	16.7%
Other	3.2%	2.3%	2.7%	0.1%	3.2%	2.6%	2.5%	2.3%	2.4%
Balloons	—	—	—	—	0.3%	2.6%	2.8%	2.0%	1.8%

Վերջին 2 տասնամյակներում հրապարակվել են լապարասկոպիկ բարիատրիկ վիրահատություններին վերաբերող մի շարք ուղեցույցներ և կատարման արդյունքներին վերաբերող զեկույցներ [5,13,19]:

2021 թվականին հրապարակվեցին տվյալներ բարիատրիկ վիրահատությունների առանձին տեսակների իրականացման հաճախականության և 2011-2019թթ. ընթացքում փոփոխությունների մասին (աղ.), [21]: Ինչպես երևում է աղյուսակում զետեղված տվյալներից, նշված ժամանակահատվածում առավելագույնս հաճախ իրագործվող բարիատրիկ վիրահատություններն են՝ ստամոքսի երկայնակի մասնահատումը - «sleeve gastrectomy»(ՍԵՄ) և ստամոքսի շրջանցող բերանակցումը (ՄՇԲ)՝ ըստ Ռուի «Roux-en-Y gastric bypass»: Ընդ որում, եթե 2011-2012թթ. ՄՇԲ-ի կիրառման հաճախականությունը գերազանցում է ՍԵՄ-ի հաճախականությունը, ապա 2013 թվականից ՍԵՄ-ը բարիատրիկ վիրահատությունների ցանկում զբաղեցնում է առաջին տեղը (42,1%), իսկ 2016թ.-ից սկսած՝ այս վիրահատության տեսակարար կշիռն ավելի քան 3 անգամ գերազանցում է ՄՇԲ-ի կատարումը [13,19], (նկար):



26

Նկար. Աշխարհում կատարված բարիատրիկ վիրահատությունների բաշխվածությունը [13]:

ՍԵՄ-ի և ՄՇԲ-ի արդյունքներ

Չնայած այս 2 միջամտությունների արդյունավետությանը՝ ՄՁՑ-ի նվազման, գիրությանն ուղեկցող հիվանդությունների բուժման և հիվանդների կյանքի որակի բարելավման հարցերում նրանք պարունակում են հետվիրահատական բարդությունների առաջացման ռիսկեր և դարձյալ ոչ միշտ են ապահովում ցանկալի արդյունք [23,25]: Ըստ որոշ հետազոտողների կողմից ստացված տվյալների՝ ՍԵՄ-ից հետո

վաղ հետվիրահատական բարդությունների ցուցանիշներն ավելի ցածր են՝ համեմատած ՄՇԲ-ի հետ [23]: Մինևույն ժամանակ ուշ հետվիրահատական բարդությունների հաճախականությունը և բուժման այլ արդյունքներ այս երկու միջամտություններից հետո հեղինակները համարում են համեմատելի [18, 24]:

P. Major, M. Wysocki et al. 2018 թվականին [20] ներկայացրել են իրենց հետազոտության արդյունքները՝ կապված լապարասկոպիկ բարիատրիկ վիրահատությունների, մասնավորապես ՄԵՄ-ից և ՄՇԲ-ից հետո մահճակալային օրերի ավելացման և հիվանդների կրկնակի ընդունելությունների վրա ազդող գործոնների հետ: Ուսումնասիրության համար օգտագործվել են 492 կլինիկական դեպքերի տվյալներ: Մահճակալային օրերի վրա ազդող գործոնների թվում նշվում են հետվիրահատական շրջանում պերորալ եղանակով ընդունված հեղուկների քանակությունը, վիրահատության օրը պարենտերալ եղանակով ներմուծված հեղուկների քանակությունը, ինչպես նաև հիվանդի տնից դեպի համապատասխան բժշկական կենտրոն ընկած հեռավորությունը: Ըստ հեղինակների՝ կրկնակի ընդունելության դեպքերի ավելացում դիտվել է ներվիրահատական բարդությունների զարգացման, ինչպես նաև վիրահատության օրը պերորալ ընդունած հեղուկների պակասի դեպքում:

Մեր կարծիքով ստամոքսի երկայնակի մասնահատում և ըստ Ռուի՝ շրջանցող բերանակցում տարած հիվանդներին միմյանցից չտարանջատելը և նրանց տվյալների վերլուծության իրականացումը մեկ ընդհանուր խմբում ազդում է հետազոտության և դրա արդյունքների վավերության վրա: Ըստ որոշ հետազոտողների՝ կարճաժամկետ արդյունքների տեսանկյունից ՄԵՄ-ը առավել նախընտրելի է: Բացի այդ, երկու միջամտությունների միջև կան ակնհայտ տեխնիկական տարբերություններ, որոնց պատճառով ներ- և հետվիրահատական ընթացքը կարող է միմյանցից զգալիորեն տարբերվել: Այդ տեսակետից, թերևս, առավել նպատակահարմար է վերը նշված վիրահատական միջամտություններ տարած հիվանդների վիճակի վերլուծությունն իրականացնել առանձին խմբերում:

Hayashi A., Maeda Y., Takemoto M. et al. (2017թ.), [12] աշխատանքում ուսումնասիրվում են տարեց հիվանդների մոտ լապարասկոպիկ եղանակով ՄԵՄ-ի արդյունքները: Տվյալ հետազոտության մեջ համեմատվում են հետվիրահատական արդյունքները 60 տարին անց և ավելի երիտասարդ հիվանդների խմբերում: Խմբերում նախա և հետվիրահատական արդյունքների միջև վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չհայտնաբերելով՝ հեղինակները եզրակացնում են, որ լապարասկոպիկ եղանակով ստամոքսի երկայնակի մասնահատումը

կարող է հաջողությամբ կիրառվել նաև տարեց հիվանդների մոտ: Միննույն ժամանակ նշվում է, որ տարեց հիվանդների մոտ խիստ կարևոր է երկարաժամկետ հսկողության իրականացումը՝ հնարավոր օսթեոպորոզի կանխարգելման նպատակով:

Մեր կարծիքով տվյալ աշխատանքում կան վիճելի կետեր՝ ընդգրկված տարեց հիվանդների քանակի սակավությունը (ընդամենը երեք հիվանդ) և 60 տարին լրացած հիվանդների որպես «տարեց» բնորոշումը: Չնայած նրան, որ, ըստ ԱՀԿ ուղեցույցների, 60 տարին լրացած մարդիկ սահմանվում են որպես «տարեց». մասնագիտական գրականության մեջ այդ բնորոշման տակ ներառվում են, որպես կանոն, 65-75 տարին լրացած հիվանդները: Ավելին, ըստ նույն ԱՀԿ առաջարկի, աշխարհի բնակչության միջին ապրելիության ցուցանիշի բարձրացման հետ անհրաժեշտ է դառնում վերանայել «տարեցներ» բնորոշումը:

Youkuni Han, Yang Jia et al. [35] 2020 թվականին կատարել են մետա-վերլուծություն, որի նպատակն էր համեմատել ՄՇԲ-ի և ՄԵՄ-ի արդյունավետությունը քաշի հետվիրահատական դինամիկ փոփոխությունների և հարակից հիվանդությունների հետադարձ զարգացման տեսանկյունից: Վերլուծության մեջ ներառվել է 20 հետազոտություն (N = 2917 մասնակից): Ավելորդ քաշի կորստի ցուցանիշներում համախմբված միջնաժամկետ և երկարաժամկետ արդյունքներում չի հայտնաբերվել վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն լապարասկոպիկ ՄՇԲ-ի և ՄԵՄ-ի մեթոդների կիրառման միջև՝ միավորված ստանդարտացված միջին տարբերություններով $-0,16$ (95% վստահության միջակայք՝ $-0,52$ -ից $0,19$, $P = 0,36$): Նմանապես չի հայտնաբերվել 2-րդ տիպի շաքարային դիաբետի հետադարձ զարգացման ընթացքի էական տարբերություն: Սակայն վերլուծության արդյունքները ցույց են տվել, որ լապարասկոպիկ ՄԵՄ-ի հետևանքով հետվիրահատական բարդությունների և կրկնակի լապարատոմիաների տեսակարար կշիռը հավաստիորեն սակավ է՝ համեմատած լապարասկոպիկ ՄՇԲ մեթոդի հետ: Ռիսկի գործակիցները $1,66$ (95% վստահության միջակայք՝ $1,33$ -ից $2,07$, $p < 0,00001$) և $1,73$ (95% վստահության միջակայք՝ $1,14$ -ից $2,62$, $p = 0,01$), համապատասխանաբար: Միննույն ժամանակ լապարասկոպիկ ՄՇԲ-ն գերազանցում էր ՄԵՄ-ը դիսլիպիդեմիայի, հիպերտոնիայի և գաստրոէնդոֆագեալ ռեֆլյուքսի հետադարձ զարգացման տեսանկյունից [35]:

Rebibo L., Maurice K.K., Nimier M. et al. 2019 թվականին [28] հայտնել են, որ, համաձայն իրենց կողմից անցկացված հետազոտության արդյունքի, ՄԵՄ-ի մահացության մակարդակը տատանվում է 0%- 0,08%-ի սահմաններում, մինչդեռ ընդհանուր բարդությունների

մակարդակը և չծրագրված հոսպիտալացման ցուցանիշները տատանվում են համապատասխանաբար 0%-10%-ի և 2,1%-8,5% միջակայքերում: Հեղինակները եզրակացրել են ՄԵՄ-ի բարձր արդյունավետություն՝ նշելով, սակայն, հիվանդների ուրույն կոնստիդենտի ընտրության կարևորության մասին, որը նրանց կարծիքով կօգնի խուսափել հետվիրահատական հիվանդացության և մահացության դեպքերից:

Ռետրոսպեկտիվ հետազոտություն է իրականացվել Creange C., Jenkins M., Pergamo M.-ի et al. [6] մեկ բուժհաստատությունում կատարված ստամոքսի կարգավորվող ժապավենի լապարասկոպիկ տեղադրումների (ՄԿԺԼՏ) ՄՇԲ և ՄՇԲ-ի՝ ՄԵՄ-ի փոխակերպված բոլոր վիրահատությունների վերաբերյալ: Առաջնային արդյունքներն էին մարմնի զանգվածի ինդեքսի (BMI) փոփոխությունը, կորցրած ՄՁՑ-ի BMI-ի տոկոսը և քաշի տոկոսի կորուստը: Երկրորդային արդյունքները ներառում էին 30-օրյա բարդություններ և ռելապարատոմիաներ:

Կոհորտը ներառում էր 192 փոխարկում ՄԿԺԼՏ-ից ՄՇԲ և 283 ՄԿԺԼՏ-ից դեպի ՄԵՄ: Հիմնական տարիքը և BMI-ը հավաստիորեն չէին տարբերվում 2 խմբերում: 2 խմբերի միջև փոխակերպումից հետո 24 ամիս կատարված վիճակագրական համեմատությունները նշանակալի էին BMI-ի համար ($U\text{ՇԲ} = 32,93$, $U\text{ԵՄ} = 38,34$, $p = 0,0004$), կորցրած ավելցուկային BMI-ի տոկոսը ($U\text{ՇԲ} = 57,8\%$, $U\text{ԵՄ} = 29,3\%$, $p < 0,0001$) և տոկոսային քաշի կորուստը ($U\text{ՇԲ} = 23,4\%$, $U\text{ԵՄ} = 12,6\%$, $p < 0,0001$): Այնուամենայնիվ, ՄՇԲ-ի խմբի փոխարկումն ուներ վերագործարկման ավելի բարձր արագություն ($7,3\%$ ՝ $1,4\%$, $p = 0,0022$), վիրահատարանում գտնվելու ավելի երկար ժամանակ ($U\text{ՇԲ} = 120,1$ րոպե ընդդեմ $U\text{ԵՄ-ի} = 115,5$ րոպեի, $p < 0,0001$) և ներհիվանդանոցային կացության ավելի երկար տևողություն ($U\text{ՇԲ} = 3,33$ դ ընդդեմ $U\text{ԵՄ-ի} = 2,11$ դ, $p < 0,0001$), քան ՄԿԺԼՏ-ից ՄԵՄ խումբը: Փոխակերպումը ՄՇԲ-ի խմբում ունեցել է հետընդունման ավելի բարձր մակարդակ ($7,3\%$ ՝ $3,5\%$, $p = 0,087$), (վիճակագրորեն ոչ հավաստի տարբերություն):

Փոխակերպմանը վերաբերող մեկ այլ հետազոտություն հրապարակեցին Dang J.T. et al. 2023 թվականին [7]: Այս հետազոտության նպատակն էր որոշել ՄԵՄ-ի՝ ՄՇԲ-ի փոխակերպման լուրջ բարդությունների և մահացության մակարդակի առաջնային ՄՇԲ-ի հետ (P-RYGB) համեմատությունը: Ներառված են եղել առաջնային ՄՇԲ-ին և ՄԵՄ-ՄՇԲ-ին ենթարկված անձինք: Սա «MBSAQIP» տվյալների բազայի ռետրոսպեկտիվ հետահայաց վերլուծություն էր, որը ներառում է 30 օրվա հետվիրահատական վերահսկման արդյունքներ: Բազմափոփոխական լոգիստիկ ռեգրեսիան իրականացվել է՝ որոշելու, թե

արդյոք կրկնակի վիրահատությունը կարո՞ղ է լուրջ բարդությունների կամ մահացության անկախ պրեդիկտոր դառնալ:

Հեղինակները եզրակացրին. թեև ՍԵՄ-ՍՇԲ փոխակերպումն ինքնին բավականին անվտանգ է և բնութագրվում է բարդությունների ցածր տոկոսով, այնուամենայնիվ, համեմատած ի սկզբանե ՍՇԲ կատարման հետ, այս փոխակերպումն ասոցացված է լուրջ սոմատիկ հիվանդությունների և բարդությունների ավելի բարձր մակարդակի հետ:

Trastulli S., Desiderio J. et al. [34] 2013 թվականին կատարել են բարիատրիկ վիրահատությունների, հետվիրահատական բարդությունների ռետրոսպեկտիվ հետազոտություն: Ներառված են եղել ընդհանուր առմամբ 1191 հիվանդ, որոնցից 795-ը ենթարկվել էին ՍԵՄ-ին, մնացած 396-ը՝ լապարասկոպիկ ՍՇԲ-ին և ՍԿԺԼՏ-ին: Ոչ մի հիվանդի չի պահանջվել փոխակերպում բաց վիրահատության՝ ՍԵՄ, ՍՇԲ կամ ՍԿԺԼՏ պրոցեդուրաների համար: Հետազոտված կոհորտայի շրջանակում չեն գրանցվել մահվան դեպքեր, և բարդությունների մակարդակը եղել է 12,1% (միջակայքը՝ 10-13,2%) ՍԵՄ խմբում՝ ընդդեմ 20,9%-ի (10-26,4%) լապարասկոպիկ ՍՇԲ-ի խմբում և 0% ՍԿԺԼՏ-ի խմբում: Բարդությունները ներառում էին արտահոսք, արյունահոսություն, նեղացում և կրկնակի վիրահատություն, որոնք տեղի են ունեցել համապատասխանաբար 0,9%, 3,3%, 0% և 2,1%, ՍԵՄ-ի խմբում և 0%, 5%, 0% և 4% ցուցանիշներով համապատասխանաբար ՍՇԲ-ի խմբում: ՍԵՄ-ի խմբում միջին աշխատանքային ժամանակը կազմել է 106,5 րոպե ՍՇԲ-ի խմբի 132,3 րոպեի փոխարեն: Ավելորդ քաշի նվազման տոկոսը (%EWL) տատանվել է 49% -ից մինչև 81% ՍԵՄ-ի խմբում, 62,1% -ից մինչև 94,4% ՍՇԲ-ի խմբում և 28,7% -ից մինչև 48% ՍԿԺ-ի խմբում, հետագա 6 ամսից մինչև 3 տարի հսկողությամբ: 2-րդ տիպի շաքարային դիաբետի (T2DM) ռեմիսիայի մակարդակը տատանվել է 26,5%-ից մինչև 75% ՍԵՄ-ի խմբում և 42%-ից մինչև 93% ՍՇԲ-ի խմբում:

2016 թվականին Jammu G.S., Sharma R. A.-ն կատարել են 7 տարվա կլինիկական դեպքերի աուդիտ՝ նպատակ ունենալով հայտնաբերել առավել արդյունավետ և ապահով բարիատրիկ վիրահատության տեսակներ [14]: Ուսումնասիրվել և վերլուծվել է 473 ստամոքսի մինի-շրջանցում (ՍՄՇ), 339 ՍԵՄ-ի և 295 ՍՇԲ-ի հավաքագրված բարիատրիկ վիրահատությունների կլինիկական տվյալների բազան: Հետազոտության հեղինակները նկարագրել և եզրակացրել են, որ ՍՇԲ-ն և ՍՄՇ-ն գործում են մարսողության ակտիվության սահմանափակման և մալաբսորբցիայի զարգացման սկզբունքով, սակայն

ՄՄՇ-ն փոխարինեց ՄՇԲ-ին իր տեխնիկական հեշտությամբ, արդյունավետությամբ, վերանայելիությամբ և հետադարձելիությամբ: ՄՄՇ-ում մահացության ցուցանիշը հավասար էր 0-ի: EWL-ը և համակցված հիվանդությունների հետադարձ զարգացումը նշանակալի բարձր էին ՄՇԲ-ի խմբում:

2017թ. Salminen P., Helmiö M. et al. [30] Ամերիկյան բժշկական ասոցիացիայի գործունեության շրջանակներում նախաձեռնվել է ԼՍԵՄ-ի և ԼՄՇԲ-ի երկարաժամկետ արդյունքների համեմատությունը ճարպակալման բուժման գործընթացում: Հետազոտության արդյունքում վիրահատությունից հետո՝ 5 տարվա ընթացքում, չի հայտնաբերվել մարմնի ավելորդ զանգվածի կորստի էական տարբերություն ԼՍԵՄ-ին և ԼՄՇԲ-ին ենթարկված պացիենտների խմբերի միջև:

Հեղինակները նշում են, որ քաշի կորուստը զգալիորեն ավելի մեծ է ՄԿԺԼՏ-ի՝ ՄՇԲ-ի փոխակերպման ենթարկվող հիվանդների մոտ, քան ՄԿԺԼՏ-ը ՄԵՄ-ի: Այնուամենայնիվ, նրանք, ովքեր ենթարկվում էին ՄԿԺԼՏ-ի՝ ՄԵՄ-ի փոխակերպմանը, ունեին ռելապարասկոպիայի և հետընդունման ավելի բարձր ցուցանիշներ: Համաձայն հեղինակների կարծիքի՝ ձախողված ՄԿԺԼՏ-ից հետո քաշի կորստի ամենաարդյունավետ վիրահատությունը նախընտրող պացիենտին պետք է խորհուրդ տրվի ՄՇԲ՝ սակայն մեծացող ռիսկերը գիտակցելով հանդերձ [30]:

Dreifuss N.H., Xie J. et al. 2022թ. կատարել են ուսումնասիրություն, որի ընթացքում ընդհանուր առմամբ իրականացվել է 466270 ՄԵՄ [8], 14624 (3,1%) հիվանդի նույն օրվա դուրսգրումով և վերլուծության մեջ ընդգրկումով: Միջին տարիքը եղել է 43,4 (14,7-80) տարի, իսկ 11718 (80,1%-)ը եղել են իգական սեռի ներկայացուցիչներ: Միջին նախավիրահատական ՄՁԻ-ը եղել է $43,7 \pm 7,4$ կգ/մ²: Վիրահատության միջին ժամանակը՝ $58,3 \pm 32,4$ րոպե: Երեսնօրյա վերավիրահատության, վերամիջամտության և մահացության մակարդակը համապատասխանաբար կազմել է 0,7%, 0,7% և 0,1%: Ռեադմիսիայի տեսակարար կշիռները հավաստիորեն նույնն էին նույն օրվա դուրսգրման և ստացիոնար ՄԵՄ-ի դեպքում (2,9% ընդդեմ 3%-ի, $p = 0,5$): Իգական սեռ (OR 1,52, 95% CI 1,15-2,00), նախավիրահատական գաստրոէզոֆագեալ ռեֆլյուքսային հիվանդություն (OR 1,33, 95% CI 1,08-1,64), երիկամային անբավարարություն (OR 3,06, 95% CI 1,01-9,3) 1,78, 95% CI 1,37-2,31) անկախ ռիսկի գործոններն էին ռեադմիսիայի համար ԼՍԵՄ-ի պարագայում նույն օրը դուրս գրվելուց հետո:

Ըստ հետազոտողների եզրահանգման՝ միննույն օրվա դուրսգրման ՄԵՄ-ը անվտանգ է և կապված է հետընդունման ցածր մակարդակի հետ: Այնուամենայնիվ, նախավիրահատական և ներվիրա-

հատական փոփոխականների բացահայտումը, որոնք կապված են հետընդունման ավելի բարձր ռիսկի հետ, կարող են օգնել սահմանելու ավելի անվտանգ և արդյունավետ ուղեցույցներ նույն օրվա դուրսգրման համար [8]:

ԼՍԵՄ-ից հետո՝ նույն օրվա ընթացքում, դուրսգրման խնդրին է վերաբերում մի այլ հետազոտություն, որի հիմնական նպատակն էր այս ընթացակարգի անվտանգ լինելու փաստը [22]: Հետազոտության մեջ ուսումնասիրվել է ԼՍԵՄ-ի 85,321 դեպք, այդ թվում՝ 4728 նույն օրվա և 80,593 հետվիրահատական շրջանի 1-ին օրվա դուրսգրումներ (ՀՕ1): ՀՕ1-ի համեմատ, նույն օրվա դուրսգրումները փոխկապակցված են ավելի բարձր ընդհանուր հիվանդացության հետ (համապատասխանաբար՝ 1,31% ընդդեմ 0,84%-ի, ճշգրտված հավանականության գործակից [AOR] 1,72, $p = 0,0002$), ունեցել են հետընդունման ավելի բարձր մակարդակ (2,14% ընդդեմ 1,64%-ի), համապատասխանաբար՝ AOR 1,40, $p = 0,0034$) և կրկնակի լապարասկոպիայի ավելի բարձր մակարդակ (0,61% ընդդեմ 0,27%-ի, համապատասխանաբար՝ AOR 2,35, $p < 0,0001$): Մահացության ցուցանիշների միջև վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն չի հայտնաբերվել (0,08% ընդդեմ 0,04%-ի, համապատասխանաբար՝ AOR 2,62, $p = 0,0923$): Հեղինակները եզրակացրել են, որ ՍԵՄ-ից հետո նույն օրը անվտանգ դուրսգրման օբյեկտիվ չափանիշներ մշակելու համար անհրաժեշտ են լրացուցիչ ուսումնասիրություններ:

Billing P., Billing J. et al. 2017 թվականին հետազոտել են տարիքը, մարմնի զանգվածի ինդեքսը կամ նախկին բարիատրիկ վիրահատությունը, չեն արտացոլում ավելի վատ արդյունքներ մասնագիտացված ASC-ում [4]:

Հետազոտվողների միջին տարիքը եղել է 51,7 տարեկան (24–73), մարմնի զանգվածի միջին ինդեքսը՝ 42,4 (26,2–65,9): Վիրահատության միջին ժամանակը կազմել է 91 րոպե: Հինգ հիվանդ (4,2%) 30 օրվա ընթացքում կրկին ընդունվել են Ամբուլատոր վիրաբուժության կենտրոն (ԱՎԿ): Կրկնակի ընդունման պատճառներն էին պորտալարային երակի թրոմբոզը ($n = 2$), ներորովայնային թարախակույտը ($n = 1$), ինֆեկցված հեմատոման ($n = 1$) և հետվիրահատական արյունահոսությունը ($n = 1$): Մեկ հիվանդ (0,83%) հետվիրահատական արյունահոսության պատճառով ԱՎԿ-ից տեղափոխվել է մոտակա հիվանդանոց: Մեկ հիվանդ (0,83%) կրկնակի վիրահատվել է հեմատոմայի էվակուացիայի նպատակով: Մեկ հիվանդ կրկին վիրահատվել է ինֆեկցված հեմատոմայի պատճառով: Եղել է 0 հաստատված հիմնական գծի արտահոսք: 30 օրվա կամ 1 տարվա ընթացքում բաց վիրահատությունների փոխակերպումներ և մահեր չեն եղել: Հետազո-

տությունը կազմել է 83% (n = 100) 6 ամսվա ընթացքում և 65,0% 1 տարվա ընթացքում (n = 78):

Հեղինակները եկել էին այն եզրակացության, որ չափանիշները՝ տարիքը, մարմնի զանգվածի ինդեքսը կամ նախկին բարիատրիկ վիրահատությունը, չեն արտացոլում մասնագիտացված ամբուլատոր բժշկական կենտրոնում վիրահատության կատարման (ԱՎԿ-ում) ավելի վատ արդյունքներ: Փորձառու վիրաբույժների, համապատասխան արձանագրությունների և հետևողական օպերատիվ թիմի առկայության դեպքում ՍԵՄ-ը կարող է ապահով իրականացվել անկախ ԱԲԿ-ում ընտրված «բարձր սրությամբ» հիվանդների:

McGuire M.M., et al. 2013թ. [11] անց են կացրել դեռահասների մոտ լապարասկոպիկ ՍԵՄ-ի կիրառման էֆեկտիվության հետազոտություն, որի արդյունքների հիման վրա հետազոտողները եկել են այն եզրակացության, որ ՍԵՄ-ի կատարումը հանգեցրել է ավելորդ քաշի արագ և կայուն կորստի, հիվանդացության ցուցանիշների նվազեցման, հատկապես համեմատած ՍՇԲ-ի արդյունքների հետ: Հեղինակները փաստում են, որ դեռահասների մոտ լապարասկոպիկ ՍԵՄ-ը «հիանալի» տարբերակ է ավելորդ քաշի կորուստը և համակցված ախտաբանական վիճակների կարգավորումն ապահովելու համար՝ առանց երկարատև մալաբոլորության ռիսկերի:

Shoar S. և Saber A.A.-ի կողմից 2016թ. հրապարակված սիստեմատիկ ակնարկում [32] ներկայացված մետա-վերլուծությունները ցույց տվեցին, որ, չնայած ԼՍՇԲ-ի և ՍԵՄ-ի միջև քաշի միջանկյալ կորստի աննշան տարբերությանը, ԼՍՇԲ-ն երկարաժամկետ հեռանկարում ավելի լավ քաշի կորուստ է առաջացնում: Այնուամենայնիվ, ոչ մի էական տարբերություն չի նկատվել ԼՍՇԲ-ի և ՍԵՄ-ի միջև՝ կապված համակցված հիվանդությունների հետադարձ զարգացման հետ: Հաշվի առնելով դրա ավելի պահանջկոտ տեխնիկական և բարդությունների ավելի բարձր մակարդակը՝ ԼՍՇԲ-ի ցուցումները պետք է վերանայվեն համակցված հիվանդություններ ունեցող և գիրությամբ տառապող հիվանդների մոտ:

Բարդություններ

Չնայած սարքավորման շարունակական եվոլյուցիային և բարիատրիկ միջամտությունների ցածր մահացության մակարդակին՝ հետվիրահատական ուշ (վիրահատությունից ավելի քան 90 օր հետո) բարդությունները դեռ շարունակում են մնալ մասնագետների ուշադրության կենտրոնում: Kumbhari V., le Roux C.W., Cohen R.V. 2021թ. [16] հրապարակեցին ՍԵՄ-ի և ՍՇԲ-ի բարդություններին նվիրված գրականության ակնարկ: Հեղինակները մասնավորապես նշում են, որ եր-

կու ամենահաճախ կատարվող էնդոսկոպիկ տեխնիկայով բարիատրիկ վիրահատությունների ՄԵՄ-ի և ՄՇԲ-ի կիրառումը հանգեցնում է բարդությունների ցածր տոկոսի: Սակայն, համաձայն հրապարակված տվյալների, ՄԵՄ-ի ենթարկված հիվանդների մոտ դեռ պահպանվում է ուշ բարդությունների 1-2% հավանականությունը: Հիվանդների այս կոնտինգենտին բնորոշ են *incisura angularis*-ում ստենոզը և գաստրոէզոֆագեալ ռեֆլյուքս հիվանդությունը: ՄԲՇ-ին ենթարկված հիվանդների մոտ հաճախակի հանդիպող բարդություններից են եզրային խոցը, գաստրոէյունալ բերանակցման նեղացումը և ստամոքսա-ստամոքսային ֆիստուլան: Պացիենտների այս կոնտինգենտի մոտ հեղինակների կողմից նկարագրված են խոլեդոխոլիթիազը, որովայնի քրոնիկ ցավը և քաշի հետվիրահատական վերականգնումը:

Մետա-վերլուծությունը ցույց տվեց, որ և՛ լապարասկոպիկ ԼՄՇԲ-ն, և՛ ԼՄԵՄ-ը նույն արդյունավետությունն են ունեցել՝ հանգեցնելով ավելորդ քաշի կորստի և 2-րդ տիպի շաքարային դիաբետի վերացման: Այնուամենայնիվ, հիվանդների մոտ, ովքեր ենթարկվել են լապարասկոպիկ ՄԵՄ-ի, հետվիրահատական բարդությունների և վերավիրահատության ավելի քիչ դեպքեր են գրանցվել, քան նրանց մոտ, ովքեր ենթարկվել են լապարասկոպիկ ԼՄՇԲ-ի: Դիսլիպիդեմիայի, հիպերտոնիայի և գաստրոէզոֆագեալ ռեֆլյուքս հիվանդության կարգավորման տեսանկյունից ԼՄՇԲ-ն իր արդյունավետությամբ գերազանցում էր ՄԵՄ-ի տվյալները:

2016թ. Sánchez E., Baena-Fustegueras J.A. et al. կատարել են հետազոտություն, որի արդյունքում պարզվեց, որ հիվանդագին գիրություն և մետաբոլիկ համախտանիշ ունեցող հիվանդների մոտ ավելանում է SAF-ի (*skin autofluorescence*) մակարդակը՝ հիմնականում 2-րդ տիպի շաքարային դիաբետի առկայության պատճառով: Ապացուցվեց նաև, որ բարիատրիկ վիրահատությունից հետո՝ առաջին 5 տարիներին, քաշի կորուստը և նյութափոխանակության բարելավումը կապված չեն ենթամաշկային AGE-ի (ընդլայնված գլիկացիայի վերջնական արտադրանք/արգասիքների) զուգահեռ նվազման հետ [31]:

Եզրակացություն

Հրապարակված տվյալների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ լապարասկոպիկ ՄԵՄ-ը և ՄՇԲ-ը երկուսն էլ զգալի արդյունավետություն ունեն հիվանդագին գիրության բուժման համար: Այնուամենայնիվ, հետազոտողները տարբեր տվյալներ են ներկայացրել՝ ապացուցելու հետվիրահատական բարդությունների ցուցանիշների անհամապատասխանությունը, քաշի նվազեցման արագությունը, հա-

մակցված պաթոլոգիկ վիճակների հետընթացը՝ ռեգրեսիան: Վերոնշյալ տվյալների վերլուծության արդյունքում հանգեցինք այն եզրակացության, որ անհրաժեշտ է մշակել օպերատիվ տեխնիկայի մոդիֆիկացիա՝ որպես հիվանդների այս կոնստիդենտի վարման արդյունավետությունը բարելավելու միջոց:

Ընդունված է 10.10.23

Современный международный опыт применения наиболее распространенных бариатрических оперативных вмешательств

С.С.Шахбазян, З.А.Тер-Аветикян

При использовании традиционной терапии не более 10% больных морбидным ожирением достигают желаемого результата. В настоящее время широко используемый хирургический подход — бариатрическая хирургия — единственный, эффективность которого заключается в снижении массы тела пациентов в течение более 10 лет.

Целью данного обзора литературы является обобщенный анализ международного опыта наиболее часто используемых современных бариатрических хирургических вмешательств.

Нами предпринято обобщенное изложение данных о наиболее популярных бариатрических процедурах — лапароскопической рукавной гастрэктомии и шунтировании желудка по Ру, имеющихся в русской и англоязычной литературе, опубликованной за последние 10 лет.

Выбор осуществлялся по принципу соответствия тематики исследований современным представлениям о обозначенных аспектах современной бариатрической хирургии.

Оценка опубликованных данных показала, что обе исследуемые техники продемонстрировали значительную эффективность в лечении патологического ожирения. Однако исследователями были представлены дискретные результаты, доказывающие несоответствие показателей послеоперационных осложнений, скорости снижения массы тела и регресса сопутствующих заболеваний.

Анализ данных привел нас к выводу о необходимости разработки модификации оперативной техники для повышения эффективности ведения данного контингента больных.

Contemporary International Experience of the Most Commonly Used Bariatric Surgical Interventions

S. S. Sahbazyan, Z. A. Ter-Avetikyan

No more than 10% of patients with morbid obesity can achieve the desired treatment result using traditional therapy. Currently, for more than 10 years, bariatric surgery is the only widely used surgical approach that has proved its efficacy in reducing body weight in patients.

The purpose of this literature review is a generalized analysis of the international experience of the most frequently used modern bariatric surgical interventions.

We have undertaken a generalized presentation of data on the most popular bariatric procedures - laparoscopic Sleeve Gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass, available in the Russian and English literature, published over the past 10 years. The choice was made according to the principle of correspondence of the research topics with modern ideas about the indicated aspects of contemporary bariatric surgery.

The evaluation of the published data showed that both studied techniques demonstrated significant effectiveness in treating morbid obesity. However, the researchers presented discrete results that prove the discrepancy between the indicators of postoperative complications, the rate of weight loss and regression of comorbidities.

The analysis of the data led us to the conclusion that it is necessary to develop modification of the surgical technique to improve the efficiency of management of this contingent of patients.

Գրականություն

1. Дедов И.И., Мельниченко Г. А., Шестакова М. В. и соавт. Лечение морбидного ожирения у взрослых. Ожирение и метаболизм, 2018, т. 15, 1, с. 53–70.
2. 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-periode-posle-prodolnoy-rezeksii-zheludka> (дата обращения: 24.09.2023).
3. Фишман М.Б., Седов В. М., Соловьёва М. О. и др. Опыт лечения ожирения и метаболического синдрома. Седьмой Российский симпозиум «Хирургическое лечение ожирения и метаболических нарушений». Анналы хирургии (приложение), Екатеринбург, 2013, с. 55–56.
4. Billing P., Billing J., Kaufman J. et al. Obes Relat Dis. 2017 Jul;13(7):1117-1121. doi: 10.1016/j.soard.2017.03.012. Epub 2017 Mar 27. PMID: 284565106.
5. Bhandari M., Fobi MAL, Buchwald JN. Bariatric Metabolic Surgery Standardization (BMSS) Working Group. Standardization of Bariatric Metabolic Procedures: World Consensus Meeting Statement. Obes Surg. 2019 Jul;29(Suppl 4):309-345. doi: 10.1007/s11695-019-04032-x. PMID: 31297742.
6. Creange C., Jenkins M., Pergamo M., Fielding G., Ren-Fielding C., Schwack B. Gastric band conversion to Roux-en-Y gastric bypass shows greater weight loss than conversion to sleeve gastrectomy: 5-year outcomes. Surg Obes Relat Dis., 2018 Oct, 14(10):1531-1536. doi: 10.1016/j.soard.2018.06.002. Epub 2018 Jun.
7. Dang JT., Vaughan T., Mocanu V. et al. Conversion of Sleeve Gastrectomy to Roux-en-Y Gastric Bypass: Indications, Prevalence, and Safety. Obes Surg., 2023 May, 33(5):1486-1493. doi: 10.1007/s11695-023-06546-x. Epub 2023 Mar 15. PMID: 36922465; PMCID: PMC10017068.
8. Dreifuss NH., Xie J., Schlottmann F., Cubisino A., Baz C., Vanetta C., Mangano A., Bianco FM., Gangemi A., Masrur MA. Obes Surg., 2022 Apr, 32(4):962-969. doi:10.1007/s11695-022-05919-y. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35060023; 14624.
9. Fleming Ng M., Robinson T. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet, 2014, 384: 766–781.
10. Global Health Observatory (GHO), [Global Health Observatory (GHO), Obesity, World Health Organisation, editor. 7-4-2014. Available at: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/bmi/text/en/. Accessed January 9, 2015].
11. McGuire MM., Nadler EP., Qureshi FG. Semin Pediatr Surg., 2014 Feb, 23(1):21-3. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2013.10.021. Epub 2013 Nov 1. PMID: 24491364 Review.

12. Hayashi A., Maeda Y., Takemoto M. et al. Outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy in elderly obese Japanese patients. *Geriatr Gerontol Int.*, 2017 Nov, 17(11):2068-2073. doi: 10.1111/ggi.13022. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28371292.
13. 7th IFSO Global Registry Report <https://www.ifso.com/pdf/ifso-7th-registry-report-2022.pdf>.
14. Jammu G. S., Sharma R. A 7-Year Clinical Audit of 1107 Cases Comparing Sleeve Gastrectomy, Roux-En-Y Gastric Bypass, and Mini-Gastric Bypass, to Determine an Effective and Safe Bariatric and Metabolic Procedure. *OBES SURG* 26, 926–932 (2016). <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1869-2>.
15. Kitahara CM., Flint AJ., Berrington deGonzalez A. et al. Association between class III obesity (BMI of 40-59 kg/m²) and mortality: a pooled analysis of 20 prospective studies. *PLoS Med*, 2014, 11: e1001673.
16. Kumbhari V., le Roux CW., Cohen RV. *Obes Surg.*, 2021 Oct, 31(10):4624-4633. doi: 10.1007/s11695-021-05603-7. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34331187 Review.
17. Lavie CJ., McAuley PA., Church TS., Milani RV., Blair SN. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63:1345-54.
18. Li J., Lai D., Wu D. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy to treat morbid obesity-related comorbidity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg*, 2016, 26(2):429–442.
19. Di Lorenzo N., et al. Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP. *Surg Endosc*, 2020, 34(6): 2332-2358.
20. Major P., Wysocki M. et al. Risk Factors for Prolonged Length of Hospital Stay and Readmissions After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy and Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg*, 2018 Feb;28(2):323-332.
21. Metabolic-Bariatric-Surgery-Fact-Sheet <https://asmbs.org/app/uploads/2021/07/Metabolic-Bariatric-Surgery-Fact-Sheet-2021.pdf>.
22. Noel P., Nedelcu M. Ambulatory surgery for sleeve gastrectomy: terminology and concept. *Surg Obes Relat Dis.*, 2017 Jul, 13(7):1121-1122. doi: 10.1016/j.soard.2017.03.030. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28499886 No abstract available.
23. Osland E., Yunus RM., Khan S., Alodat T., Memon B., Memon MA. Postoperative early major and minor complications in laparoscopic vertical sleeve gastrectomy (LVSG) versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (LRYGB) procedures: a metaanalysis and systematic review. *Obes Surg*, 2016, 26(10):2273–2284.
24. Osland E., Yunus RM., Khan S., Memon B., Memon MA. Late postoperative complications in laparoscopic sleeve gastrectomy (LVSG) versus laparoscopic Roux-en-y gastric bypass (LRYGB). *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2016 26(3):193–201.
25. Piche ME., Auclair A., Harvey J., Marceau S., Poirier P. How to choose and use bariatric surgery in 2015. *Can J Cardiol*, 2015, 31: 153–166.
26. Pollack A. *AMA*. Recognizes obesity as a disease—The New York Times. The New York Times, 2019.
27. Qasim, A. et al. (2018). "On the origin of obesity: identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations." *Obes Rev* 19(2): 121-149].
28. Rebibo L., Maurice K. K., Nimier M. et al. [Rebibo L, Maurice KK, Nimier M, Ben Rehouma M, Montravers P, Msika S. Laparoscopic sleeve gastrectomy as day-case surgery: a review of the literature. *Surg Obes Relat Dis*. 2019 Jul;15(7):1211-1217. doi: 10.1016/j.soard.2019.03.020. Epub 2019 Mar 20. PMID: 31060908].
29. Rubino F., Nathan DM., Eckel RH. et al. Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. *Diabetes Care*. 2016, 39(6): 861-877, doi:10.2337/dc16-0236.

30. Salminen P., Helmiö M., Ovaska J. et al. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss at 5 Years Among Patients With Morbid Obesity: The SLEEVEPASS Randomized Clinical Trial. JAMA, 2018 Jan 16;319(3):241-254. doi: 10.1001/jama.2017.20313. PMID: 29340676; PMCID: PMC5833550.
31. Sánchez E., Baena-Fustegueras JA., de la Fuente MC., Gutiérrez L., Bueno M., Ros S., Lecube A. Advanced glycation end-products in morbid obesity and after bariatric surgery: When glycemic memory starts to fail. Endocrinol Diabetes Nutr. 2017 Jan;64(1):4-10. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2016.09.009. Epub, 2017 Jan 18. PMID: 28440769.
32. Shoar S., Saber AA. Surg Obes Relat Dis., 2017 Feb, 13(2):170-180. doi: 10.1016/j.soard.2016.08.011. Epub 2016 Aug 18. PMID: 27720197 Review.
33. Skinner AC., Perrin EM., Skelton JA. Prevalence of obesity and severe obesity in US children, 1999–2014. Obesity, 2016, 24: 1116–1123.
34. Trastulli S., Desiderio J., Guarino S., Ciocchi R., Scalercio V., Noya G., Parisi A. Surg Obes Relat Dis., 2013 Sep-Oct, 9(5):816-29. doi: 10.1016/j.soard.2013.05.007. Epub 2013 Jun 12. PMID: 23993246 Review.
35. Youkuni Han, Yang Jia, Honglei Wang, Lei Cao, Yongjie Zhao, Comparative analysis of weight loss and resolution of comorbidities between laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass: A systematic review and meta-analysis based on 18 studies, International Journal of Surgery, v. 76, 2020, pp. 101-110.

ՀՏԴ 616.15+616-006.441

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.4-19

Եզակի օջախային Կաստլեմանի հիվանդության ախտորոշման և բուժման ժամանակակից մոտեցումները

Է.Ա. Մինասյան^{1,2}, Մ.Տ. Պետրոսյան¹, Լ.Ս. Հակոբյան^{1,2},
Գ.Ն. Թամամյան^{1,2}, Ս.Հ. Դանելյան¹, Լ.Ռ. Սարգսյան^{1,2}

¹ՀՀ ԱՆ Ռ.Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոն, Հայաստանի
մանկական քաղցկեղի և արյան հիվանդությունների կենտրոն,
0014, Երևան, Ներսիսյան, 7

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

Բանալի բառեր. Եզակի օջախային Կաստլեմանի հիվանդություն, ավշային
հանգույց, ՊԵՏ/ՀՇ, վիրահատական հեռացում

Կաստլեմանի հիվանդություն: Ներածություն

Կաստլեմանի հիվանդությունը (ԿՀ) հազվադեպ հանդիպող, լիմ-
ֆոպրոլիֆերատիվ հիվանդություն է, որի որոշ տեսակներ ասոցացված
են հերպես վիրուս 8-ի (HHV-8) և Մարդու իմունային անբավարա-
րության վիրուսի (HIV) հետ: Բնութագրվում է ավշահանգույցների մե-
ծացմամբ, նրանցում յուրահատուկ միկրոսկոպիկ փոփոխություննե-
րով ու արտահայտված ախտանիշներով և լաբորատոր շեղումներով
[6,17]:

ԱՄՆ-ում տարեկան հայտնաբերվում է Կաստլեմանի հիվանդու-
թյամբ 5000-6000 հիվանդ, այսինքն՝ 1 միլիոն բնակչի հաշվարկով՝ 16-19
դեպք: Հիվանդության միջին տարիքը 34 տարեկանն է, սակայն կարող
են հիվանդանալ ցանկացած տարիքում, միջակայքը 2-84 տարեկանն է:
Երեխաների շրջանում առավել տարածված է եզակի օջախային Կաս-
տլեմանի հիվանդությունը (ԵԿՀ), ի տարբերություն մեծահասակների,
որոնց մոտ առավելապես հանդիպում է բազմաօջախային Կաստ-
լեմանի հիվանդությունը (ԲԿՀ), [6,16,18]:

Ենթատեսակներ: Ըստ ավշահանգույցների ախտահարման
քանակի՝ ԿՀ-ը լինում է՝ եզակի օջախային Կաստլեմանի հիվանդու-
թյուն, ներառում է եզակի մեծացած ավշահանգույց կամ ռեգիոնար ավ-
շահանգույցների մեծացում, որոնք սահմանափակված են միայն մարմ-
նի տվյալ հատվածով, և բազմաօջախային Կաստլեմանի հիվանդու-

թյուն, որը ներառում է 2 և ավելի ավշահանգույցների խմբերի ախտահարում: ԲԿՀ-ն ունի իր տարատեսակները՝

- HHV-8 աուցացված ԲԿՀ (կարող է լինել HIV+ կամ HIV-),
- POEMS աուցացված ԲԿՀ (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal plasma cell disorder, skin changes),
- իդիոպաթիկ ԲԿՀ, սովորաբար լինում է HHV-8 - և HIV-:

Իդիոպաթիկ ԲԿՀ-ի դեպքում հիվանդները կարող են ունենալ TAFRO համախտանիշ, որն արտահայտվում է թրոմբոցիտոպենիայով, ասցիտով, ռետիկուլին ֆիբրոզով, երիկամային դիսֆունկցիայով, օրգանոմեգալիայով կամ չունենալ, հայտնի է որպես iMCD-not otherwise specified, iMCD-NOS [1]:

Նշված աշխատանքում անդրադարձ է կատարվելու եզակի օջախային Կասսուլեմանի հիվանդության կլինիկական դրսևորումներին, ախտորոշման և բուժման ժամանակակից մոտեցումներին:

Եզակի օջախային Կասսուլեմանի հիվանդություն

Եզակի օջախային Կասսուլեմանի հիվանդությունը մարմնի մեկ շրջանում տեղակայված մեկ կամ մի քանի ավշային հանգույցների մեծացումն է, որը բնութագրվում է բնորոշ հյուսվածաախտաբանական նշաններով [5,6]:

Հյուսվածաախտաբանական առանձնահատկությունները

ԵԿՀ ախտահյուսվածաբանական տեսակները երեքն են՝ հիալինանոթային, պլազմաբջջային և խառը: Հիալինանոթային ենթատեսակի դեպքում ավշային հանգույցը բնութագրվում է կապսուլյար ֆիբրոզի օջախներով, միաժամանակ ավշահանգույցի միջով անցնող լայն ֆիբրոզ ժապավենների շերտերով: Պլազմաբջջայինի դեպքում ավշային հանգույցի ինտերֆոլիկուլյար զոնայում կան պլազմոցիտար բջիջների շերտեր, այս տեսակն առավել բնորոշ է ԲԿՀ տարատեսակներին, սակայն հազվադեպ կարող է հանդիպել նաև ԵԿՀ-ի դեպքում: Խառը բջջային տարատեսակը բնորոշվում է հիալինանոթային փոփոխություններով և պլազմատիկ բջիջների առկայությամբ: ԵԿՀ-ի 50% դեպքերում առկա է հիալինանոթային հյուսվածաախտաբանական ենթատիպը: 10-25%-ը պլազմաբջջային տեսակն է, մնացածը բաժին է ընկնում խառը տեսակին [1,4,5,6,11]:

Կլինիկա

ԵԿՀ ունեցող հիվանդները սովորաբար անախտանիշ են և հայտնվում են կլինիցիստի ուշադրության կենտրոնում, երբ ֆիզիկալ

զննմամբ կամ գործիքային հետազոտություններով հայտնաբերված է լինում մեծացած ավշահանգույց: Հիվանդների որոշ մասը ներկայանում են ավշային հանգույցների մեծացմամբ և դրա հետևանքով հյուսվածքների ճնշմամբ ուղեկցվող ախտանիշներով[20]:

ԵԿՀ-ով 278 պացիենտների դեպքերի ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ ախտահարված ավշային հանգույցների միջին չափսը 5,5սմ է, որը ԲԿՀ-ի հետ համեմատած մեծ է: Ըստ նշված հետազոտության տվյալների՝ առավել հաճախ ախտահարվում են կրծքավանդակը (29%), պարանոցը (23%), որովայնը (21%), հետորովայնամզային տարածությունը (17%), կարող են ախտահարվել նաև կոնքի, անոթափոսի և ածուկային շրջանի ավշահանգույցները: Առավել հազվադեպ են հանդիպում թոքի, օրբիտայի, քթոմպանի, փայծաղի և բարակ աղիների ախտահարումները[3,7,10, 15,21]:

Սովորաբար ախտահարվում է մեկ ավշահանգույց, իսկ մի քանիսի ընդգրկման դեպքում կարևոր է ավշահանգույցների՝ միևնույն շրջանում լինելը: Եթե լիմֆադենոպաթիան հայտնաբերվել է մարմնի տարբեր հատվածներում, իսկ HHV-8-ը եղել է բացասական, ապա գործ ունենք իդիոպաթիկ բազմաօջախային Կաստլեմանի հիվանդության հետ[14]:

Ի տարբերություն հիպլին-անոթային ենթատեսակի, որի դեպքում կլինիկորեն դիտվում է ուռուցքային զանգվածով հարևան օրգանների ճնշում, պլազմատիկ հյուսվածաախտաբանական ենթատեսակի ԵԿՀ ունեցող պացիենտների մոտ հազվադեպ, սակայն կարող են դիտվել համակարգային նշաններ, ինչպես իդիոպաթիկ ԲԿՀ-ի ժամանակ: Այդպիսի նշաններ են՝

- կոնստիտուցիոնալ նշաններ (տենդ $>38^{\circ}\text{C}$, քաշի կորուստ, գիշերային քրտնարտադրություն, հոգնածություն),
- սպլենոմեգալիա և կամ հեպատոմեգալիա,
- սացիտ, պերիֆերիկ այտուցներ, պլերայում հեղուկի կուտակում,
- մաշկային փոփոխություններ,
- ինտերստիցիալ լիմֆոցիտար պնևմոնիտ[6]:

Ախտորոշում

ԵԿՀ-ն ախտորոշվում է լիմֆոմայի կլինիկական կասկածով կատարված բիոպսիայից հետո: Հյուսվածաախտաբանական առանձնահատկությունների հայտնաբերումից հետո կարևոր են մանրակրկիտ հետազոտությունները՝ հյուսվածաբանորեն համընկնող (overlap) վիճակները հայտնաբերելու նպատակով: Այդպիսի վիճակներ են՝

- ինֆեկցիոն հիվանդությունները (HIV-ասոցացված ադենոպաթիա, EBV, սիֆիլիս, բորբոքային պսևդոտուցք),
- նեոպլազիաները (Հոջկինի լիմֆոմա, ոչհոջկինյան լիմֆոմա (ֆոլիկուլյար, մարգինալ զոնա, թիկնոցաբջջային, լիմֆոպլազմոցիտար), ֆոլիկուլյար դենդրիտային բջջի սարկոմա, պլազմացիտոմա),
- աուտոիմուն հիվանդությունները (համակարգային կարմիր գայլախտ, ռևմատոիդ արթրիտ, Felty's syndrom, աուտոիմուն լիմֆոպրոլիֆերատիվ սինդրոմ),
- այլ (ֆոլիկուլյար հիպերպլազիա, HHV8- ասոցացված բազմաօջախային Կասսլեմանի հիվանդություն կամ իդիոպաթիկ ԲԿՀ), [6,9]:

Գործիքային հետազոտություններից անհրաժեշտ է իրականացնել համակարգչային շերտագրություն (ՀՇ) կամ պոզիտրոն էմիսիոն շերտագրություն (ՊԷՇ/ՀՇ) հետազոտությունները: Օրգանիզմի ցանկացած ավշային հանգույց կարող է ախտահարվել Կասսլեմանի հիվանդության ժամանակ, ուստի հարկավոր է հետազոտությունը կատարել պարանոցի, կրծքավանդակի, որովայնի և կոնքի խոռոչի ներգրավմամբ, որպեսզի տարբերակվի ԵԿՀ-ն ԲԿՀ-ից: ԵԿՀ-ին առավել բնորոշ է ավշահանգույցի մեծ չափը, համեմատած ԲԿՀ-ի հետ [9,12]:

ՊԷՇ/ՀՇ հետազոտությունը տեղեկատվություն է տալիս ավշային հանգույցի մետաբոլիկ ակտիվության մասին, անգամ եթե այն մեծացած չէ: ԵԿՀ-ի դեպքում ստանդարտացված կլանման արժեքը՝ standardized uptake value (SUV), ավելի ցածր է լիմֆոմաների համեմատ: SUVmax-ի արժեքը 3-8 է Կասսլեմանի հիվանդության տարատեսակների ժամանակ, այնինչ լիմֆոմաների դեպքում՝ ավելի բարձր [8, 20]:

Խորհուրդ տրվող լաբորատոր հետազոտություններն են՝

- արյան ընդհանուր քննություն (սակավարյունությունը գնահատելու համար),
- C- ռեակտիվ սպիտակուցի մակարդակ,
- էրիթրոցիտների նստեցման արագություն,
- սպիտակուցների քանակի որոշում (հիպոալբումինեմիան և հիպերգամագլոբուլինեմիան հայտնաբերելու համար),
- HIV սերոլոգիա (սովորաբար բացասական է), HHV-8 ՊՇՌ,
- ANA, ռևմատոիդ գործոնի որոշում:

Շատ կարևոր է իմունահիստոքիմիական հետազոտությամբ բացառել HHV-8-ը (LANA 1 մարկեր), լիմֆոմաները, պլազմոցիտոման, EBV-ը (EBER- Epstein-Barr virus-encoded small RNAs), [2,9]:

Բուժում

Ներկայումս ԵԿՀ-ի համար չեն իրականացվել ռանդոմիզացած ստուգիչ հետազոտություններ հազվադեպության պատճառով, ուստի չկան 1-ին մակարդակի ապացույցներ բուժման վերաբերյալ: Փոխարենը, հիմնվելով գրականության վերլուծությունների, կլինիկական դեպքերի տվյալների վրա, մշակվել է բուժման մոտեցում, որի ապացուցողական հիմքը 2A, 2B, 3-րդ մակարդակում է [9, 19]:

ԵԿՀ ունեցող 278 պացիենտների տվյալների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ վիրահատությունից հետո նշված խմբի պացիենտների ապրելիությունը կազմել է 90% [15]:

Ներկայումս վիրահատությունը համարվում է ոսկե ստանդարտ ԵԿՀ-ի համար: Սակայն հարկավոր է հաշվի առնել, որ կախված նրանից ախտահարված ավշահանգույցները վիրահատելի են, թե՞ ոչ, բուժման մոտեցումը փոխվում է: Մյուս կողմից վիրահատելի ավշահանգույցների մեծ չափերը նույնպես խնդրահարույց են, քանի որ առատ արյունամատակարարման պատճառով առաջանում են ներվիրահատական արյունահոսություններ: Այս նպատակով առաջարկվում է իրականացնել նախավիրահատական էմբոլիզացիա՝ վիրահատությունն անվտանգ դարձնելու նպատակով [9]:

Ոչ վիրահատելի ԵԿՀ-ի դեպքում բուժման մոտեցումներն են՝

1. հսկողություն - ասիմպտոմ և այն սիմպտոմատիկ հիվանդների դեպքում, ովքեր, ստանալով ռիտուքսիմաբ/ստերոիդներ կամ հակա-IL6 մոնոկլոնալ հակամարմիններ, դարձել են ասիմպտոմ,
2. ռիտուքսիմաբ/ստերոիդներ - հարևան օրգանների վրա ճնշման և արտահայտված սիմպտոմների դեպքում,
3. հակա-IL-6 մոնոկլոնալ հակամարմիններով թերապիա (սիլտուքսիմաբ, տոցիլիզումաբ) - բորբոքային նշանների դեպքում (քաշի կորուստ, գիշերային քրտնարտադրություն, տենդ, ախորժակի վատացում),
4. վիրահատություն - դեղորայքային բուժումից հետո, երբ ավշահանգույցները դառնում են վիրահատելի,
5. ճառագայթային բուժում - խորհուրդ է տրվում այն պացիենտներին, ովքեր դեղորայքային բուժումից հետո ունեն սիմպտոմներ, իսկ ավշահանգույցները շարունակում են մնալ ոչ վիրահատելի [1,9,13]:

Պացիենտների վիճակը պետք է գնահատվի բուժումն ավարտելուց հետո: Հարկավոր է սահմանել 1-3 ամիս հսկողություն՝ գնահատելու համար բուժման նկատմամբ պատասխանը, ռեցիդիվներն ու

բարդությունները: Դա կատարվում է՝ հիմնվելով զանգատների, ֆիզիկալ զննման, լաբորատոր և գործիքային հետազոտությունների վրա:

Ամբողջական հեռացումից հետո տարվա մեջ անհրաժեշտ է իրականացնել լաբորատոր և գործիքային (ՀՇ) հետազոտություններ: Ամենամյա գործիքային հետազոտությունը դադարեցվում է 5 տարի հետո, եթե պացիենտի մոտ որևէ փոփոխություն չի նկատվել [9]:

Ընդունված է 05.04.22

Современные подходы к диагностике и лечению уницентрической болезни Кастлемана

**Յ. Ա. Минасян, М. Т. Петросян, Л. С. Акопян, Г. Н. Тамамян,
С. О. Данелян, Л. Р. Саргсян**

Болезнь Кастлемана – редкое лимфопролиферативное заболевание, связанное с вирусами HHV-8 и ВИЧ. В настоящее время существуют два типа болезни Кастлемана в зависимости от распространенности пораженных лимфатических узлов: уницентрический и мультицентрический. Уницентрический тип включает поражение одной или нескольких групп лимфоузлов. Диагноз ставится при гистологическом и иммуногистохимическом исследовании удаленного лимфатического узла. Кроме того, важно отличать уницентрический тип от мультицентрического, для которого ПЭТ/КТ-скрининг является отличным методом. Подход к лечению уницентрической болезни Кастлемана заключается в хирургическом удалении всех пораженных лимфатических узлов, а в неоперабельных и бессимптомных случаях назначают лечение. В симптоматических случаях следует рассмотреть возможность иммуносупрессивной терапии (ритуксимаб, стероиды, анти-IL6 антитела) с последующим хирургическим вмешательством или радиотерапией.

Modern Approaches to Diagnosis and Management of Unicentric Castleman Disease

**E. A. Minasyan, M. T. Petrosyan, L. S. Hakobyan, G. N. Tamamyan,
S. H. Danelyan, L. R. Sargsyan**

Castleman disease is a rare lymphoproliferative disorder associated with HHV-8 and HIV viruses. Currently, there are two types of Castleman disease based on the prevalence of affected lymph nodes: Unicentric Castleman disease and Multicentric Castleman disease. Unicentric Castleman disease involves a lesion of one lymph node or lymph nodes in the same group. The diagnosis is made by histological and immunohistochemical examination of the removed lymph node. Furthermore, it is essential to distinguish Unicentric Castleman disease from Multicentric Castleman disease, for which PET/CT screening is an excellent method. The treatment approach of Unicentric Castleman disease is the surgical excision of all affected lymph nodes, and in

non-resectable and asymptomatic cases, control is prescribed. In symptomatic cases, immunosuppressive therapy (rituximab, steroids, anti-IL6 antibodies) should be considered, followed by surgery or radiotherapy.

Գրականություն

1. *Angela Dispenzieri, David C. Fajgenbaum.* Overview of Castleman disease
2. *Antonino Carbone, Margaret Borok, Blossom Damania et al.* Castleman disease. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 25;7(1):84.
3. *Badi Rawashdeh, Mark Meyer, Dong Yimin et al.* Unicentric Castleman's disease presenting as a pulmonary mass: a diagnostic dilemma. *Am J Case Rep.*, 2015, 30;16:259-61.
4. *Blood*, 2020, 16;135(16):1353-1364.
5. *Danielle M P Cronin, Roger A. Warnke.* Castleman disease: an update on classification and the spectrum of associated lesions. *Adv Anat Pathol.*, 2009, 16(4):236-46.
6. *David C. Fajgenbaum, MD, MBA, MSc, Arnold S. Freedman, MD, Rebecca F. Connor, MD.* Unicentric Castleman disease. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/unicentric-castleman-disease?search=Castleman's disease](https://www.uptodate.com/contents/unicentric-castleman-disease?search=Castleman's+disease).
7. *David C. Fajgenbaum, Thomas S. Uldrick, Adam Bag et al.* International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*, 2017, 129(12):1646-165.
8. *Dongwan Kang, Joonsik Lee, Hwa Lee, and Sehyun Baek.* Unicentric Castleman's disease in the orbit: A case report. *Indian J Ophthalmol.*, 2015, 63(6): 555–557.
9. *Eric Oksenhendler, David Boutboul, David Fajgenbaum, Adrien Mirouse, Claire Fieschi, Marion Malphettes, Laetitia Vercellino, Véronique Meignin, Laurence Gérard, Lionel Galicier.* The full spectrum of Castleman disease: 273 patients studied over 20 years. *Br J Haematol*, 2018, 180(2):206-216.
10. *Frits van Rhee, Eric Oksenhendler, Gordan Srkalovic et al.* International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castleman disease. *Blood Adv.*, 2020, 4(23): 6039–6050.
11. *Hee-Jeong Lee, Ho-Jong Jeon, Sang-Gon Park, and Chi-Young Park* Castleman's disease of the spleen. 2015, 7; 21(5): 1675–1679.
12. *Ibrahim Saeed-Abdul-Rahman, Ali M. Al-Amri.* Castleman disease. *Korean J Hematol.*, 2012, 47(3): 163–177. 25.
13. *Jacob D. Soumerai, Aliyah R. Sohani, Jeremy S. Abramson.* Diagnosis and management of Castleman disease. *Cancer Control*, 2014, 21(4):266-78.
14. *Kah-Lok Chan, Stephen Lade, H. Miles Prince, Simon J. Harrison.* Update and new approaches in the treatment of Castleman disease. *J Blood Med*, 2016, 7: 145–158.
15. *Li Yu, Meifeng Tu, Jorge Cortes, Zijun Y Xu-Monette et al.* Clinical and pathological characteristics of HIV- and HHV-8-negative Castleman disease. *Blood*, 2017, 23;129(12):1658-1668.
16. *Nadia Talat, Ajay P. Belgaumkar, Klaus-Martin Schulte.* Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases. *Ann Surg*, 2012, 255(4):677-84.
17. *Nadia Talat, Klaus-Martin Schulte.* Castleman's disease: systematic analysis of 416 patients from the literature. *Oncologist*, 2011, 16(9):1316-24.
18. National Organization for Rare Disorders. Castleman disease Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/castleman-disease/>.
19. *Nikhil Munshi, Maneesha Mehra, Helgi van de Velde, Avinash Desai, Ravi Potluri, Jessica Vermeulen.* Use of a claims database to characterize and estimate the incidence rate for Castleman disease, 2015, 56(5):1252-60. doi: 10.3109/10428194.2014.953145.

20. *Patricia B. Burns, MPH, Rod J. Rohrich, MD, Kevin C. Chung, MD, MS3*, The Levels of Evidence and their role in Evidence-Based Medicine, *Plast Reconstr Surg.*, 2011, 128(1): 305–310.
21. *Raymond S M Wong*. Unicentric Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2018, 32(1):65-73.
22. *Warqaa Akram, John Degliomini, Marc K. Wallack, Shan Huang, Enyioma Okechukwu, Tam Eric*. Unicentric Castleman's Disease Masquerading as a Carcinoid Tumor of the Small Intestine. *Am Surg.*, 2016, 82(9):e287-9.

УДК 618.33

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.4-27

К вопросу об этиологии и прогнозе неразвивающейся беременности

А.А. Гаспарян^{1,2}, С.А. Арутюнян³

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

²Медицинский центр «Эребун»
0087, Ереван, ул. Титоградян, 14,

³Больничный комплекс «Гераци» (ЕГМУ им. М.Гераци, клиника кардиологии)
0025, Ереван, ул. Абовяна, 60

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, частота, этиология, патогенез, факторы риска, инфекции, хромосомные аномалии, missed abortion, pathogenesis

Неразвивающаяся беременность (НБ) рассматривается как одна из форм невынашивания беременности. Проблема актуальна и имеет как медицинское, так и социальное значение [7]. Заболеваемость женщин фертильного возраста с НБ резко возросла в последние годы [25]. Снижение рисков и частоты НБ включено в первоочередные цели ООН [43].

На сегодняшний день НБ является распространенной акушерской проблемой, которой присуща высокая частота [32]. В Англии частота НБ составляет 2,8% (гибель эмбриона – 62,5%, анэмбриония – 37,5%), в США – 15% [16]. В среднем частота НБ составляет около 15% от общего количества клинически диагностированных беременностей [21].

При анализе частоты встречаемости НБ в зависимости от срока гестации выявлены достоверно более частые потери до 10 недель (83,3%), в 4 раза реже – от 10 до 17 недель (16,7%) [3].

В свете представленных количественных показателей подчеркнем, что на современном этапе развития клинической практики УЗИ позволяет диагностировать 2 типа НБ: анэмбрионию и гибель эмбриона (плода). Чаще встречается анэмбриония (отсутствие эмбриона в полости плодного яйца после 7 недель беременности). Второй тип характеризуется присутствием плодного яйца и эмбриона обычной формы и размеров при отсутствии признаков жизнедеятельности плода. В дальнейшем размеры матки отстают от срока беременности, а в структуре плодного яйца наблюдается деформация, что приводит к нечетким контурам и форме плодного яйца [15].

Несмотря на большое количество работ, посвященных проблеме НБ, окончательные этиологические факторы рассматриваемой патологии четко не определены [7]. Факторы риска и этиология НБ имеют многофакторный характер, и многие вопросы рассматриваемой проблемы остаются недостаточно изученными по сей день [42].

Этиологические факторы НБ окончательно не определены, но роль генетических, иммунологических, инфекционных и эндокринных причин не подвергается сомнению [5].

Сообщается, что генетические и иммунологические факторы при НБ преобладают на крайне ранних сроках гестации; гормональные – в 7–9 недель; аутоиммунные и тромбофилии – в 10–16 недель; инфекционные и анатомические – на более поздних сроках гестации [8, 20].

Хромосомные аномалии принято считать основной причиной НБ. Мутации имеют спорадический характер и современные знания и методы диагностики не позволяют проводить раннюю диагностику отмеченной патологии. Хромосомные аномалии могут быть диагностированы *post factum*, а их присутствие не позволяет однозначно судить об отсутствии у женщины других причинно-следственных факторов. Последующие беременности могут иметь благоприятные исходы [9].

Проведено сравнение материнских и эмбриональных хромосомных характеристик при НБ и прогрессирующей беременности. В результате исследования, проведенного на 131 женщине, установлено, что частота эмбриональных хромосомных аномалий составила 3,9% у эмбрионов при физиологически протекающей беременности, в то время как у эмбрионов при НБ – 64,8%. Вспомогательные репродуктивные технологии и предшествующие НБ приводили к возрастанию риска эмбриональных хромосомных аномалий в 1,637 (95% доверительный интервал (ДИ)= 1,573; 4,346, $p=0,010$) и 3,111 (95% ДИ=1,809; 7,439, $p<0,001$) раза соответственно. Кроме того, с увеличением возраста на 1 год риск эмбриональной хромосомной аномалии возрастал на 14,4% (отношение шансов (ОШ)= 1,144, 95% ДИ= 1,030; 1,272, $p=0,012$) [31].

В хромосомных абберациях преимущественно диагностируются аутосомные трисомии, частота которых увеличивается с возрастом матери. Наиболее частый вариант трисомии: по 21-й хромосоме – синдром Дауна, по 13-й хромосоме – синдром Патау, по 18-й хромосоме – синдром Эдвардса [15].

Аутосомная трисомия выявлена более чем в половине патологических кариотипов, моносомия – в 20 – 25% наблюдений, транслокация – 2 – 10% [39].

Таким образом, аномалиям кариотипа принадлежит доминирующее значение в этиологии НБ ранних сроков. Следует также отметить, что отсутствие видимых хромосомных мутаций при стандартном кариотипировании не исключает всего спектра генетических нарушений. В ряде

случаев необходимо более детальное заключение с использованием молекулярно-цитогенетических и молекулярно-генетических (FISH, CGH) методов [19].

Предположительно, в этиологии НБ определенную роль могут играть нарушения взаимодействия сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и его рецепторов (VEGFR1, VEGFR2) в тканях матери и эмбриона. VEGF участвует в процессах ангиогенеза, связываясь с VEGFR1 и VEGFR2 и активируя их, что служит пусковым механизмом роста эндотелиальных клеток сосуда, которые выступают в роли определяющих элементов кровеносных сосудов (капилляров, вен, артерий). Дискоординация процессов ангиогенеза может быть причиной нарушения имплантации и, как следствие, самопроизвольных выкидышей. Основой для данного предположения послужили данные иммуногистохимического исследования VEGF и его рецепторов в плацентарной и децидуальной тканях 80 женщин с самопроизвольным неполным абортом ($n=20$), НБ ($n=20$), поражением яйцеклетки ($n=20$) и с самопроизвольными выкидышами на ранних сроках ($n=20$). По сравнению с контролем во всех исследуемых группах выявлена более слабая иммунореактивность VEGF в цитотрофобластах и синцитиотрофобластах ворсин плаценты и эндотелиальных клетках децидуальной оболочки ($p=0,002$, $p=0,003$, $p<0,001$ соответственно). Децидуальные эндотелиальные клетки исследуемых групп, за исключением пораженной яйцеклетки, показали более слабую иммунореактивность VEGFR1 по сравнению с контролем ($p<0,001$). Цитотрофобласты ворсин плаценты, синцитиотрофобласты, децидуальные эндотелиальные клетки и эпителиальные клетки желез эндометрия показали более слабую иммунореактивность VEGFR2 во всех группах исследования по сравнению с контролем ($p<0,001$). Эндотелиальные клетки плацентарных ворсин показали самую слабую иммунореактивность VEGFR2 в группе неполного аборта и самое сильное окрашивание в группе поврежденных яйцеклеток ($p<0,001$). Эти результаты позволяют предположить, что сниженная экспрессия VEGFR1 в децидуальной оболочке и более слабая экспрессия VEGF и VEGFR2 в ворсинах плаценты и децидуальной оболочке могут быть связаны с преждевременной потерей беременности [23].

Цель одного из исследований состояла в определении сывороточных факторов – предикторов НБ. Диагноз НБ был основан на визуализации плодного яйца без сердечных сокращений плода с помощью трансвагинального ультразвукового исследования. Оценено клиническое значения 4 сывороточных факторов: гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аденозиндезаминазы (АДА) и фибриногена (ФИБ). Сывороточные уровни ГГТ, АДА и ФИБ статистически значимо различались между женщинами с НБ и женщинами с прогрессирующей беременностью. Среди женщин с НБ уровни ГГТ и АДА были резко повышены

($p < 0,0001$ и $p = 0,0459$ соответственно), в то время как уровни ФИБ были ниже ($p = 0,0084$) по сравнению с контрольной группой. Уровни ЛДГ демонстрировали незначительную тенденцию к более низким уровням у женщин с НБ ($p = 0,3951$). Интересно, что наблюдаемое значительное повышение уровня ГГТ в сыворотке среди женщин с НБ не зависело от возраста матери. Это исследование показало, что ГГТ может быть полезным маркером, связанным с НБ [25].

Изучены уровни витамина D и сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) в плазме крови при НБ. Установлено, что дефицит витамина D является фактором риска НБ. При снижении концентрации кальцидиола плазмы ниже 10 нг/мл риск развития НБ возрастает в 4,74 раза. Уровень СЭФР при этом в 5,1 раза выше нормативного. Таким образом, уровни витамина D и СЭФР являются диагностическим методом прогнозирования НБ [10].

Определена взаимосвязь дефицита витамина D, полиморфизма rs10735810 гена VDR (A>G) и риска НБ. Генотипирование полиморфизма rs10735810 гена рецептора витамина D (VDR A>G) выполнено у 177 пациентов. Результаты исследования позволили установить, что самый высокий риск НБ формируют три предиката: курение, уровень 25(OH)D в сыворотке $< 6,5$ нг/мл и генотипы VDR AA и GG [35].

В ретроспективном исследовании методом «случай-контроль» изучались индексы тромбоцитов у пациенток с диагнозом НБ. Из 500 случаев 228 женщин с НБ составили основную группу, а 272 здоровые беременные – контрольную группу. В исследование были включены женщины в возрасте 18–45 лет и со сроком беременности 6–14 недель. Установлено, что в группе с НБ значение PDW было выше ($p = 0,007$), тогда как значения MPV тромбоцитов и PCT были ниже (соответственно $p < 0,001$ и $p = 0,008$), чем в контрольной группе [21].

В другом исследовании сообщается, что все параметры тромбоцитов при НБ были достоверно выше по сравнению с таковыми при физиологически протекающей беременности ($p < 0,05$). Было обнаружено, что ширина распределения тромбоцитов имеет наибольшую чувствительность в прогнозировании НБ [37].

Изучена эффективность тромбокрита (PCT), отношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и индекса массы тромбоцитов (PMI) в прогнозе НБ. В исследование были включены 926 беременных: 474 женщин с НБ и 452 пациентки с физиологической беременностью. Достоверных различий между отмеченными группами по возрасту, неделям гестации, массе тела, паритету, патологии щитовидной железы не выявлено ($p > 0,05$). Значения PMI, PCT и NLR были значительно выше в группе с НБ ($p < 0,05$). Несмотря на сильную положительную взаимосвязь между PMI и PCT, была и отрицательная связь между PMI и NLR ($p < 0,05$). Уровни $PCT > 0,24$, $NLR > 2,99$ и $PMI > 2430,9$ были значительно связаны с повышенным риском

НБ ($p < 0,05$). Логистический регрессионный анализ показал, что увеличение РСТ на одну единицу приводит к статистически значимому 3,41-кратному увеличению риска НБ, увеличение NLR привело к увеличению в 2,56 раза, а увеличение PMI на одну единицу привело к увеличению в 1,004 раза ($p < 0,05$). Сделан вывод о том, что PMI, NLR и РСТ являются важными предикторами замершей беременности [40].

Для определения возможности использования гематологических параметров в качестве предикторов НБ проведено ретроспективное исследование случай-контроль 476 беременных, разделенных на основную группу (238 наблюдений с НБ) и контрольную группу (238 здоровых беременных). Средний возраст в основной группе составил 33,5 года, а средний возраст в контрольной группе – 32 года. Отмечена значительная разница между группами ($p = 0,01$). Установлено достоверное различие при рассмотрении паритета ($p = 0,002$). Количество курящих было выше в группе с НБ ($p < 0,001$). Достоверной корреляции между средним объемом тромбоцитов ($p = 0,155$; $OR = 1,097$), относительной шириной распределения тромбоцитов по объёму ($p = 0,695$; $OR = 0,991$), РСТ ($p = 0,468$) и исходом беременности не установлено. Сделан вывод о том, что рассмотренные гематологические параметры не могут использоваться в качестве скринингового или диагностического теста при НБ [28].

Изучена эффективность системного иммуновоспалительного индекса (SII) в прогнозировании НБ. Помимо SII (количество нейтрофилов $\times$ количество тромбоцитов/количество лимфоцитов), рассмотрены такие показатели, как соотношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR) и соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR). Установлено, что значения SII были статистически существенно выше в группе с НБ, чем в группе контроля ($917,1 \pm 549,7$ и $557,1 \pm 193,7$ соответственно; $p < 0,001$). При проведении логистической регрессии было обнаружено, что SII является независимым предиктором НБ ($ОШ = 2,85$, 95% ДИ = 1,34–4,15, $p < 0,001$). Диагностическая ценность SII была выше, чем при использовании только PLR или NLR. Значение $SII > 709,75$ предсказывало развитие НБ с чувствительностью 64,0% и специфичностью 80,9%. Таким образом, индекс SII, полученный из комбинации количества лимфоцитов, тромбоцитов и нейтрофилов, был более ценным, чем оценка этих параметров в отдельности, а индекс SII может использоваться в качестве прогностического маркера НБ [38].

Исследованы тесты функции свертывания крови (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время–АЧТВ), определение статуса фибринолиза (фибриноген, D-димер), тесты функции антикоагуляции (протеин С, белок S и антитромбин III) и волчаночные антикоагулянты (LAC). По сравнению со здоровыми женщинами репродуктивного возраста при НБ уровень D-димера, количество тромбоцитов были выше, а уровень антитромбина III был ниже ($p < 0,05$). Кроме того,

многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что уровни D-димера, протеина С, белка S и антитромбина III имеют значительную прогностическую ценность для НБ. Эти результаты свидетельствуют о гиперкоагуляции у пациенток с НБ в анамнезе [22].

На большом клиническом материале (11182 женщины с НБ в анамнезе и 5298 пациенток с физиологически протекающей беременностью) изучены показатели свертывания крови (протромбиновое время, АЧТВ), определение статуса фибринолиза (фибриноген, D-димер), пробы антикоагулянтной функции (протеин С, белок S и антитромбин III) и ЛАС. По сравнению с физиологически протекающей беременностью при НБ уровень D-димера и количество тромбоцитов были выше, активность антитромбина III (АТ-III) была ниже ($p < 0,05$). У 13,1% пациенток с НБ обследование на ЛАС дало положительный результат, а агрегация тромбоцитов была повышена у 47,4% пациенток. Не установлено значительных различий в уровнях протромбинового времени, АЧТВ, фибриногена, протеина С и протеина S. Регрессионный анализ показал, что D-димер, АТ-III имели значимые прогностические возможности при НБ. Отмеченные данные свидетельствуют о гиперкоагуляции у женщин с НБ. Волчаночный антикоагулянт и D-димер были самыми сильными предикторами НБ [42].

Таким образом, мнения различных исследователей относительно использования гематологических показателей, в том числе тромбоцитарных индексов, при НБ противоречивы [21].

Генетические дефекты системы свертывания крови у беременной могут служить причиной НБ. Среди последних наиболее часто диагностируются: мутация фактора V Лейден, мутация протромбина G20210A, мутация метилтетрагидрофолатредуктазы, полиморфизм гена активатора плазминогена, полиморфизм тромбоцитарных рецепторов. Кроме того, на ранних сроках гестации возможно и неблагоприятное воздействие антифосфолипидных антител. Причиной НБ при антифосфолипидном синдроме служит нарушение плацентации и снижение сосудов плаценты. Также и при антифосфолипидном синдроме происходит тромбирование и повреждение маточно-плацентарных сосудов [5].

В качестве причин НБ могут рассматриваться и гормональные нарушения. Так, при дисфункции желтого тела снижается уровень прогестерона, что приводит к нарушениям процессов имплантации и, как следствие, к недостаточности маточно-плацентарного кровообращения, что и может привести к гибели плода и эмбриона. Аналогичные механизмы могут быть отмечены при гиперандрогении у женщины – синдром Штейна-Левенталя, адреногенитальный синдром, и при нарушенном функционировании щитовидной железы [5, 8].

Необходимо отметить, что для полноценной имплантации и физиологического течения беременности в женском организме происходит ряд

изменений в иммунной системе, заключающихся в локальной иммуносупрессии, что препятствует отторжению эмбриона. При НБ регистрируется возрастание уровней эмбриотоксических цитокинов и патологическая иммунная реакция на трофобласт [12].

Предложено при этом выделять пять категорий иммунных нарушений: I – совместимость пары по системе HLA и связь ее антигенов с патологией репродуктивной функции; II – антифосфолипидный синдром; III – антигистоновые и антинуклеарные антитела; IV – присутствие антиспермальных антител; V – неудачные циклы экстракорпорального оплодотворения с нарушениями имплантации [13].

Хронический эндометрит (ХЭ) служит модификатором локального иммунитета. В эндометриальной ткани происходит дифференцировка Т-хелперов: Th1 и Th2. Физиологическое течение беременности обеспечивается гуморальными иммунными реакциями Th2, а клеточное звено иммунитета Th1 может оказать abortивное действие [24].

Чрезмерная активация NK-клеток и макрофагов может приводить к потере плода, так как NK-клетки принимают участие в растворении трофобласта. Повышенная продукция и секреция цитокинов в результате активации макрофагов стимулирует NK-клетки [2, 17].

Белки, участвующие в воспалительном процессе, пролиферации и апоптозе в эндометрии, регулируются 25 генами. Нарушение активности генов при ХЭ приводит к дисорганизации синтеза провоспалительных цитокинов, факторов роста и процессов апоптоза. Отмеченные изменения приводят к снижению рецептивности эндометрия, что может выступать в качестве фактора НБ и стать вероятной причиной НБ [24]. Исход беременности определяет степень апоптоза трофобласта. Дискоординация процессов «ингибирование–индукция» апоптоза может привести к НБ [41].

При гистологическом исследовании в эндометрии женщин с НБ отмечена реакция Ариас-Стелла с лимфоидными инфильтратами, локализованными преимущественно вокруг желез и сосудов; в строме отмечены плазматические клетки и очаговое фиброзирование. В результате проведения иммуногистохимического исследования установлено, что хронический неактивный эндометрит присутствовал в 18,1% наблюдений, хронический эндометрит с аутоиммунным компонентом – в 45,5%, хронический аутоиммунный эндометрит – в 18,1%, обострение хронического аутоиммунного эндометрита – в 18,1%. Таким образом, наиболее часто НБ была сопряжена с хроническим аутоиммунным эндометритом [11].

В другой работе гистологическое исследование материала при НБ позволило установить, что в 67% наблюдений имели место воспалительные изменения, в 13% – склероз ворсин хориона, в 20% – нарушение васкуляризации плацентарной ткани [3].

У 87% женщин с диагнозом НБ обследование на инфекции, передающиеся половым путем, с использованием метода ИФА дало

положительные результаты. Механизмы воздействия инфекционных агентов заключаются в поражении всего хориона, но при этом степень поражения различных участков может быть выражена в разной степени. Отмечены патологические изменения хориальной пластинки, воспалительные инфильтраты лимфоцитами и плазмócитами стромы ворсин. На поверхности ворсин обнаружены отложения фибрина, что приводило к замурованию ворсин. Фиброз стромы, нарушения сосудистого рисунка или полное отсутствие сосудов обуславливали развитие плацентарной недостаточности и приводили к антенатальной гибели плода [6].

В 80,4% наблюдений НБ была ассоциирована с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, а инфицированность плода встречалась в 79,5– 86,3%. Высказано мнение, что НБ обусловлено при этом сочетанной урогенитальной инфекцией. Следует отметить, что при вирусном инфицировании имеет место поражение эндотелия сосудов и, как следствие, развитие тромбофилических состояний. Последнее обуславливает нарушения процессов инвазии и развития трофобласта и оказывает прямое и опосредованное эмбриотоксическое воздействие [5].

Установлено, что дисбактериоз кишечной микробиоты коррелирует с частотой НБ. Данный факт дает возможность понять роль изменений кишечной микробиоты в определенных нарушениях метаболизма липидов и потенциальных механизмах развития воспалительных процессов. Последнее позволит разработать новые терапевтические и профилактические мероприятия у женщин с НБ [26].

Оценено воздействие табакокурения, тяжелых металлов и фталатов на частоту НБ. Установлено, что для женщин с НБ по сравнению с пациентками с физиологически протекающей беременностью были присущи такие факторы риска, как возраст ($p=0,042$), пассивное курение ($p=0,021$), воздействие тяжелых металлов ($p=0,022$). Кроме того, у них определены высокие концентрации никотина ($p=0,037$), котинина ($p=0,018$), Cd ($p=0,01$), Pb ($p=0,038$), ДЭГФ ($p=0,001$) в волосах. Логистический анализ показал, что возраст (ОШ= 1,172, 95% ДИ= 1,036-1,327), уровни Cd (ОШ=8,931, 95% ДИ= 2,003-39,811), котинина (ОШ= 4,376, 95% ДИ= 1,159-16,531), ДЭГФ (ОШ= 1,863, 95% ДИ= 1,103–3,146) были важными факторами, ассоциированными с частотой НБ ($p<0,05$). Отказ от этих вредных веществ до наступления и на ранних сроках беременности может помочь предотвратить замершую беременность [44].

Фталаты являются одним из наиболее распространенных химических веществ, нарушающих работу эндокринной системы человека. Фталаты — это соли и эфиры фталевой кислоты, которые используются при производстве самых распространенных в быту веществ и предметов, пластмасса (например, пластиковая посуда, бутилированная вода). Хватает и незначительного времени, чтобы фталаты впитались в продукт,

который транспортируется по ленте. В одном из исследований было изучено влияние фталатов на риск НБ. Обследованы в общей сложности 123 женщины с НБ и 148 пациенток с прогрессирующей беременностью (контроль). В моче были определены 4 метаболита фталата (мометилфталат – ММФ, моноэтилфталат – МЭФ, монобутилфталат – МБФ, монобензилфталат – МБзФ) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Концентрации ММФ ($p < 0,001$) и МБФ ($p = 0,028$) были выше у женщин с НБ. Не выявлено существенных различий для концентраций МЭФ ($p = 0,076$) и МБзФ ($p = 0,380$). Кроме того, логистический анализ показал, что логарифмическое возрастание концентраций ММФ на одну единицу (ОШ=1,49, 95% ДИ=1,14-1,95) было положительно связано с риском НБ. Авторы заключают, что пренатальное воздействие фталатов может способствовать повышенному риску замершей беременности [29].

Недостаточно изученной остается проблема зависимости частоты НБ от воздействия загрязненного воздуха на мать. Для изучения данного вопроса проведен анализ течения беременности у 255 668 женщин, подвергавшихся воздействию твердых загрязнителей воздуха (твердые частицы $PM_{2,5}$, SO_2 , O_3 и CO). Установлено, что для всех отмеченных 4 факторов возрастание риска НБ связано с повышением концентрации загрязняющих веществ. Скорректированное отношение шансов риска НБ при возрастании воздействия SO_2 на $10,0 \text{ } \mu\text{г м}^{-3}$ составляет от 1,29 до 1,41, повышается до 1,52 и выше при более высоких концентрациях SO_2 , а при концентрациях $7,1\text{--}19,5 \text{ } \mu\text{г м}^{-3}$ снижается до 1,17. Это означает, что увеличение риска не является линейным. Полученные данные предоставляют доказательства связи бремени болезнью плода и воздействия загрязнения воздуха на мать [43].

Отдельное внимание уделяется анамнестическим и клиническим данным. Сообщается, что при однофакторном анализе установлено, что возраст, паритет, кесарево сечение в анамнезе, повторные аборт в анамнезе (≥ 3 самопроизвольных абортов), внематочная беременность в анамнезе и избыточная масса тела или ожирение ($ИМТ > 24 \text{ кг/м}^2$) оказывают влияние на частоту НБ. Однако при многофакторном анализе только возраст (более 30 лет против менее 30 лет: ОШ = 1,683, 95% ДИ = 1,017-2,785, $p = 0,043$); ИМТ (более 24 кг/м^2 против менее 24 кг/м^2 : ОШ = 2,073, 95 % ДИ = 1,056-4,068, $p = 0,034$); средний диаметр гестационного мешка и длина от темени до крестца (mGSD-CRL) (более 20,0 мм против менее 11,7 мм: ОШ = 2,960, 95% ДИ = 1,397-6,273, $p = 0,005$; $11,7 \text{ мм} < \text{mGSD-CRL} \leq 20,0 \text{ мм}$ против более 20,0 мм: ОШ = 0,341, 95% ДИ = 0,172-0,676, $p = 0,002$) были идентифицированы как независимые факторы риска НБ [30].

Проведен сравнительный анализ 220 беременных, разделенных на 2 группы: наличие НБ в анамнезе (100 наблюдений) и отсутствие НБ в анамнезе (120 наблюдений). Однофакторный анализ клинических данных

показал, что пожилой возраст, аномалии развития половых органов, лютеиновая недостаточность, аномалии эякулята супруга, микоплазменная инфекция, хламидийная инфекция, венерические заболевания, завивка или окрашивание волос во время беременности, лучевая перегрузка, паритет, самопроизвольный аборт в анамнезе, курение, употребление алкоголя и чрезмерная интимность с домашними животными имели значительную разницу между отмеченными группами ($p < 0,05$). При проведении профилактики НБ этим факторам следует уделять особое внимание [27].

Причинами нарушений развития беременности рассматривается и мужской фактор (malefactor) [33, 34]. В результате возрастания фрагментации ДНК сперматозоидов возрастает и риск самопроизвольного прерывания [36]. Определена роль гликоделина, слюно-спермального глобулина, бета-глобулина (составные компоненты семенной плазмы) в обеспечении полноценного функционирования сперматозоидов и формирования полноценного плодного яйца. Патология отмеченных факторов рассматривается как причина НБ.

Патология спермы мужчин может быть представлена повышенной вязкостью, сниженной подвижностью сперматозоидов, их агглютинацией и агрегацией, нарушением морфологии, низким уровнем гликоделина в спермальной жидкости, повышенной фрагментацией сперматозоидов, вирусным инфицированием. Негативное влияние мужского фактора реализуется через неполноценность сперматозоидов, что сопряжено с генетическим риском формирования дефектов зачатия и плодного яйца, а при ненарушенной генетической программе – с риском развития эмбриональной недостаточности [14].

То есть, для уменьшения вероятности замершей беременности необходима своевременная прегравидарная подготовка и здоровый образ жизни обоих супругов [3].

Определенную роль в этиологии НБ могут играть врожденные и приобретенные аномалии строения матки [18]. Приобретенные дефекты – истмико-цервикальная недостаточность, субмукозные миоматозные узлы, синехии – обладают более выраженным иницирующим потенциалом НБ [1, 34].

Таким образом, в качестве основных факторов риска НБ принято считать генетические, анатомические, инфекционные, эндокринные, иммунные. Значительное количество потерь беременности обусловлено инфекцией: персистирующей вирусной в сочетании с условно-патогенной микрофлорой. Особое внимание уделяется хроническому эндометриту, имеющему аутоиммунный характер, а также аллоиммунным нарушениям. Около 40% НБ имеют неясный генез [14].

Выявление пациенток группы риска по формированию НБ возможно при помощи тщательного сбора анамнеза, выяснения социальных фак-

торов, способствующих возникновению патологического состояния и оценки психоэмоционального статуса [10].

Недостаточный учет возможных этиологических факторов и условий, приводящих к НБ, увеличивает риск рецидива репродуктивных потерь. Диагностика причин невынашивания является важным звеном, определяющим терапевтическую тактику и подходы дальнейшего ведения супружеской пары, тем самым увеличивая возможности благоприятного исхода последующей беременности [4].

Поступила 06.06.23

Չգարգացող հղիության պատճառների և կանխատեսման հարցի շուրջ

Ա.Ա. Գասպարյան, Ս.Ա. Հարությունյան

Չգարգացող հղիությունը (ՉՀ) վաղաժամ կրկնվող վիժման հաճախակի և քիչ ուսումնասիրված պատճառներից մեկն է: Հոդվածում ներկայացված է ներքին և արտասահմանյան աղբյուրների ակնարկ ՉՀ-ի խնդրի վերաբերյալ: Վերանայումը ներկայացնում է ՉՀ-ի էթիոլոգիայի ժամանակակից ասպեկտները: Բացահայտված են ՉՀ-ի զարգացմանը նպաստող առաջատար գործոնները՝ էնդոկրին և իմունոլոգիական խանգարումներ մոր մոտ, քրոնիկ էնդոմետրիտ, քրոմոսոմային անոմալիաներ, վարակիչ գործոններ, ներառյալ սեռական ճանապարհով փոխանցվող վարակները, գենային մուտացիաները և արգանդի զարգացման անոմալիաները: Նկարագրված է իմունային և էնդոկրին համակարգերի դերը ՉՀ-ի ձևավորման գործում: Ռիսկի գործոնների և պաթոլոգիայի կանխատեսման հնարավորության հարցերի լայն շրջանակը հետագա ուսումնասիրության կարիք ունի: ՉՀ-ի հանգեցնող հնարավոր պատճառաբանական գործոնների և պայմանների անբավարար դիտարկումը մեծացնում է վերարտադրողական կորուստների կրկնության ռիսկը: Չգարգացող հղիությունների պատճառների ախտորոշումը կարևոր օղակ է, որը որոշում է ամուսնական զույգի հետագա վարման թերապևտիկ մարտավարությունն ու մոտեցումները՝ դրանով իսկ մեծացնելով հետագա հղիության բարենպաստ ելքի հնարավորությունը:

On the Issue of Etiology and Prognosis of Non-Developing Pregnancy

A. A. Gasparyan, S. A. Harutiunian

This article provides a review of domestic and international sources on the issue of non-developing pregnancy (NDP), which is a common yet poorly understood cause of early recurrent pregnancy loss. The review highlights contemporary aspects of NDP

etiology, identifying key factors contributing to its development, including endocrine and immunological disorders in the mother, chronic endometritis, chromosomal anomalies, infectious factors (including sexually transmitted infections), genetic mutations, and uterine developmental abnormalities. The role of the immune and endocrine systems in the pathogenesis of NDP is described. The wide range of risk factors and the potential for predicting this pathology necessitate further investigation. Insufficient consideration of possible etiological factors and conditions leading to NDP increases the risk of recurrent reproductive losses. The diagnosis of the causes of non-developing pregnancy plays a crucial role in determining therapeutic tactics and approaches for the subsequent management of the couple, thereby enhancing the chances of a favorable outcome in future pregnancies.

Литература

1. Айламазян Э.К. Акушерство. Национальное руководство. Под. ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М., 2009.
2. Андреева М.В., Неклюдова А.В. Пути преодоления инфекционных осложнений в акушерстве. Вестник ВолгГМУ, 2019, 4(72), с.21-25.
3. Аринцева А.А., Тимошкина А.С., Смирнова Т.И. Неразвивающаяся беременность: причины и следствия. Смоленский медицинский альманах, 2021, 2, с. 46-48.
4. Бектемирова Д.Р., Романова Ж.В., Душпанова А.Т. Неразвивающаяся беременность: основные abortивные причины. Вестник Казахского Национального мед. ун-та, 2021, 2, с. 25-32.
5. Боймуродова Д., Мадмусаева О. Влияние возраста и анамнеза женщины на развитие замершей беременности. Мировая наука, 2019, т.11, 32, с. 109-111.
6. Болатовна М.М., Ержанулы Р.А., Асылжанқызы Ш.А. Современные проблемы неразвивающейся беременности. Вестник Казахского Национального мед. ун-та, 2019, 1, с. 26-29.
7. Брагина Т.В., Петров Ю.А., Арндт И.Г., Евдокимова Е.П., Чернавский В.В. Клинико-диагностические и патогенетические аспекты неразвивающейся беременности. Мед.-фарм. журнал «Пульс», 2020, 22 (10), с. 6-9.
8. Буничева Н.В. Прогнозирование неразвивающейся беременности как основа снижения репродуктивных потерь. Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01, Пермь, 2016.
9. Волков А.Н., Начева Л.В. Случай гипертриплоидии у абортуса при неразвивающейся беременности. Фундаментальная и клин. мед., 2020, т. 5, 1, с. 99-102.
10. Енькова Е.В., Хоперская О.В. Ценность определения концентраций кальцидиола и сосудисто-эндотелиального фактора роста для прогнозирования неразвивающейся беременности. Научные результаты биомедицинских исследований, 2018, т.4, 4, с. 69-78.
11. Маркова А.А. Морфологические и иммуногистохимические изменения эндометрия при замершей беременности. Forcipe, 2021, 4 (S1), с. 676-678.
12. Петров Ю.А. Гистероскопическая характеристика женщин с ранними репродуктивными потерями. Вестник Российского ун-та дружбы народов. Серия: Медицина, 2011, 5, с.243-247.
13. Петров Ю.А. Оценка адаптационного и иммунного резерва женщин с хроническим эндометритом в зависимости от объема реабилитационной терапии. Валеология, 2016, 2, с. 35-39.
14. Посисеева Л.В. Неразвивающаяся беременность в анамнезе супружеской пары: факторы риска и реабилитация. Акушерство и гинекология, 2022, 10, с. 170-176.
15. Радзинский В.Е. Неразвивающаяся беременность. Методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины). Авт.-сост. В.Е. Радзинский и др. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015.

16. Радзинский В.Е. Неразвивающаяся беременность. 2-е изд., перераб. и доп. Под ред. В.Е. Радзинского. М., 2016 (Серия «Библиотека врача-специалиста»).
17. Сухих Г.Т., Шуриалина А.В. Хронический эндометрит. Руководство. М., 2013.
18. Таболова В.К., Корнеева И.Е. Влияние хронического эндометрита на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий: морфофункциональные и молекулярно-генетические особенности. Акушерство и гинекология, 2013, 10, с. 17-22.
19. Тихомирова С.В., Диунов А.Г., Палютина Е.Ю. и соавт. Анализ аномалий кариотипа плода при неразвивающейся беременности, наступившей естественным путем. Вестник Ивановской мед.академии, 2015, т. 20, 2, с. 34-39.
20. ACOG. Antiphospholipid syndrome. ACOG Practice Bulletin, N118 Obstet. Gynecol., 2011, v. 17, N 1, pp. 192-199.
21. Biyik İ., Aslan M.M., Keskin F. Association between platelet indices and missed abortion. Journal of Surgery and Medicine, 2019, v. 3, N 8, pp. 549-552.
22. Chen D., Wang J., Liu H. et al. Coagulation Status in Women with a History of Missed Abortion. 2023, <https://www.researchsquare.com/article/rs-2738495/v1>.
23. Col-Madendaq I., Madendaq Y., Altinkaya S.O. et al. The role of VEGF and its receptors in the etiology of early pregnancy loss. Gynecol. Endocrinol., 2014, v. 30, N 2, pp. 153–156.
24. Dimitriadis E., Nie G., Hannan P., Paiva P., Salamonsen LA. Local regulation of implantation at the human fetal-maternal interface. Int J Dev Biol., 2010, v. 54, pp. 313-322.
25. Fang J., Xie B., Chen B. et al. Biochemical clinical factors associated with missed abortion independent of maternal age: A retrospective study of 795 cases with missed abortion and 694 cases with normal pregnancy. Medicine (Baltimore), 2018, 97(50). - e13573.
26. Gao B., Zhao X., Liu X. et al. Imbalance of the Gut Microbiota May Be Associated with Missed Abortions: A Perspective Study from a General Hospital of Hunan Province. J. Immunol. Res., 2021 Dec, 20;2021:5571894. doi: 10.1155/2021/5571894. PMID: 34966824; PMCID: PMC8712186.
27. Gong G., Yin C., Huang Y. et al. A survey of influencing factors of missed abortion during the two-child peak period. J. Obstet. Gynaecol., 2021, v. 41, N 6, pp. 977-980.
28. Gurbuz T., Okcun N. T. The Role of Hematological Parameters in the Etiology of Missed Abortion. Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tip Dergisi., 2021, v. 18, N 1, pp. 691-695.
29. He J., Chang K., Liu S. et al. Phthalate levels in urine of pregnant women and their associated missed abortion risk. Reprod. Biol., 2021, v. 21, N. 1, 100476.
30. Jiang W.Z., Yang X.L., Luo J.R. Risk factors for missed abortion: retrospective analysis of a single institution's experience. Reprod. Biol. Endocrinol., 2022, 20(1):115.
31. Li X., Kang H., Yin H. et al. How many missed abortions are caused by embryonic chromosomal abnormalities and what are their risk factors? Front. Genet., 2023, N. 13. – 1058261.
32. Nori W., Abdulghani M., Roomi A. B. et al. To operate or to wait? Doppler indices as predictors for medical termination for first trimester missed abortion Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology. 2021, v. 48, N. 1, pp. 168-174.
33. Puscheck E. E. The impact of male factor on recurrent pregnancy loss / Puscheck E. E., Jeyendran R. S. Curr. Opin. Obstet. Gynecol., 2007, N. 3, pp. 222-228.
34. Puscheck E. E., Scott Lucidi R. FACOG Early Pregnancy Loss Workup / Updated: Jun 08, 2018, URL: <https://reference.medscape.com/article/266317-workup>.
35. Radzinsky V. E., Ramazanova F. U., Khamoshina M. B. et al. Vitamin D insufficiency as a risk factor for reproductive losses in miscarriage. Gynecol Endocrinol., 2021, v. 37, Sup. 1, pp. 8-12.
36. Robinson L. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: A systematic review and meta-analysis / Robinson L., Gallos I. D., Conner S. J., Rajkhowa M., Miller D., Lewis S. et al. Hum. Reprod., 2012, N. 27, pp. 2908- 2917.

37. *Salman A. F., Alrawi S., Hadi B. A. A., Nori, W.* Maternal platelets in missed abortion; from a clinical perspective JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association, 2021, v. 71, N. 12, S. 43-S46.
38. *Soykan Sert Z., Bülbül R.* Can the systemic immune-inflammation index be a useful marker for the prediction of a missed abortion in the first trimester of pregnancy. 2022, DOI: 10.1159/000527888.
39. *Sugiura-Ogasawara M., Ozaki Y., Katano K. et al.* Abnormal Embryonic Karyotype is the Most Frequent Cause of Recurrent Miscarriage. Hum Reprod., 2012, v. 27, N. 8, pp. 2297–2302.
40. *Uçkan K., Çeleğen İ., Baskiran Y., Hanligil E.* Can Platelet Mass Index Be Used As A Prognostic Marker In The Diagnosis of Missed Abortion Patients? Eastern Journal of Medicine, 2022, 27(4).
41. *Xiao Q., Zeng F. L., Tang G. Y. et al.* Expression of galectin-3 and apoptosis in placental villi from patients with missed abortion during early pregnancy Experimental and Therapeutic Medicine, 2019, v. 17, N. 4, pp.. 2623-2631.
42. *Yang S., Chen D., Wang J. et al.* Coagulation status in women with missed abortion, 2021, https://assets.researchsquare.com/files/rs-171135/v1_covered.pdf?c=1631853175.
43. *Zhang L., Liu W, Hou, K. et al.* Air pollution-induced missed abortion risk for pregnancies. Nature sustainability, 2019, v. 2, N. 11. pp. 1011-1017.
44. *Zhao R., Wu Y., Zhao F. et al.* The risk of missed abortion associated with the levels of tobacco, heavy metals and phthalate in hair of pregnant woman: A case control study in Chinese women. Medicine (Baltimore), 2017, v. 96, N. 51, e9388.

ՀՏԴ 618.11

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.4-41

Թիրախային թերապիայի և իմունաթերապիայի դերը ոնցիդիվոդ ձվարանների քաղցկեղի բուժման մեջ

Լ.Ա. Հարությունյան

ԵՊԲՀ, Ընդհանուր ուռուցքաբանության ամբիոն

0025, Երևան, Կոռյունի փ., 2

Միքայելյան վիրաբուժության ինստիտուտ

0052, Երևան, Հասրաթյան փ., 76

Բանալի բառեր. ձվարանների քաղցկեղ, ոնցիդիվ, թիրախային թերապիա, իմունաթերապիա

Ձվարանների քաղցկեղը գինեկոլոգիական չարորակ ուռուցքային հիվանդությունների մեջ մահացության հիմնական պատճառն է: Սպեցիֆիկ կլինիկական ախտանիշների և վաղ սքրինինգային ծրագրերի բացակայության պատճառով հիվանդների մեծ մասի մոտ հիվանդությունն ախտորոշվում է տարածված փուլերում [29]: Ցիտոտեղուկտիվ վիրահատությունը և պլատինի վրա հիմնված քիմիաթերապիան՝ պահպանողական թերապիայի հետ կամ առանց դրա (Բևացիգումաբ և/կամ պոլի-ADP ռիբոզա պոլիմերազի (PARP) ինհիբիտորներ) այս պաթոլոգիայի բուժման հիմքն են [3,31]:

Այնուամենայնիվ, հիվանդների մեծամասնության մոտ ժամանակի ընթացքում զարգանում է հիվանդության ախտադարձ, որի դեպքում, կախված առաջնային բուժման ավարտից մինչև ախտադարձի ի հայտ գալու ինտերվալը (մինչև 6 ամիս կամ 6 ամիս հետո), կրկին նշանակվում է քիմիաթերապիա պլատինե կամ ոչ պլատինե սխեմաների հիման վրա [21,23]: Սակայն բուժման արդյունավետությունը նվազում է ժամանակի ընթացքում՝ պլատինե դեղամիջոցների նկատմամբ ռեզիստենտականության առաջացման հետևանքով, ինչը բերում է ապրելիության ցուցանիշների կտրուկ նվազման:

Այդ կապակցությամբ վերջին տարիներին դեղերի գինանոցն ընդլայնվել է ի հաշիվ թիրախային դեղամիջոցների ավելացման: Հիմնական կիրառվող թիրախային խմբերն են Բևացիգումաբը, որը հումանիզացված մոնոկլոնալ հակամարմին է անոթների էնդոթելի աճի գործոնի (VEGF) դեմ [1,2,18,20,26], և պերօրալ ընդունմամբ պոլի (ADP-ribose) պոլիմերազի (PARP) ինհիբիտորները [19,24,25]: Բևացիգումաբը

ցույց է տվել որոշակի թերապևտիկ արդյունավետություն բազմաթիվ ռանդոմիզացված հետազոտություններում՝ համակցված էպիթելային ձվարանների քաղցկեղի ստանդարտ քիմիաթերապիայի հետ: Ընդ որում նկատելի է, որ այս պրեպարատի արդյունավետությունն աճում է այն հիվանդների մոտ, ովքեր ունեն մեծ ուռուցքային ծավալ:

Թիրախային դեղերի ներդրումը զգալիորեն ընդլայնել է բուժման հնարավորությունները և նպաստել ձվարանների քաղցկեղի բուժման անհատական ռազմավարությունների մշակմանը: BRCA մուտացիոն վերլուծությունն անհրաժեշտ է դարձել բուժման թերապևտիկ տարբերակների ընտրության ժամանակ [25]:

Օլապարիբը թիրախային խոստումնալից դեղամիջոցներից մեկն է, որը ներառված է միջազգային ուղեցույցներում [NCCN,12]: Այս դեղորայքն առավել արդյունավետ է BRCA1/2 գեների ժառանգական մուտացիաներով հիվանդների բուժման ժամանակ: Համաձայն III փուլի SOLO2/ENGOT-Ov21 հետազոտությունների՝ Օլապարիբով ադյուվանտ թերապիան հավաստիորեն (ավելի քան 3 անգամ) ավելացրել է առանց պրոգրեսիայի ժամանակահատվածը [pajade loren]: Կարևոր է նշել դեղամիջոցի օգտագործման հարմարավետությունը. պերօրալ ընդունումը և ամբուլատոր օգտագործումը թույլ են տալիս հիվանդին խուսափել ավելորդ հոսպիտալացումներից [17]:

Ռանդոմիզացված կրկնակի կույր պլացեբո կոնտրոլ NORA հետազոտությունը մեկ այլ PARP ինհիբիտոր Նիրապարիբի հետ ցույց է տվել ընդհանուր ապրելիության երկարացում թե՛ BRCA-մուտացված և թե՛ BRCA-չմուտացված, պլատին-զգայուն ռեցիդիվող ձվարանների քաղցկեղով հիվանդների մոտ [33]:

Նախկինում մեր գիտելիքները ձվարանների քաղցկեղի գենետիկական ներդրման մասին կենտրոնացած էին գրեթե բացառապես BRCA1/2 գեների մուտացիաների վրա: Սակայն վերջերս ի հայտ է եկել հոմոլոգ ռեկոմբինացիայի անբավարարության (HRD), ավելի մեծ երևույթի մասին հասկացությունը: HRD-ն խաթարում է ԴՆԹ-ի վնասվածքների վերականգնումը՝ հանգեցնելով քրոմոսոմային հատվածների կորստի կամ կրկնապատկման, որը կոչվում է հետերոզիգոտության գենոմային կորուստ (Loss of heterozygosity -LOH): Արդեն ակնհայտ է, որ ձվարանների քաղցկեղի հետ կապված ժառանգական մուտացիաների ցանկը շարունակում է աճել: Հոմոլոգ ռեկոմբինացիայի անբավարարությունը (HRD) բիոմարկեր է, որն առկա է ձվարանների քաղցկեղի տարածված փուլերում: Դրա առկայությունը կարող է օգնել կանխատեսելու ձվարանների առավել ագրեսիվ քաղցկեղի տեսակները և ծրագրելու բուժումը [9,14]:

2017թ.-ին III փուլի երեք ռանդոմիզացված հետազոտություններ ցույց են տվել, որ պլատինային սխեմայով բուժման սկզբնական պատասխանից հետո պահպանողական թերապիան պոլիմերազային ինհիբիտորներով բարելավում է առանց պրոգրեսիայի ապրելիությունը, որի հետևանքով Օլապարիբ, Ռուկապարիբ և Նիրապարիբ պրեպարատները հաստատվել են FDA-ի կողմից պլատինի նկատմամբ զգայուն ռեցիդիվող ձվարանների քաղցկեղով կանանց մոտ որպես պահպանողական բուժման տարբերակ՝ անկախ ուռուցքի բիոմարկերների կարգավիճակից [10]:

ARIEL2-ը միջազգային, բազմակենտրոն, երկու մասից բաղկացած, բաց հետազոտություն է, որն իրականացվել է Ավստրալիայի, Կանադայի, Ֆրանսիայի, Իսպանիայի, Մեծ Բրիտանիայի և ԱՄՆ-ի 49 կլինիկաներում և քաղցկեղի կենտրոններում՝ հետազոտելով Ռուկապարիբ պրեպարատի էֆեկտիվությունը պահպանողական ռեժիմով: ARIEL2 Մաս 1-ում ռեցիդիվող, պլատինի նկատմամբ զգայուն, բարձր աստիճանի (high grade) ձվարանների քաղցկեղով հիվանդները դասակարգվել են երեք ենթախմբերի՝ նախապես որոշված հոմոլոգ ռեկոմբինացիայի անբավարարության և ուռուցքի մուտացիոն վերլուծության հիման վրա՝ BRCA մուտացիայով խումբ, BRCA վայր տիպի և LOH բարձր (LOH բարձր խումբ), կամ BRCA վայրի տիպի և LOH ցածր (LOH ցածր խումբ): Նախապես սահմանվել է 14% կամ ավելի գենոմային LOH-ի սահմանաչափ LOH բարձր մակարդակի համար: Արդյունքները ցույց են տվել, որ առանց պրոգրեսիայի ապրելիությունը զգալիորեն ավելի երկար էր BRCA մուտանտ և LOH բարձր ենթախմբերում՝ համեմատած LOH ցածր ենթախմբի հետ [16,30]:

Միրվետուքսիմաբ սորավտանզինը (Mirvetuximab soravtansine-MIRV) նոր շարքի պրեպարատ է՝ հակամարմին-դեղամիջոցի համակցում, որ ընկճում է ֆոլաթթվի ալֆա (FR α) ընկալիչները: 2023թ.-ին ASCO-ի Կլինիկական ուռուցքաբանություն ամսագրում (JCO) տպագրվել են II փուլի SORAYA հետազոտության արդյունքները, որտեղ գնահատվել են MIRV-ի արդյունավետությունն ու անվտանգությունը պլատին ռեգիստենտ ռեցիդիվող ձվարանների քաղցկեղի դեպքում, ովքեր նախկինում ստացել են մինչև երեք գլոբ դեղորայքային թերապիա, ներառյալ Բևացիգումաբ: Բուժման ընթացքում ընդհանուր պատասխանը (ORR) կազմել է 32,4% (95% CI, 23,6-ից 42,2): Արձագանքման միջին տևողությունը եղել է 6,9 ամիս: Նախկինում մեկ-երկու գլոբ բուժում ստացած հիվանդների մոտ բուժման նկատմամբ պատասխանը եղել է 35,3%, իսկ երեք գլոբ ստացածների մոտ՝ 30,2%: Միրվետուքսիմաբ սորավտանզինը ցուցադրել է հավաստի կլինիկական նշանակալի հակաուռուցքային ակտիվություն, բարենպաստ տա-

նելիություն և անվտանգություն ֆոլատ ռեցեպտոր ալֆա (FR α)-դրական պլատին ռեզիստենտ ձվարանների քաղցկեղի դեպքում [4,32]:

Ժամանակակից ուռուցքաբանության՝ քաղցկեղի բուժման կարևորագույն ուղղություններից է իմունաթերապիան, որն էապես փոխել է բազմաթիվ չարորակ նորագոյացությունների բուժման տակտիկան և կանխատեսումը [15,28]: Ենթադրվում է, որ իմունային համակարգը կարևոր դեր է խաղում ձվարանների քաղցկեղի զարգացման պրոցեսում, սակայն չեքփոյնթ ինհիբիտորներով կլինիկական հետազոտություններում այն դեռևս չի ապահովում բավարար արձագանքման մակարդակ: Հիմնական մարտահրավերներից մեկը բիոմարկերի հայտնաբերումն է, որը կարող է կանխատեսել իմունաթերապիայի արդյունավետությունը և ցույց տալ, թե որ հիվանդն ամենայն հավանականությամբ կպատասխանի բուժմանը [27]:

Այսպես, լիպոսոմալ Դոքսոռուբիցինի և PDL1 (programmed death ligand 1) ինհիբիտոր Ավելումաբի համակցումը, համեմատած միայն քիմիաթերապիայի հետ, չի ցուցադրել որևէ առավելություն JAVELIN Ovarian 200 հետազոտության մեջ [22]: Նմանապես Ավելումաբի կոմբինացիան Պակլիտաքսելի և Կարբոպլատինի հետ ծրագրավորված մահվան լիգանդ 1 (PDL1) ինհիբիտոր Ավելումաբի հետ JAVELIN Ovarian 100 հետազոտության մեջ շարունակելով Ավելումաբը՝ որպես պահպանողական բուժում, չի հաստատել ավելի լավ արդյունք՝ միայն քիմիաթերապիայի խմբի համեմատ [7]:

TOPACIO/KEYNOTE-162 (փուլ I-II) և MEDIOLA հետազոտությունը հուսադրող արդյունքներ է ցույց տվել Նիրապարիբ և Պեմբրոլիզումաբ կոմբինացիայի արդյունավետությունը գնահատելիս, հատկապես BRCA մուտացիաներով կամ հոմոլոգ ռեկոմբինացիայի անբավարարություն (HRD) ունեցող հիվանդների մոտ [5]: ANITA/ENGOT ov41/GEICO 69-O հետազոտությունը համեմատել է պլատինի վրա հիմնված քիմիաթերապիան ձվարանների ռեցիդիվող քաղցկեղի համար, որին հաջորդել է Նիրապարիբը պլատինի վրա հիմնված քիմիաթերապիայի հետ Ատեզոլիզումաբով, որին կրկին հաջորդել է պահպանողական Նիրապարիբը՝ համակցված Ատեզոլիզումաբի հետ [6]: AGO-OVAR 2.29/ENGOT OV-34 և ATALANTE/ENGOT OV-29 ուսումնասիրությունները հետազոտել են մեկ այլ կոմբինացիա՝ քիմիաթերապիան Բնացիզումաբի և Ատեզոլիզումաբի հետ ձվարանների ռեցիդիվող քաղցկեղի դեպքում [8,11]:

Ներկայումս իմունաթերապևտիկ պրեպարատներից NCCN ուղեցույցը խորհուրդ է տալիս միայն Պեմբրոլիզումաբ և Դոստաբլիմաբ պրեպարատները MSI-high (Mismatch instability) և TMB-high

(Tumor mutational burden) տարբերակներով քաղցկեղի դեպքում [13,18]:

Ամփոփելով կարող ենք փաստել, որ ռեցիդիվող ձվարանների քաղցկեղն ընդհանուր առմամբ ունի վատ կանխատեսում, ցիտոտոքսիկ քիմիաթերապիայի նկատմամբ համեստ արձագանքով: Չնայած նրան, որ PARP ինհիբիտորների օգտագործումը վերափոխել է սերոզ/էնդոմետրիոիդ ձվարանների քաղցկեղի բուժումը և երկարաձգել է ապրելիությունը, այս հիվանդներն ի վերջո ձեռք են բերում ռեզիստենտականություն PARP ինհիբիտորների նկատմամբ:

Ցավոք, այն հետազոտությունները, որոնք օգտագործում են մեկ իմունաթերապիայիկ պրեպարատ, սահմանափակ ակտիվություն ունեն: Բուժման արդյունավետությունը բարձրանում է իմունային անցակետի և PARP ինհիբիտորների կամ քիմիաթերապիայի համակցությունների օգտագործմամբ, սակայն III փուլի՝ ապրելիության ցուցանիշների էական հավաստի բարելավման մասին փաստող կլինիկական հետազոտություններ, ցավոք, չկան: Թեև այս երկու խմբերի դեղամիջոցների համակցությունը խոստումնալից է, դեռևս անհրաժեշտ են լայնածավալ ռանդոմիզացված հետազոտություններ՝ կլինիկական պրակտիկայում կիրառելու համար:

Ընդունված է 28.09.23

Роль таргетной терапии и иммунотерапии в лечении рецидива рака яичников

Л.А.Арутюнян

В обзоре литературы мы описали современные подходы таргетной терапии и иммунотерапии в лечении рецидива рака яичников. Представлены основные клинические исследования и общепринятые стандартные методы лечения в этой области. Описаны проблемы лечения больных рецидивом рака яичников.

The Role of Targeted Therapy and Immunotherapy in the Treatment of Relapsed Ovarian Cancer

L. A. Harutyunyan

In this literature review, we have described the current approaches of targeted therapy and immunotherapy in the treatment of relapsed ovarian cancer. Main clinical trials and accepted standard treatments in this sphere are presented. Challenges in the treatment of patients with relapsed ovarian cancer are described.

Գրականություն

1. Aghajanian C., Blank S. V., Goff B. A. *et al.* OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2012, v. 30, № 17, pp. 2039–2045.
2. Aghajanian C., Goff B., Nycum L. R. *et al.* Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2015, v. 139, № 1, pp. 10–16.
3. Della Pepa C., Tonini G., Pisano C., Di Napoli M., Cecere S.C., Tambaro R., Facchini G., Pignata S. Ovarian cancer standard of care: are there real alternatives? *Chin J Cancer*, 2015 Jan, 34(1):17-27. doi: 10.5732/cjc.014.10274. PMID: 25556615; PMCID: PMC4302086.
4. Dilawari A., Shah M., Ison G. *et al.* FDA Approval Summary: Mirvetuximab soravtansine-gynx for FRα-positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res.*, 2023 May, 22:CCR-23-0991. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0991. Epub ahead of print. PMID: 37212825.
5. Domchek SM., Postel-Vinay S., Im SA., Park YH., *et al.* Olaparib and durvalumab in patients with germline BRCA-mutated metastatic breast cancer (MEDIOLA): an open-label, multicentre, phase 1/2, basket study. *Lancet Oncol.*, 2020 Sep, 21(9):1155-1164. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30324-7. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32771088.
6. Gonzalez Martin A., Sanchez Lorenzo L., Colombo N. *et al.* Phase III, randomized, double-blinded trial of platinum-based chemotherapy with or without atezolizumab followed by niraparib maintenance with or without atezolizumab in patients with recurrent ovarian, tubal, or peritoneal cancer and platinum treatment-free interval of more than 6 months: ENGOT-Ov41/GEICO 69-O/ANITA Trial. *Int J Gynecol Cancer*, 2021 Apr, 31(4):617-622. doi: 10.1136/ijgc-2020-001633. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33318079.
7. Grivas P., Park SH., Voog. *et al.* Avelumab First-line Maintenance Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma: Comprehensive Clinical Subgroup Analyses from the JAVELIN Bladder 100 Phase 3 Trial. *Eur Urol.*, 2023 Jul, 84(1):95-108. doi: 10.1016/j.eururo.2023.03.030. Epub 2023 Apr 28. PMID: 37121850.
8. Harter P., Pautier P., Van Nieuwenhuysen E. *et al.* Atezolizumab in combination with bevacizumab and chemotherapy versus bevacizumab and chemotherapy in recurrent ovarian cancer - a randomized phase III trial (AGO-OVAR 2.29/ENGOT-ov34). *Int J Gynecol Cancer*, 2020 Dec, 30(12):1997-2001. doi: 10.1136/ijgc-2020-001572. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32606097.
9. Heitz F., Ataseven B., Staniczok C., *et al.* Implementing HRD Testing in Routine Clinical Practice on Patients with Primary High-Grade Advanced Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)*, 2023 Jan 29, 15(3):818. doi: 10.3390/cancers15030818. PMID: 36765776; PMCID: PMC9913091.
10. Kurnit, Katherine C. MD, MPH; Fleming, Gini F. MD. Lengyel, Ernst MD, PhD. Updates and New Options in Advanced Epithelial Ovarian Cancer Treatment. *Obstetrics & Gynecology* 137(1):p 108-121, January 2021, | DOI: 10.1097/AOG.000000000000417].
11. Kurtz JE., Pujade-Lauraine E., Oaknin A. *et al.* ATALANTE/ENGOT-ov29 Investigators. Atezolizumab Combined With Bevacizumab and Platinum-Based Therapy for Platinum-Sensitive Ovarian Cancer: Placebo-Controlled Randomized Phase III ATALANTE/ENGOT-ov29 Trial. *J Clin Oncol.*, 2023 Aug, 29:JCO2300529. doi: 10.1200/JCO.23.00529. Epub ahead of print. PMID: 37643382.
12. Ledermann J. A., Harter P., Gourley C. *et al.* Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.*, 2016, v. 17, № 11, pp. 1579–1589.

13. *Matulonis UA., Shapira-Frommer R., Santin AD. et al.* Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase II KEYNOTE-100 study. *Ann Oncol.*, 2019 Jul 1;30(7):1080-1087. doi: 10.1093/annonc/mdz135. PMID: 31046082.
14. *Melissa K., Frey & Bhavana Pothuri:* Homologous recombination deficiency (HRD) testing in ovarian cancer clinical practice: a review of the literature: *Gynecologic Oncology Research and Practice*, 2017, v. 4, Article number: 4.
15. *Mishra AK., Ali A., Dutta S., Banday S., Malonia SK.* Emerging Trends in Immunotherapy for Cancer. *Diseases*, 2022 Sep 6;10(3):60. doi: 10.3390/diseases10030060. PMID: 36135216; PMCID: PMC9498256.
16. *Monk BJ., Parkinson C., Lim MC et al.* Randomized, Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *J Clin Oncol.*, 2022 Dec 1;40(34):3952-3964. doi: 10.1200/JCO.22.01003. Epub 2022 Jun 6. PMID: 35658487; PMCID: PMC9746782.
17. *Moore KN, Birrer MJ.* Administration of the Tablet Formulation of Olaparib in Patients with Ovarian Cancer: Practical Guidance and Expectations. *Oncologist*. 2018 Jun;23(6):697-703. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0485. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29593098; PMCID: PMC6067940.
18. NCCN Guidelines Version 2.2023 Ovarian Cancer\Fallopian Tube Cancer\Primary Peritoneal Cancer.
19. *Neff RT., Senter L., Salani R.* BRCA mutation in ovarian cancer: testing, implications and treatment considerations. *The Adv Med Oncol.*, 2017 Aug;9(8):519-531. doi: 10.1177/1758834017714993. Epub 2017 Jun 19. PMID: 28794804; PMCID: PMC5524247.
20. *Oza A.M. et al.* Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7)^ overall survival results of a phase 3 randomized trial/V16/ (8) P 928-936.
21. *Pignata S., Cecere S. C, Du Bois A., Harter P., Heitz F.* Treatment of recurrent ovarian cancer. *Annals of Oncology*, 2017, v. 28, Supplement 8, pp. 51–56 doi:10.1093/annonc/mdx44.
22. *Pujade-Lauraine E., Fujiwara K., Ledermann JA. et al.* Avelumab alone or in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (JAVELIN Ovarian 200): an open-label, three-arm, randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol.*, 2021 Jul;22(7):1034-1046. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00216-3. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34143970.
23. *Pujade-Lauraine E., Paraiso D., Cure H. et al.* Predicting the effectiveness of chemotherapy in patients with recurrent ovarian cancer: a GINECO study. *Proc Am Soc Clin Oncol.*, 2002;21:208a,abstr. 829.
24. *Pujade-Lauraine E., Lederman JA, Selle F.* Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation(SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2017, v. 18, N 9, pp. 1274-1284.
25. *Ramus SJ., Gayther SA.* The contribution of BRCA1 and BRCA2 to ovarian cancer. *Mol Oncol.*, 2009 Apr;3(2):138-50. doi: 10.1016/j.molonc.2009.02.001. Epub 2009 Feb 10. PMID: 19383375; PMCID: PMC5527889.
26. *Shiru Liu, Lawrence Kasherman, Rouhi Fazelzad et al.* The use of bevacizumab in the modern era of targeted therapy for ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology*, v. 161, Issue 2, May 2021, pp. 601-612.
27. *Siminiak N., Czepczyński R., Zaborowski MP., Iżycki D.* Immunotherapy in Ovarian Cancer. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2022 Aug 9;70(1):19. doi: 10.1007/s00005-022-00655-8. PMID: 35941287; PMCID: PMC9360103.
28. *Su, B., Ng, L.G.* Immunological modulation in health and disease. *Cell Mol Immunol* **20**, 981–982 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41423-023-01066-1>.
29. *Sung H., Ferlay J., Siegel RL. et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA*

- Cancer J Clin., 2021;71:20949. doi:10.3322/caac.21660 pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33538338
30. Swisher EM., Lin KK., Oza AM. *et al.* Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.*, 2017 Jan;18(1):75-87. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30559-9. Epub 2016 Nov 29. PMID: 27908594.
 31. Baert T., Ferrero A., Sehouli J. *et al.* The revisited systemic treatment of recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol.*, 2021 Jun;32(6):710-725. doi: 10.1016/j.annonc.2021.02.015. Epub 2021 Mar 3.
 32. Ursula A. Matulonis, Domenica Lorusso, Ana Oaknin *et al.* Efficacy and Safety of Mirvetuximab Soravtansine in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer With High Folate Receptor Alpha Expression: Results From the SORAYA Study. *J Clin Oncol.*, 2023 May 1;41(13):2436-2445. doi: 10.1200/JCO.22.01900. Epub 2023 Jan 30.
 33. Wu X. H., Zhu J. Q., Yin R. T. *et al.* Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial *Ann Oncol.*, 2021 Apr;32(4):512-521. doi: 10.1016/j.annonc.2020.12.018. Epub 2021 Jan 14.

**Влияние триметазида на метаболизм
L-аргина в лейкоцитах и панкреасе в АС- режиме
химиотерапии**

**Н.Х.Алчуджян¹, М.Р.Оганнисян¹, Н.О. Мовсесян¹,
Г.Г. Минасян², А.А. Авагимян³**

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

²Научно-технологический центр органической
и фармацевтической химии НАН РА
0014, Ереван, пр. Азатутян, 26,

³Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци
0025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: аргиназа, доксорубин, лейкоциты, оксидативный стресс, панкреас, синтаза оксида азота, триметазидин, циклофосфамид

На сегодняшний день для лечения многих распространенных видов рака применяется химиотерапия антрациклиновым антибиотиком доксорубином (DOX) в комбинации с иммуносупрессором циклофосфамидом (CY), оказывающими антимитотическое и антипролиферативное действие [2, 25]. Однако ферментативное восстановление DOX идет с образованием свободных радикалов и развитием оксидативного стресса, что оказывает кардиотоксическое действие, которое еще более усиливается в комбинации с CY [8, 13]. Развивается «артериальная жесткость», приводящая к атеросклерозу и эндотелиальной дисфункции, которые коррелируют с повышенной сердечно-сосудистой патологией и смертностью [20, 26]. На фоне оксидативного стресса возрастают активность и экспрессия изоферментов аргиназы, которые продуцируют полиамины и пролин, ведущие к утолщению и ригидности кровеносных сосудов, фиброзу и, как следствие, к сердечно-сосудистым осложнениям и нарушениям метаболизма [7]. Синтаза оксида азота (NOS) делит общий субстрат с аргиназой и реципрокно связана с ней, и также участвует в механизмах эндотелиальной дисфункции [22].

Триметазидин (TMZ) улучшает функционирование кардиомиоцитов благодаря сохранению энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии, стимулированию окисления глюкозы, ингибированию окисли-

тельного стресса и воспаления [9, 17]. Плейотропные эффекты TMZ могут оказывать системное воздействие, с которыми связывают его клиническую эффективность при хронической сердечной недостаточности [28].

В механизмы влияния DOX-CY могут вносить свой вклад лейкоциты, которые инфильтруя эндотелий, усугубляют его патологическое состояние, вследствие повышенной продукции свободных радикалов, в которой могут участвовать изоформы NOS и аргиназы, представленные в лейкоцитах [19]. Ранее нами было выявлено стимулирующее влияние CY на активность NOS в субпопуляциях лейкоцитов и костном мозге крыс [14]. Сердечная недостаточность может вызывать значительное нарушение внешнесекреторной функции поджелудочной железы, что в свою очередь ухудшает течение сердечно-сосудистых заболеваний [11]. Однако влияние АС-режима химиотерапии на метаболизм L-аргинина в лейкоцитах и поджелудочной железе практически не изучено. В представленной работе показано влияние TMZ на сдвиги в метаболизме аргинина в лейкоцитах и поджелудочной железе крыс, вызванные комбинированным режимом DOX-CY химиотерапии.

Материал и методы

В работе использовали триметазидин (1-[(2,3,4-триметоксифенил) метил] пиперазин дигидрохлорид) (PreductalMR) (“ServierIndustrie”, Франция), доксорубицин гидрохлорид (“Actavis”, Island), L-аргинин·HCl, L-валин, HEPES, реактивы (“Sigma-Aldrich” Co. LLC), декстран (100000) (“Pharmacocosmos”, Дания), (“Serva”, Германия) диацетилмоноксим (“Rothe”, Ireland), циклофосфан (циклофосфамид) (РУП “Белмедпрепараты”) и прочие реактивы производства “Reanal” (Венгрия) и “Реахим” (Россия).

Опыты проводили с соблюдением правил содержания и обращения с животными, изложенных в Директивах Европейского Сообщества и Советом от 22.09. 2010 (2010/63/EC) и одобренных комитетом по биомедицинской этике при Институте биохимии им. Г.Х. Бунятына НАН РА. Эксперименты проводили на половозрелых 3-месячных белых крысах-самцах линии Вистар массой 170-220 г, которые содержались в виварии в условиях естественного освещения и свободного доступа воды и пищи.

Схема опыта. Животные были разделены на группы (n=6/группу): I – контрольные крысы, получавшие одноразовые внутрибрюшинные инъекции физраствора; II – модель АС-режима (DOX - CY) химиотерапии – крысы, получавшие одноразовые внутрибрюшинные инъекции 0,2 мл DOX (2,5 мг/кг массы) и CY (25 мг/кг массы) 3 раза в неделю в течение двух недель; III – крысы, внутривенно получавшие TMZ (3 мг/кг массы) за час до инъекций (DOX/CY).

Выделение лейкоцитов и плазмы крови. Кровь, полученную после декапитации животных, стабилизировали антикоагулянтом, 3,8% цитрата натрия в соотношении 5:1 (по объему) и смешивали в соотношении 2:1 (по

объему) с 6% декстраном (мол. вес= 100 000), приготовленным на 0,9 % NaCl, и инкубировали в течение 1 ч при 37°C (при наклоне под углом 45 градусов). После седиментации эритроцитов декантировали верхний слой плазмы, содержащий лейкоциты и тромбоциты, и лейкоциты осаждали центрифугированием (1000 об/мин 5 мин при 4°C). Плазму отделяли от тромбоцитов их осаждением центрифугированием полученного супернатанта (6000 об/мин 10 мин при 4°C).

Активность NO синтазы определяли по аккумуляции стабильных метаболитов NO после долговременной инкубации биоматериала (20 ч, 37°C) в 20 mM HEPES буфере pH 7,4, с субстратом, 5,3 mM L-аргинина и кофакторами NOS: 0,2 mM NADPH, 20 мкМ (6R)-5,6,7,8-тетрагидро-биоптерина, 6 мкМ FAD, 5,5 мкМ FMN и 1,7 mM CaCl₂. В контрольных экспериментах пробы инкубировали с 5 mM N^G-мометил-L-аргинина, природным конкурентным неселективным ингибитором NOS. Активность NOS выражали в нмоль (NO₂⁻) · мг⁻¹ белка · 20 ч⁻¹.

Определение содержания стабильных метаболитов NO. Пробы депротеинизировали 0,5 N NaOH и 10% ZnSO₄ и центрифугировали при 15000 об/мин 3 мин при комнатной температуре на настольной микроцентрифуге фирмы Eppendorf (США). В супернатантах определяли уровень NO и его стабильных метаболитов реакцией диазотирования с использованием реактива Грисса-Илосвая, который добавляли к пробам в соотношении 1:1 (по объему), перемешивали и спустя 15 мин спектрофотометрировали при длине волны 546 нм [24]. Содержание АФА выражали в нмоль (NO₂⁻) · мг⁻¹ белка. Концентрацию нитритов рассчитывали по калибровочной кривой для NaNO₂.

Активность аргиназы определяли по аргининзависимому образованию мочевины в реакционной смеси. Пробы инкубировали в течение 1 ч при 37°C в 0,05 M NaOH-глициновом буфере pH 9,5 и/или 20 mM HEPES буфере pH 7,4 с добавлением 0,05 M MnCl₂ · 4H₂O и 0,1 M L-аргинина. В контрольных экспериментах пробы инкубировали в присутствии 60 mM L-валина, неконкурентного ингибитора аргиназы. Реакцию останавливали 10% трихлоруксусной кислотой (ТХУ) и центрифугировали при 15000 об/мин 3 мин при комнатной температуре на настольной микроцентрифуге фирмы Eppendorf (США). Активность аргиназы выражали в мкмоль мочевины · мг⁻¹ белка · ч⁻¹.

Определение содержания мочевины. Супернатанты, полученные после депротеинизирования проб ТХУ, смешивали с кислотным реагентом (H₃PO₄, H₂SO₄, 0,05 % MnCl₂ · 4H₂O, содержащий 2 мл 0,1 M FeCl₃ · 6H₂O; в пропорции 3:1:4) и 3% диацетилмоноксимом, инкубировали 15 мин в кипящей водяной бане и после охлаждения спектрофотометрировали при длине волны 478 нм [16]. Концентрацию мочевины рассчитывали по калибровочной кривой.

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию продуктов ПОЛ с использованием тиобарбитуровой кислоты (ТБК) [1]. Пробы депротеинизировали 10% ТХУ и после центрифугирования при 15000 об/мин 5 мин к супернатантам добавляли 0,6N HCl и 0,72% ТБК, смесь инкубировали 15 мин в кипящей водяной бане и после охлаждения в пробах определяли содержание ТБК-активных продуктов, спектрофотометрически при длине волны 535 нм по концентрации основного конечного продукта ПОЛ, малонового диальдегида (МДА) и рассчитывали с использованием коэффициента молярной экстинкции МДА-ТБК комплекса - $1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$.

Содержание белка определяли методом Лоури с использованием бычьего сывороточного альбумина в качестве стандарта [18].

Статистика. Достоверность различий оценивали на основе параметрического однофакторного дисперсионного анализа и постдисперсионного теста Холм-Сидака (one-way Anova) SigmaStat 3,5 for Windows. Корреляции оценивали по коэффициенту линейной корреляции Пирсона (r). В качестве критерия достоверности принимался $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

После двухнедельного АС-режима химиотерапии (см. Материал и методы) животные теряли в среднем до 8,5 % от массы тела (до 33 г) одновременно наблюдалось выраженное увеличение сердца с утолщением ствола пучка Гисса. Предобработка TMZ практически предотвращала патологические изменения сердца и препятствовала снижению массы тела – у большинства крыс она возрастала (до 36 г). Протекторное действие TMZ на состояние сердца, соотношение массы сердца к массе тела, от которых зависят функциональные показатели работы сердечно-сосудистой системы, позволяют рассматривать его как действенный фармакологический агент, способный предохранять миокард от патологических отклонений [3].

АС-режим химиотерапии вызывал в лейкоцитах и панкреасе возрастание более чем на порядок уровня МДА, конечного продукта ПОЛ, и маркера окислительного стресса. Это согласуется с данными о том, что химиотерапия при онкологии индуцирует оксидативный стресс как у людей, так и у животных, вызывая патологические сдвиги в органах и тканях, включая сердце и мозг [8]. Отметим, что антиоксиданты уменьшают и даже предотвращают СУ-индуцированную кардиотоксичность [4].

Обработка TMZ снижала уровень МДА, приближая его к норме – в лейкоцитах от 0,81 до 0,08 нмоль / мг белка, а в панкреасе – от 0,23 до 0,028 нмоль / мг белка. При этом наблюдалась связь между изменениями массы тела крыс и уровнем МДА (рис. 1). В АС-режиме химиотерапии в лейкоцитах определялась отрицательная корреляция ($r = - 0,95$). Таким

образом, более высокие показатели ПОЛ в лейкоцитах коррелировали с наибольшей потерей массы, как и патологические изменения сердца. В то же время в панкреасе между этими параметрами наблюдалась положительная корреляция ($r = 0.88$), что, вероятно, связано с различиями, в том числе и временными, в протекании (DOX-CY)-индуцированных изменений и ассоциированных процессов ПОЛ в разных органах и тканях и требует дальнейшего изучения. Обработка TMZ нарушала корреляцию, хотя в лейкоцитах и панкреасе наблюдалась слабая тенденция к снижению повышенного уровня МДА с возрастанием массы тела животных.

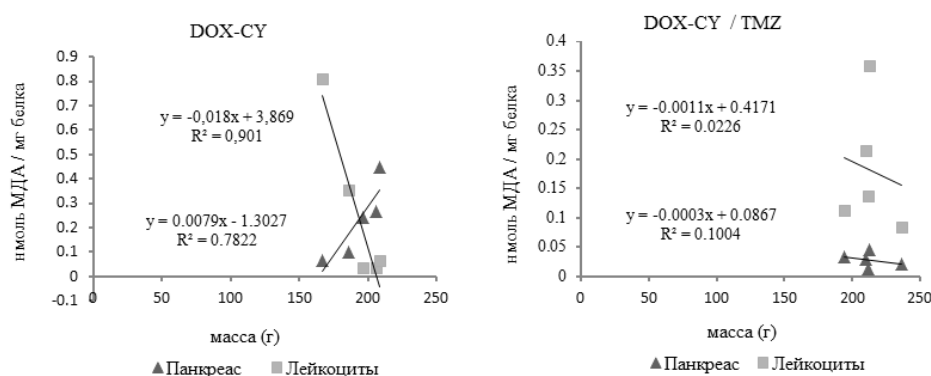


Рис. 1. Взаимосвязь между массой тела крыс и уровнем МДА в лейкоцитах и панкреасе в АС-режиме химиотерапии и после обработки триметазидином. Здесь и далее DOX-CY – АС-режим химиотерапии; DOX-CY / TMZ – обработка триметазидином

Примечательно, что в АС-режиме химиотерапии подобная картина взаимосвязи наблюдалась между массой крыс и активностью аргиназы, а именно: в лейкоцитах – отрицательная корреляция ($r = -0.72$), а в панкреасе – положительная ($r = 0.8$) (рис. 2). Это согласуется с данными о том, что окислительный стресс стимулирует активность и экспрессию изоферментов аргиназы, которые к тому же вносят свой вклад в продукцию свободных радикалов, задействуя NOS-независимые и NOS-зависимые пути, вовлекаясь в механизмы воспаления и заболеваний сердечно-сосудистой системы [7, 27]. Повышенная активность изоформ аргиназы играет критическую роль в «разобщении» NOS и ее субстрата, аргинина, так как, расщепляя последний, «принуждает» NOS к синтезу супероксид-радикала, способствуя развитию оксидативного стресса и воспалительной реакции, ведущих к атерогенезу [15]. В эти процессы включается пероксинитрит ($\text{ONOO}^\cdot$), высокореактивный при физиологических pH, окисляющий и нитрующий агент, который образуется при взаимодействии NO и супероксида [23]. Различия в протекании этих процессов в лейко-

цитах и панкреасе могут отражаться на картине патологии в АС-режиме химиотерапии.

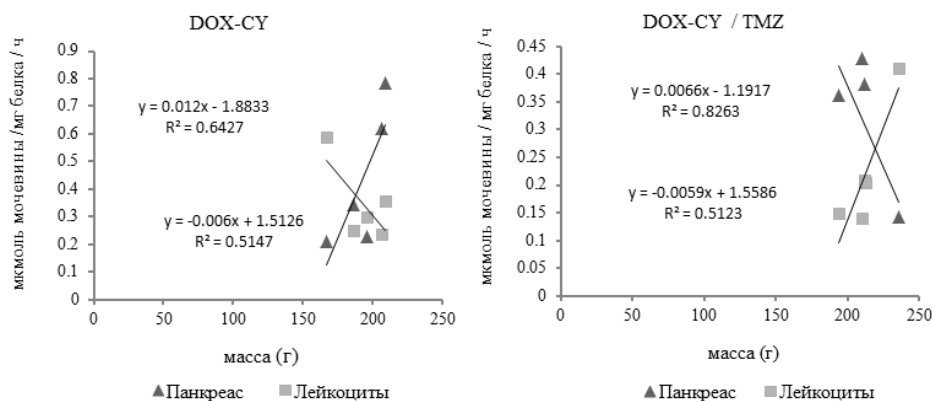


Рис. 2. Взаимосвязь между массой тела крыс и активностью аргиназы в лейкоцитах и панкреасе в АС-режиме химиотерапии и после обработки триметазидином

Интересно, что после обработки TMZ между массой крыс и аргиназной активностью в лейкоцитах определялась положительная корреляция ($r = 0,91$), а в панкреасе – отрицательная ($r = -0,72$). В то же время TMZ снижал (DOX-CY)-индуцированное повышение активности аргиназы в лейкоцитах с 0,39 до 0,14 мкмоль мочевины / мг белка / ч, а уровень продуцируемой ею мочевины, которая пролонгирует оксидативный стресс [10], от 0,88 до 0,24 мкмоль / мг белка. В панкреасе обработка TMZ также снижала аргиназную активность от 0,62 до 0,3 мкмоль мочевины / мг белка / ч, а уровень мочевины – от 0,35 до 0,13 мкмоль / мг белка.

Одновременно определяли активность NOS по аккумуляции нитрита в реакционной смеси. Отметим, что большая доля генерируемого NO быстро окисляется до нитрита, который служит основным резервуаром NO и, подобно NO, регулирует работу клеток, влияя на синтез циклического GMP, цитохрома P450, активность и экспрессию белка теплового шока HSP 70 и гемоксигеназы-1 [5].

В АС-режиме химиотерапии между массой крыс и продукцией NO в лейкоцитах и панкреасе связь не прослеживалась, в то время как после обработки TMZ наблюдалась положительная корреляция в лейкоцитах ($r = 0,93$) и панкреасе ($r = 0,89$) (рис. 3). При этом у животных, получивших (DOX-CY), продукция биодоступного NO (в отличие от пероксинитрита) в лейкоцитах падала с 9,97 до 2,04 нмоль NO_2^- / мг белка / 20 ч, а также уровень нитрита с 17,75 до 9,8 нмоль NO_2^- / мг белка. В частности это может быть обусловлено активированием аргиназы и повышенной продукцией ею мочевины, которая ингибирует димеризацию мономеров NOS

в ее активную форму [21], а также орнитина, который, превращаясь в спермин, подавляет трансляцию NOS [6]. Это отражается на функциях лейкоцитарной NOS, которая подавляет воспалительную реакцию за счет снижения проницаемости сосудистой стенки и предотвращения адгезии лейкоцитов на поверхности эндотелия и последующего рекрутирования в зону воспаления [12].

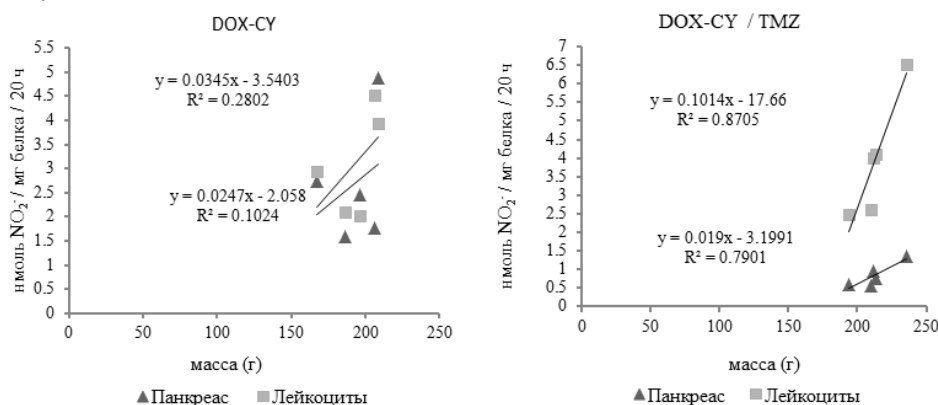


Рис. 3. Взаимосвязь между массой тела крыс и продукцией биоактивного NO в лейкоцитах и панкреасе в АС-режиме химиотерапии и после обработки триметазидином

Примечательно, что TMZ повышал продукцию биодоступного NO до 6,52 нмоль NO₂⁻ / мг белка / 20 ч, а уровень нитритов до 12,76 нмоль NO₂⁻ / мг белка. С одной стороны, за счет TMZ-опосредованного подавления оксидативного стресса, что снижает образование пероксинитрита и повышает содержание эндогенно синтезируемого NO, чему, с другой стороны, способствует ингибирование препаратом аргиназной активности. Не исключено, что благодаря именно такому эффекту TMZ снижает уровень миграции и инфильтрации полинуклеарных нейтрофилов [9].

Таким образом, АС-режим химиотерапии оказывал кардиотоксическое действие на здоровых крыс, сопровождающееся снижением массы тела, и вызывал в лейкоцитах и панкреасе возрастание процессов ПОЛ и активности аргиназы и подавление продукции биодоступного оксида азота (NO), которые были взаимосвязаны с изменениями массы животных и могут быть вовлечены в (DOX-CY)-индуцированные сердечно-сосудистые осложнения. Триметазидин оказывал кардиопротекторное действие, коррелирующее с возрастанием массы тела животных, сдвиги которой были взаимосвязаны с процессами ПОЛ, активностью аргиназы и эндогенной продукцией биодоступного NO. Выявлено регуляторное влияние на них препарата, что может вносить свой вклад в его плеiotропные и системные эффекты и клиническую эффективность.

Поступила 29.05.23

**Տրիմետազիդինի ազդեցությունը L-արգինինի
նյութափոխանակության վրա լեյկոցիտներում և
էնթաստամոքսային գեղձում
AC- քիմիաթերապիայի ռեժիմում**

**Ն.Խ. Ալչույյան, Մ.Ռ. Հովհաննիսյան, Ն.Հ. Մովսեսյան ,
Գ.Հ. Մինասյան, Ա.Ա. Ավագիմյան**

AC-քիմիաթերապիայի ռեժիմն առողջ առնետների մոտ առաջացնում է կարդիոտոքսիկ ազդեցություն, որը փոխկապակցված է քաշի կորստի հետ: Միաժամանակ խթանվում են լիպիդների գերօքսիդացման (LPO) գործընթացները և արգինազի ակտիվությունը, ու նվազում է կենսամատչելի ազոտի օքսիդի (NO) արտադրությունը լեյկոցիտներում և էնթաստամոքսային գեղձում, ինչը կարող է ներգրավվել (DOX-CY) առաջացած սիրտ-անոթային բարդությունների մեջ: Նշված նյութափոխանակության պարամետրերի և մարմնի քաշի միջև նույնպես դիտվում է փոխկապակցվածություն: Տրիմետազիդինն ունեցել է AC քիմիաթերապիայի ռեժիմում կարդիոպաշտպանիչ ազդեցություն, որը փոխկապակցված էր կենդանիների մարմնի քաշի ավելացման հետ: Հայտնաբերվել է դեղամիջոցի կարգավորիչ ազդեցությունը LGO գործընթացների, արգինազի ակտիվության և կենսամատչելի NO-ի արտադրության վրա, որոնք միաժամանակ փոխկապակցված էին քաշի տեղաշարժերի հետ և կարող են մասնակցել դեղամիջոցի պլեյոտրոպ և համակարգային ազդեցություններում և կլինիկական արդյունավետության մեջ:

**Effect of Trimetazidine on the Metabolism of L-arginine in
Leukocytes and Pancreas in AC- Chemotherapy Regimen**

**N. Kh. Alchujyan, M. R. Hovhannisyan, N. H. Movsesyan, G. H. Minasyan,
A. A. Avagimyan**

The AC-chemotherapy regimen had a cardiotoxic effect in healthy rats associated with body weight loss. At the same time, lipid peroxidation (LPO) processes and arginase activity are stimulated, and production of bioavailable nitric oxide (NO) in leukocytes and pancreas decreases which may be involved in (DOX-CY)-induced cardiovascular complications. Correlations were also observed between these metabolic parameters and body weight. Trimetazidine had a cardioprotective effect in the AC-chemotherapy regimen that correlated with the increase in body weight of animals. There was found a regulatory effect of the drug on LPO processes, arginase activity, and bioavailable NO production, which were simultaneously correlated with weight changes and can participate in the drug's pleiotropic and systemic effects and clinical efficacy.

Литература

1. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.
2. Ahlmann M., Hempel G. The effect of cyclophosphamide on the immune system: implications for clinical cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016, 78(4), 661–671. doi: 10.1007/s00280-016-3152-1.
3. Avagimyan A., Kakturskiy L. The impact of trimetazidine on the anthropometric parameters of doxorubicin-cyclophosphamide mode in chemotherapy-induced heart alteration. *Georgian Med. News*, 2022, 322, 158–161. PMID: 35134779.
4. Ayza M. A., Zewdie K. A., Tesfaye B. A., Wondafrash D. Z., Berhe A. H. The role of antioxidants in ameliorating cyclophosphamide-induced cardiotoxicity. *Oxid Med Cell Longev.* 2020, 2020:4965171. doi: 10.1155/2020/4965171.
5. Bryan N. S., Fernandez B. O., Bauer S. M., Garcia-Saura M. F., Milsom A. B., Rassaf T. Nitrite is a signaling molecule and regulator of gene expression in mammalian tissues. *Nat. Chem. Biol.* 2005, 1, 290–297. doi: 10.1038/nchembio734.
6. Bussiere F. I., Chaturvedi R., Cheng Y., Gobert A. P., Asin M., Blumberg D. R. Spermine causes loss of innate immune response to *Helicobacter pylori* by inhibition of inducible nitric oxide synthase translation. *J Biol Chem.* 2005, 280, 2409–2412. doi: 10.1074/jbc.C400498200.
7. Caldwell R.W., Rodriguez P.C., Toque H.A., Narayanan S.P., Caldwell R.B. Arginase: a multifaceted enzyme important in health and disease. *Physiol. Rev.*, 2018, 98, 641–665. doi: 10.1152/physrev.00037.2016.
8. Cauli O. Oxidative stress and cognitive alterations induced by cancer chemotherapy drugs: a scoping review. *Antioxidants (Basel)*. 2021, 10(7), 1116. doi: 10.3390/antiox10071116.
9. Csaba A. D. Trimetazidine in practice: Review of the clinical and experimental evidence. *Amer. J. Ther.*, 2016-5, 23 (3), e871–e879. doi:10.1097/MJT.0000000000000180.
10. d'Apolito M., Colia A.L., Manca E., Pettoello-Mantovani M., Sacco M., Maffione A.B., Brownlee M., Giardino I. Urea memory: transient cell exposure to urea causes persistent mitochondrial ROS production and endothelial dysfunction. *Toxins (Basel)*, 2018, 10:410. doi: 10.3390/toxins10100410.
11. Dams O. C., Vijver M. A. T., van Veldhuisen C. L., Verdonk R. C., Besselink M. G., van Veldhuisen D. J. Heart failure and pancreas exocrine insufficiency: Pathophysiological mechanisms and clinical point of view. *J Clin Med.*, 2022, 11(14), 4128. doi: 10.3390/jcm11144128.
12. Hickey M. J. Role of inducible nitric oxide synthase in the regulation of leucocyte recruitment. *Clin. Science*, 2001, 100, 1–12.
13. Iqbal A., Iqbal M. K., Sharma S. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: old drug with a new vision. *Life Sciences*, 2019, 218, 112–131. doi: 10.1016/j.lfs.2018.12.018.
14. Kevorkian G.A., Alchujyan N.Kh., Movsesyan N.H., Hayrapetyan H.L., Guevorkian A.G., Ohanyan R.M., Dagbashyan S.S. Nitroergic response to cyclophosphamide treatment in blood and bone marrow. *The Open Biochem. J.*, 2008, 2, 81–90. doi: 10.2174/1874091X00802010081.
15. Kietadisorn R., Juni R.P., Moens A.L. Tackling endothelial dysfunction by modulating NOS uncoupling. New insights into its pathogenesis and therapeutic possibilities. *Am J Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2012, 302, E481–E495.
16. Langenfeld N. J., Payne L. E., Bugbee B. Colorimetric determination of urea using diacetyl monoxime with strong acids. *PLoS One*, 2021, 16(11):e0259760. doi: 10.1371/journal.pone.0259760.
17. Li J., Qi Y., Wang J., Dai C., Chen B., Li Y. Trimetazidine alleviates postresuscitation myocardial dysfunction and improves 96-hour survival in a ventricular fibrillation rat model. *J. Am. Heart Assoc.*, 2022, 11(6):e023378. doi: 10.1161/JAHA.121.023378.

18. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall R. J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 1951, 193(1), 265–275. PMID: 14907713.
19. Mauersberger C., Hinterdobler J., Schunkert H., Kessler T., Sager H. B., Where the action is-leukocyte recruitment in atherosclerosis. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2022, 8, 813–984. doi: 10.3389/fcvm.2021.813984.
20. Mikael L. R., Paiva A. M. G., Gomes M. M., Sousa A. L. L., Jardim P. C. B. V., Vitorino P. V. O., Euzébio M. B., Sousa W. M., Barroso W. K. S. Vascular aging and arterial stiffness. *Arq. Bras. Cardiol.*, 2017, 109(3):253–258. doi: 10.5935/abc.20170091.
21. Moeslinger T., Friedl R., Volf I., Brunner M., Baran H., Koller E., Spieckermann P. G. Urea induces macrophages proliferation by inhibition of inducible nitric oxide synthesis. *Kidney Int.*, 1999, 56 (2), 581–588.
22. Mori M. Regulation of nitric oxide synthesis and apoptosis by arginase and arginine recycling. *J. Nutr.* 2007, 137, 1616S–1620S.
23. Radi R. Peroxynitrite, a stealthy biological oxidant. *J Biol Chem*, 2013, 28(37), 26464–26472. doi: 10.1074/jbc.R113.472936.
24. Schmidt HHHW. Kelm M. Determination of nitrite and nitrate by the Griess reaction. *Methods in Nitric Oxide Research*. (Eds. Feelisch M, Stamler JS. Wiley, Chichester), 1996, 491.
25. Shulman L. N., Berry D. A., Cirrincione C. T., Becker H. P., Perez E. A. Comparison of doxorubicin and cyclophosphamide versus single-agent paclitaxel as adjuvant therapy for breast cancer in women with 0 to 3 positive axillary nodes: CALGB 40101 (Alliance), *J. Clin. Oncol.*, 2014, 32(22), 2311–2317.
26. Souza C. A., Simões R., Borges K. B. G., Oliveira A. N., Zogeib J. B., Alves B. Arterial stiffness use for early monitoring of cardiovascular adverse events due to anthracycline chemotherapy in breast cancer patients. A pilot study. *Arq. Bras. Cardiol.*, 2018, 111(5), 721–728. doi: 10.5935/abc.20180168.
27. Yang Z., Ming X. F. Functions of arginase isoforms in macrophage inflammatory responses: impact on cardiovascular diseases and metabolic disorders. *Front Immunol.*, 2014, 5, 533. doi: 10.3389/fimmu.2014.00533.
28. Zhang L., Lu Y., Jiang H. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure. A meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012, 59, 913–922.

УДК 577,112,5;612,8;615,919;616,858

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.4-59

Соотношение возбуждательных и тормозных синаптических процессов в антиноцицептивных ядрах PAG и RMG в их реципрокных взаимоотношениях в интактном препарате с воздействием гидрокортизона

**М.Е. Овсепян, М.В. Погосян, М.А. Даниелян, К.В. Карапетян,
З.А. Аветисян, Дж.С. Саркисян**

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

Ключевые слова: околотоводопроводное серое вещество (*Periaqueductal gray matter*), большое ядро шва (*Raphe magnus nucleus*), гидрокортизон

Несмотря на широкое изучение болевых путей в условиях нейро-дегенеративных заболеваний (НЗ), они продолжают оставаться сложными, нуждающимися в дальнейшем изучении. Из высших структур, участвующих в контроле боли, следует отметить *Periaqueductal gray matter* (PAG) и *Raphe magnus nucleus* (RMG) [3]. Благодаря своей роли в процессах передачи боли, PAG играет важную роль и в хронических стрессовых состояниях, включающих тревогу, панику и депрессию [4]. Основное клиническое значение, касающееся PAG, включает не только его антиноцицептивный эндогенный опиоидный, но и неопиоидный опосредованный контроль боли [4]. Точно так же воздействие RMG сильно изменяет восприятие боли, оказывая обезболивающее действие [9]. Наконец, представляет интерес роль гидрокортизона в качестве протектора при болезни Паркинсона (БП). Гидрокортизон рассматривается как потенциальный профилактический агент для повышения экспрессии гена паркина и придания устойчивости клеточным стрессам БП [8]. Гидрокортизоном индуцированный паркин предотвращает гибель дофаминергических клеток через путь CREB (cAMP response element-binding protein) — транскрипционный фактор, который связывается с определёнными последовательностями ДНК в модели БП [8]. Однако, и что особенно важно, в аспекте нормы в последние годы поднята интересная оценка регенеративных возможностей мозга. К сожалению, регенерация нервной системы идет очень медленно по сравнению с другими системами организма. Эта относительная медлительность объясняется повышенной уязвимостью к необратимым клеточным повреждениям и потерей функции из-

за очень длительной жизни нейронов, растяжения клеток и цитоплазмы на несколько десятков дюймов по всему телу, недостаточности системы удаления отходов на уровне тканей и минимальной способностью нервных клеток к пролиферации/самовосстановлению [5].

В настоящем исследовании проведено изучение соотношения возбуждающих и тормозных синаптических ответов одиночных нейронов PAG при стимуляции RMG в норме, с целью оценки воздействия препарата гидрокортизон на здоровый организм, с целью не только терапии, но и предупреждения. Тем более, что не имеет места абсолютная норма, что лишний раз определяет необходимость протекторного эффекта используемой терапии и в норме.

Материал и методы

Проведены электрофизиологические исследования на 12 интактных крысах линии Альбино (250 ± 30 г) с инъекцией гидрокортизона, в сравнении с нормой. Исследование проводилось в соответствии с принципами Базельской декларации и рекомендациями руководства ARRIVE [6]. В стереотаксическом аппарате производили трепанацию черепа от бregмы до лямбды и вскрывали твердую мозговую оболочку. Стекланные микро-электроды с диаметром кончика 1-2 мкм, заполненные 2М NaCl, вводили в PAG и RMG в отдельных сериях экспериментов, согласно стереотаксическим координатам (AP-4,92; $L \pm 2,0$; DV+5,7 мм) и (AP-11,6; $L \pm 2,0$; DV+10,3 мм) соответственно, для экстраклеточной регистрации спайковой активности одиночных нейронов [7]. Осуществляли высокочастотную стимуляцию (ВЧС) RMG и PAG, с учетом реципрокных взаимоотношений в той же очередной последовательности экспериментов, 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 1 сек (рис. 1). Операции осуществляли на наркотизированных животных (уретан 1,2 г/кг, в/б), зафиксированных в стереотаксическом аппарате. Активность проявлялась в виде тетанической депрессии (ТД) и тетанической потенциации (ТП) с последующей посттетанической потенциацией (ПТП) и посттетанической депрессией (ПТД) различной латенции, выраженности и длительности. Проводили программный математический анализ одиночной спайковой активности 117 и 165 нейронов.

Постстимульные проявления активности оценивали online регистрацией и программным математическим анализом, позволяющим селекцию спайков амплитудной дискриминацией с выводом «растеров» перистимульного спайкинга нейронов, построением гистограмм суммы и диаграмм усредненной частоты спайков. Производили далее многоуровневую статистическую обработку в отдельности для пре- и постстимульного отрезков времени и периода ВЧС. Для избираемых сравниваемых групп

спайкинга нейрональной активности, а также произвольно избранных испытаний в отдельном нейроне строили суммированные и усредненные перистимульные (PETH Average) гистограммы и гистограммы частоты (Frequency Average) с вычислением средней частоты спайков.

Анализ полученных данных производили по специально разработанному алгоритму, обеспечивающему достоверность перистимульных изменений межспайковых интервалов. Однородность двух независимых выборок контролировалась t-критерием Стьюдента. С целью повышения статистической достоверности перистимульных изменений межспайковых интервалов использовали также двухвыборочный критерий Манна-Уитни Вилкоксона (Wilcoxon-Mann-Whitney test), в качестве непараметрического, оценивающего однородность независимых двух выборок [1]. Так как число регистрируемых спайков было достаточно велико (до нескольких сотен спайков за 20 сек интервала после действия стимула), использовалась разновидность указанного теста – z-тест, определяющий его асимптотическую нормальность. Учет критических значений в сравнении с таковыми нормального распределения, при уровнях значимости 0,05; 0,01 и 0,001 (для различных испытаний), показывает, что в большинстве случаев спайкинга нейрональной активности при ВЧС статистически значимое изменение достигало, как минимум, уровня 0,05.

Результаты и обсуждение

Проводили экстраклеточную регистрацию спайковой активности одиночных нейронов PAG (48 нейронов, $n=3$) и RMG (69 нейронов, $n=3$) интактных крыс, с инъекцией гидрокортизона в отдельных сериях экспериментов, с последовательным вовлечением каждого из них в качестве стимулируемого и отводимого, в сравнении с нормой, в нейронах PAG (46 нейронов, $n=3$) и RMG (122 нейрона, $n=3$).

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.

В нейронах PAG в ответ на ВЧС RMG ТД в обеих последовательностях, в условиях воздействия гидрокортизона, определялась порядка 2,0- и 4,0-кратного снижения престимульной активности соответственно (рис. 1 А, группы А, Б). ТП, сопровождаемая ПТП и ПТД, выявлялась в пределах 1,5- и 2,0-кратного превышения престимульной активности (рис. 1 Б, группы А, Б). Иными словами, выявлено увеличение ТД в обеих последовательностях, особенно выраженное в ТД ПТП (2,0 и 4,0 против 1,5 и 1,0 в норме) и менее выраженное увеличение в ТП (1,5 и 2,0 против 1,2 и 1,2 в норме). Создается впечатление протекторного превышения ТД в

ответ на возможное токсическое превышение ТП от передозировки гидрокортизона.

При оценке относительной степени выраженности вышеотмеченных депрессорных и возбудительных эффектов, на примере диаграмм усредненной частоты спайков, выведенных на основе растров пре- и пост-стимульных депрессорных и депрессорно-возбудительных разнонаправленных проявлений спайковой активности нейронов в норме и в условиях протекции, с указанием средних цифровых значений в реальном времени 20 сек до и после стимуляции, включая время ВЧС, получены значения, представленные в виде дисковых диаграмм для наглядного представления степени выраженности, в том числе и в частотном отображении (в %) на рис. 3 (на основе рис. 2), которые привели к следующему выводу.

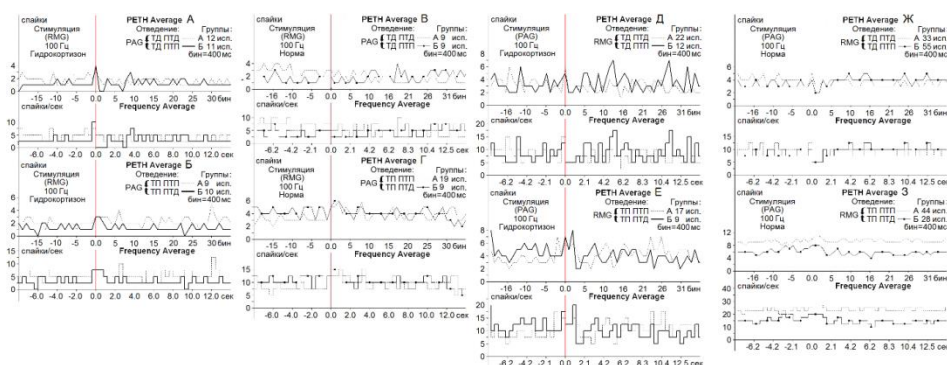


Рис. 1. Усредненные перистимульные (PETN Average) гистограммы и гистограммы частоты (Frequency Average) депрессорных, депрессорно-возбудительных (А, В, группы А, Б) и возбудительных, возбудительно-депрессорных постстимульных проявлений активности нейронов PAG (Б, Г, группы А, Б) при ВЧС (100 Гц, 1 сек) RMG в условиях интактного препарата с воздействием гидрокортизона (А, Б) и интактного (В, Г), нейронов RMG при ВЧС PAG в условиях интактного препарата с воздействием гидрокортизона (Д, Е) и интактного (Ж, З); для групп указано количество испытаний (исп.)

Значения ТД в депрессорной и депрессорно-возбудительной последовательностях и уровни ТП в возбудительной и возбудительно-депрессорной последовательностях нейронов PAG на ВЧС RMG в норме под воздействием гидрокортизона достигали 1,51- и 2,22-кратного снижения и 1,30- и 1,58-кратного превышения (рис. 2 А-Г; 3 А-Г) в сравнении с престимульным уровнем активности соответственно. Как видно, указанные значения отличались незначительно, что свидетельствует о фактическом балансе депрессорных и возбудительных постстимульных проявлений активности исследуемых нейронов. Значения ТД в обеих депрессорных последовательностях и уровни ТП в таковых возбудительных, нейронов PAG на ВЧС RMG в норме, в сравнении с престимульным

уровнем активности, также не отличались достаточно (1,33- и 1,56-кратного снижения и 2,00- и 1,36-кратного превышения) (рис. 2 Д-З), что свидетельствует об отсутствии превалирования возбудительных постстимульных проявлений активности над депрессорными как в норме, так и в условиях воздействия гидрокортизона (рис. 3 А-Г). Иными словами, в условиях воздействия гидрокортизона в норме как в депрессорной, так и в возбудительной последовательностях, в сравнении с таковыми в норме без гидрокортизона, не было выявлено существенных изменений.

Интересная картина была выявлена при анализе пре- и постстимульной частоты активности нейронов PAG на ВЧС RMG в указанных экспериментальных условиях.

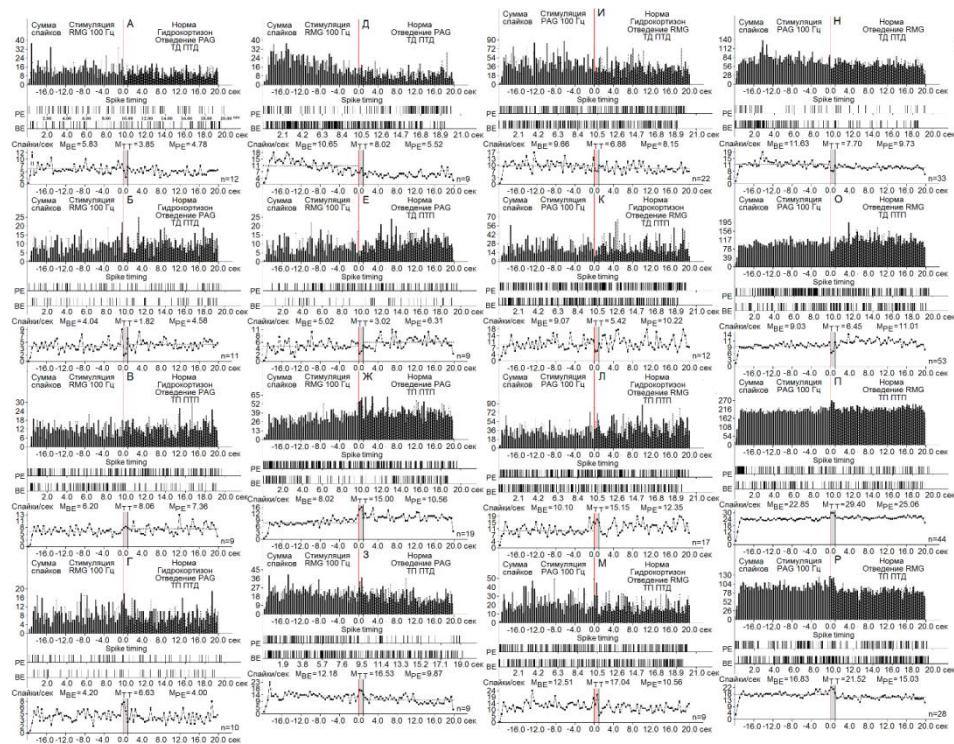


Рис. 2. А-З – гистограммы суммы спайков пре- и постстимульных тетанических депрессорных проявлений активности ТД ПТД (А, Д) в сочетании с посттетаническими возбудительными – ТД ПТП (Б, Е), возбудительных – ТП ПТП (В, Ж), сопровождаемых депрессорными (Г, З) нейронов PAG, вызванных на ВЧС RMG в условиях воздействия гидрокортизона в норме (А-Г) и в норме без гидрокортизона (Д-З), а также нейронов RMG на ВЧС PAG в условиях воздействия гидрокортизона в норме (И-М) и в норме без гидрокортизона (Н-Р) в реальном времени 20 сек (до и после стимуляции). Растеры активности на А-Р – детальный анализ произвольно избранных одиночных нейронов из данной группы; справа от диаграмм – количество испытаний (n)

Престимульная частота активности, предшествующая депрессорным эффектам в норме, под воздействием гидрокортизона достигала кратных значений 5,83; 4,04; 6,20 и 4,20 (рис. 2 А-Г; 3 Д-З), в то время как в норме без гидрокортизона она определялась в пределах 10,65; 5,02; 8,02 и 12,18 (рис. 2 Д-З; 3 Д-З). Очевидны большая выраженность указанных значений активности в норме в условиях без гидрокортизона, в частности, предшествующей возбуждательным эффектам, и больший баланс депрессорных и возбуждательных постстимульных проявлений воздействия гидрокортизона, чем в норме, что свидетельствует о безвредности и даже пользе указанной дозы гидрокортизона.

Что же касается постстимульной частоты активности нейронов РАГ на ВЧС RMG, то в норме под воздействием гидрокортизона, будучи сопровождаемой депрессорными и возбуждательными постстимульными эффектами, она достигала 3,85; 1,82; 8,06 и 6,63 (рис. 2 А-Г; 3 И-М), в то время как в норме без гидрокортизона она исчислялась 8,02; 3,02; 15,00 и 16,53 (рис. 2 Д-З; 3 И-М). Иными словами, и в этом случае значения постстимульной частоты активности в норме без гидрокортизона оказались выше 2,10- и 1,66-кратно, сопровождаемой депрессорными реакциями, и 1,86- и 2,50-кратно, сопровождаемой возбуждательными эффектами (рис. 2 Д-З; 3 И-М).

Таким образом, имело место не только отсутствие вредного воздействия указанной дозы гидрокортизона, но и определенное улучшение нормального статуса.

Далее, предстоит аналогично оценить пользу и возможную вредность воздействия гидрокортизона в норме в нейронах RMG на ВЧС РАГ.

В нейронах RMG на ВЧС РАГ ТД в обеих последовательностях, в условиях воздействия гидрокортизона, определялась порядка 3,0- и 2,5-кратного снижения престимульной активности соответственно (рис. 1 Д, группы А, Б). ТП, сопровождаемая ПТП и ПТД, выявлялась в пределах 1,5- и 1,4-кратного превышения престимульной активности (рис. 1 Е, группы А, Б). Иными словами, выявлено увеличение ТД в обеих последовательностях, особенно выраженное в ТД ПТД (3,0 и 2,5 против 1,66 и 2,00 в норме) и менее выраженное увеличение ТП (1,5 и 1,4 против 1,10 и 1,14 в норме).

Создается впечатление протекторного превышения ТД в ответ на некоторое превышение ТП от гидрокортизона.

В нейронах RMG на ВЧС РАГ ТД в обеих последовательностях, в норме без воздействия гидрокортизона, достигала 1,66- и 2,00-кратного снижения престимульной активности в обеих последовательностях, а ТП определялась в пределах 1,10- и 1,14-кратного превышения. В данном случае, как и ожидалось, нет превышения постстимульной возбудимости, характерного для патологии.

При оценке относительной степени выраженности вышеотмеченных депрессорных и возбудительных эффектов, на примере диаграмм усредненной частоты спайков, выведенных на основе растров пре- и пост-стимульных депрессорных и депрессорно-возбудительных разнонаправленных проявлений спайковой активности нейронов в норме, на модели БП и в условиях протекции, с указанием средних цифровых значений в реальном времени 20 сек до и после стимуляции, включая время ВЧС, получены значения, представленные в виде дисковых диаграмм для наглядного представления степени выраженности, в том числе и в частотном отображении (в %) на рис. 4 (на основе рис. 2), которые привели к следующему выводу.

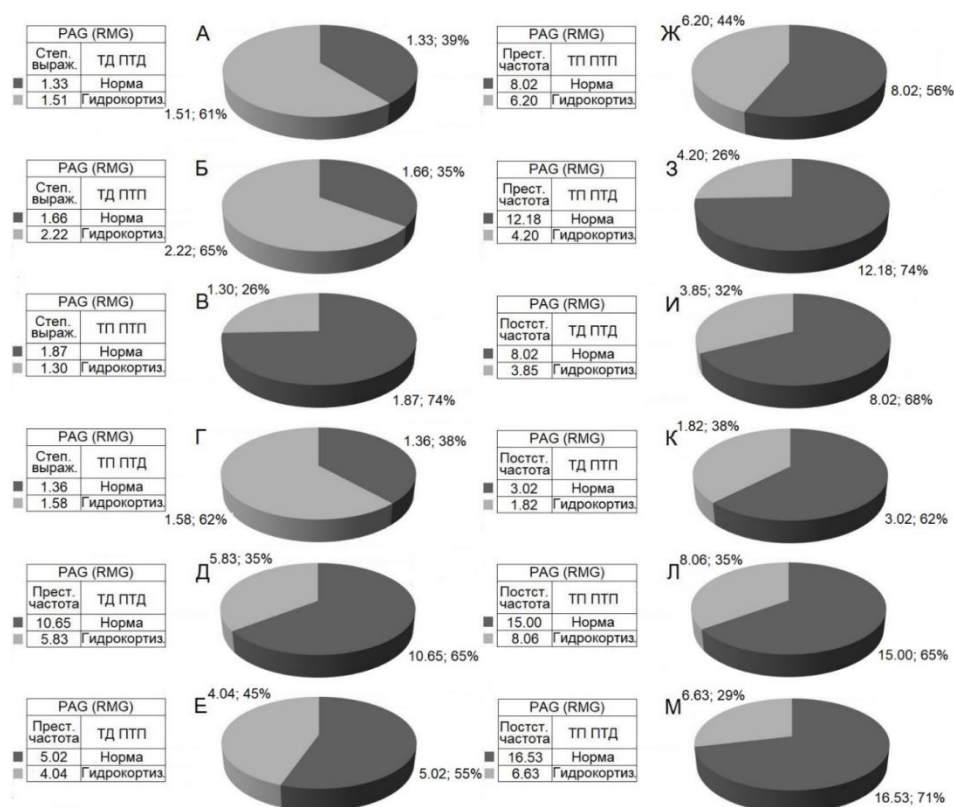


Рис. 3. А-М – процентное соотношение степени выраженности (по усредненной частоте А-Г), депрессорных (ТД ПТД), депрессорно-возбудительных (ТД ПТП), возбудительных (ТП ПТП) и возбудительно-депрессорных (ТП ПТД) постстимульных эффектов в одиночных нейронах RMG при ВЧС PAG, а также частоты престоимпульной (Д-З) и постстимульной (И-М) активности, предшествующих и сопровождающих указанные проявления постстимульной активации в норме и в условиях воздействия гидрокортизона. Обозначения: степ. выраж. – степень выраженности, престо. – престоимпульная, постст. – постстимульная

Значения ТД в обеих депрессорных последовательностях и уровни ТП в возбуждающих последовательностях RMG при ВЧС PAG в норме под воздействием гидрокортизона, в сравнении с престаимпульным уровнем активности, достигали 1,40-, 1,67-кратного снижения и 1,50-, 1,36-кратного превышения престаимпульной активности (рис. 2 И-М; 4 А-Г).

Как видно, указанные значения отличались незначительно, что свидетельствует о фактическом балансе депрессорных и возбуждающих постстимульных проявлений активности исследуемых нейронов.

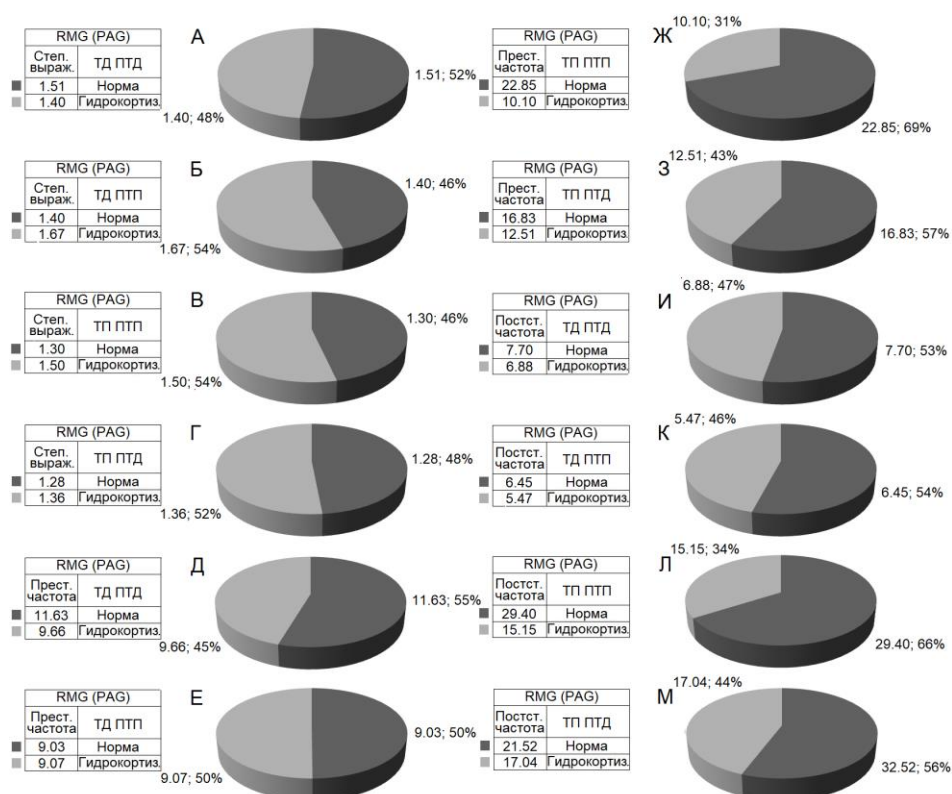


Рис. 4. А-М – процентное соотношение степени выраженности (по усредненной частоте А-Г), депрессорных (ТД ПТД), депрессорно-возбудительных (ТД ПТП), возбуждающих (ТП ПТП) и возбуждительно-депрессорных (ТП ПТД) постстимульных эффектов в одиночных нейронах RMG при ВЧС PAG, а также частоты престаимпульной (Д-З) и постстимульной (И-М) активности, предшествующих и сопровождаемых указанными проявлениями постстимульной активации в норме и в условиях воздействия гидрокортизона. Обозначения: степ. – степень выраженности, прест. – престаимпульная, постст. – постстимульная

Значения ТД в обеих депрессорных последовательностях и уровни ТП в таковых возбуждающих нейронах RMG на ВЧС PAG в норме, в сравнении с престаимпульным уровнем активности, также не отличались

достаточно (1,51-, 1,40-кратного снижения и 1,30-, 1,28-кратного превышения) (рис. 2 И-М; 4 А-Г), что свидетельствует об отсутствии превалирования возбуждательных постстимульных проявлений активности над депрессорными как в норме без-, так и в условиях воздействия гидрокортизона (рис. 2 И-Р; 3 А-Г; 4 А-Г).

Значения ТД в депрессорной и депрессорно-возбудительной последовательности и уровни ТП в возбуждательной и возбуждительно-депрессорной последовательности нейронов RMG на ВЧС РАГ в норме под воздействием гидрокортизона достигали 1,40- и 1,67-кратного снижения и 1,50- и 1,36-кратного превышения (рис. 2 И-М; 4 А-Г), в сравнении с престимульным уровнем активности соответственно.

Иными словами, в условиях воздействия гидрокортизона в норме, как в депрессорной, так и в возбуждательной последовательности, в сравнении с таковыми в норме без гидрокортизона, не было выявлено существенных изменений.

Интересная картина была выявлена при анализе пре- и постстимульной частоты активности нейронов RMG на ВЧС РАГ в указанных экспериментальных условиях.

Престимульная частота активности, предшествующая депрессорным и возбуждательным эффектам в норме, под воздействием гидрокортизона достигала кратных значений 9,66; 9,07; 10,10 и 12,51, в то время как в норме без гидрокортизона она определялась в пределах 11,63; 9,03; 22,85 и 16,83 (рис. 2 И-Р; 4 Д-З). Очевидны большая выраженность престимульной частоты, предшествующей возбуждательным эффектам в норме без гидрокортизона, и больший баланс депрессорных и возбуждательных постстимульных проявлений активности в условиях воздействия гидрокортизона, чем в норме, что свидетельствует о безвредности и даже пользе указанной дозы гидрокортизона

Что же касается постстимульной частоты активности нейронов RMG на ВЧС РАГ, то в норме под воздействием гидрокортизона, будучи сопровождаемой депрессорными и возбуждательными постстимульными эффектами, она достигала 6,88; 5,47; 15,15 и 17,04, в то время как в норме без гидрокортизона она исчислялась 7,70; 6,45; 29,40 и 21,52 (рис. 2 И-Р; 4 И-М). Иными словами, и в этом случае значения постстимульной частоты активности в норме без гидрокортизона оказались выше, в особенности сопровождаемой возбуждательными эффектами 2,04- и 1,26-кратно (рис. 2 И-Р; 4 И-М). Таким образом, имело место не только отсутствие вредного воздействия указанной дозы гидрокортизона, но и определенное улучшение нормального статуса в отношении постстимульной частоты активности, сопровождаемой как депрессорными, так и возбуждательными эффектами в особенности.

Согласно предварительным исследованиям, выдвинутая нами концепция протекторного назначения тормозных синаптических эффектов [2]

лишний раз подтверждается в данном исследовании, определяющем эффективность избранной дозы гидрокортизона не только на патологическом, но и интактном препарате. Будущие исследования и клинические парадигмы, связанные с печально известными НЗ, могут в большей степени опираться на подход «системной биологии» к ним, подчеркивая взаимодействие множества факторов, таких как генетическая предрасположенность, стрессоры, воспалительные механизмы, сосудистая недостаточность, нарушение регуляции образования белковых агрегатов и устранение нейрофибриллярной дегенерации, холинергического дефицита и других нейрохимических аномалий [5]. Поэтому, несмотря на существенные успехи в разработке симптоматических методов лечения нейродегенеративных заболеваний, научные усилия не должны останавливаться на лишь достигнутом эффекте в патологии.

Поступила 14.08.23

**Դրդող և արգելակող սինապտիկ պրոցեսների
հարաբերակցությունը հականոցիցեպտիվ կորիզներում PAG և
RMG փոխադարձ հարաբերություններում անձեռնմխելի
պատրաստուկում հիդրոկորտիզոնի ազդեցության ներքո**

**Մ. Ե. Հովսեփյան, Մ. Վ. Պողոսյան, Մ. Ա. Դանիելյան,
Կ. Վ. Կարապետյան, Զ. Ա. Ավետիսյան, Զ. Ս. Սարգսյան**

Միկրոէլեկտրաֆիզիոլոգիական ուսումնասիրություններ են կատարվել 12 անձեռնմխելի սպիտակ առնետների վրա (250 ± 30 գ) հիդրոկորտիզոնի ներարկումով, նորմալի համեմատ: Կատարվել է 282 նեյրոնների մեկական ակտիվության ծրագրային մաթեմատիկական վերլուծություն: Մեկական PAG և RMG նեյրոնների իմպուլսային ակտիվությունը գրանցվել է արտաքցային փորձերի առանձին շարքում՝ դրանցից յուրաքանչյուրի հաջորդական ներգրավմամբ՝ որպես խթանում և գրանցում: Դեպրեսորային և գրգռիչ հետխթանային էֆեկտների հարաբերական արտահայտության աստիճանը գնահատելիս, օգտագործելով PAG-ում իմպուլսային ակտիվության միջին հաճախականության դիագրամների օրինակը RMG-ի բարձր հաճախականության խթանում ($F2Iv$) հիդրոկորտիզոնի ազդեցության տակ նորմալ պայմաններում, ինչպես դեպրեսորային, այնպես էլ գրգռիչ հաջորդականություններում, համեմատած հիդրոկորտիզոն չունեցողների հետ, էական փոփոխություններ չեն հայտնաբերվել, բայց նորմալում այդ արժեքների ավելի մեծ սրություն է նկատվել առանց հիդրոկորտիզոնի, մասնավորապես նախորդող գրգռիչ ազդեցությունների, ինչը ցույց է տալիս ոչ միայն հիդրոկորտիզոնի նշված չափաբաժնի անվտանգությունը, այլև որոշակի բարելավում է կարգավիճակը: PAG-ի բարձր հաճախականության խթանմամբ RMG նեյրոններում, ինչպես

նորմայում, այնպես էլ հիդրոկորտիզոնի ազդեցության տակ հայտնաբերվեց տետանիկ դեպրեսիայի պաշտպանիչ աճ երկու հաջորդականություններում՝ առանց հետգրգռվածության ավելացման: Ընդհանուր առմամբ, և՛ PAG-ի, և՛ RMG-ի դեպքում, ավելի մեծ սրությունն նախա- և հետխթանային հաճախականության, նախորդող և ուղեկցող գրգռիչ էֆեկտներին նորմայում առանց հիդրոկորտիզոնի և հիդրոկորտիզոնի ազդեցության տակ գործողության դեպրեսորային, գրգռիչ և հետգրգռիչ դրսևորումների ավելի մեծ հավասարակշռություն, քան բացահայտվել են նորմայում, ինչը վկայում է հիդրոկորտիզոնի այդ չափաբաժնի անվտանգության և նույնիսկ օգուտի մասին:

The Ratio of Excitatory and Inhibitory Synaptic Processes in the Antinociceptive Nuclei PAG and RMG in Their Reciprocal Relationships in an Intact Preparation with the Action of Hydrocortisone

M. E. Hovsepyan, M. V. Poghosyan, M. H. Danielyan, K. V. Karapetyan, Z. A. Avetisyan, J. S. Sarkissian

Microelectrophysiological studies were carried out on 12 intact Albino rats (250 ± 30 g) with hydrocortisone injection, compared with the norm. A software mathematical analysis of a single spike activity of 282 neurons was carried out. The spike activity of single PAG and RMG neurons was recorded extracellularly in separate series of experiments, with successive involvement of each of them as stimulated and recorded. When assessing the relative degree severity of depressor and excitatory post-stimulus effects, using the example of diagrams of the average spike frequency in PAG at HFS RMG under hydrocortisone exposure in normal conditions, both in the depressor and excitatory sequences, in comparison with those without hydrocortisone, no significant changes were detected, but there was a greater severity of these values in the norm without hydrocortisone, in particular, preceding excitatory effects, which indicates not only the harmlessness of the indicated dose of hydrocortisone, but also a certain improvement in the normal status. In RMG neurons on HFS PAG, both in the norm without and under hydrocortisone exposure, a protective increase in tetanic depression was revealed in both sequences, without excess of poststimulus excitability. In general, for both PAG and RMG, a greater severity of pre- and post-stimulus frequency, preceding and accompanying excitatory effects in the norm without hydrocortisone, and a greater balance of depressor and excitatory post-stimulus manifestations of activity under hydrocortisone exposure than in the norm were revealed, which indicates the safety and even the benefit of that dose of hydrocortisone.

Литература

1. Орлов А.И. Прикладная статистика. М., 2004.
2. Саркисян Дж.С., Погосян М.В., Даниелян М.А., Степанян А.Ю., Варданян А.В. Назначение депрессорных синаптических процессов в условиях специфической нейродегенеративной патологии и протекции. LAP LAMBERT Academic Publishing RU. 2018.

3. *Back F. P., Carobrez A. P.* Periaqueductal gray glutamatergic, cannabinoid and vanilloid receptor interplay in defensive behavior and aversive memory formation. *Neuropharmacology*, 2018, 135: 399-411.
4. *Bourbia N., Pertovaara A.* Involvement of the periaqueductal gray in the descending antinociceptive effect induced by the central nucleus of amygdala. *Physiol. Res.*, 2018, 67 (4): 647-655.
5. *Hussain R., Zubair H., Pursell S., Shahab M.* Neurodegenerative Diseases: Regenerative Mechanisms and Novel Therapeutic Approaches *Brain Sci.*, 2018 Sep, 8(9): 177.
6. *Kilkenny C., Browne W., Cuthill I. C., Emerson M., Altman D.G.* Animal research: Reporting in vivo experiments: The ARRIVE guidelines 06 July. *Br J Pharmacol.*, 2010 Aug. 2010. 160(7): 1577-1579.
7. *Paxinos G., Watson C.* The rat brain in stereotaxic coordinates. Elsevier, Academic Press, 2005, 5th ed., p.367.
8. *Sangwoo Ham, Yun-Il Lee, Minkyung Jo, Hyojung Kim, Hojin Kang et al.* Hydrocortisone-induced parkin prevents dopaminergic cell death via CREB pathway in Parkinson's disease model. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 525.
9. *Wang Q. P., Nakai Y.* The dorsal raphe: an important nucleus in pain modulation. *Brain Res Bull.*, 1994, 34(6): 575-585.

УДК 547.262; 577.112.5; 612.084
DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.4-71

Изучение эффективности применения пептидных препаратов при острых тяжёлых отравлениях этанолом

**А.М. Маркосян^{1,2}, А.Н. Лодягин², О.А. Назарян¹, М.В. Погосян¹,
К.В. Карапетян¹, М.А. Даниелян¹**

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

²*ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ им. И.И. Джанелидзе»
192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А*

Ключевые слова: отравление этанолом, моликсан, семакс

Отравления алкоголем и его суррогатами и по настоящее время занимают одно из ведущих мест среди бытовых токсических повреждений. На сегодняшний день злоупотребление алкоголем является одной из наиболее важных медицинских проблем, стоящих перед обществом и оказывающих на него резко отрицательное воздействие [1, 3, 10, 11, 18]. Во многих странах мира алкоголизм занимает одно из серьёзных мест как причина заболеваемости и смертности и имеет тенденцию к неуклонному росту [14]. По данным мировой статистики, смертность от злоупотребления спиртными напитками уступает лишь травмам, сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям [3, 14]. За последние 10-15 лет отравления напитками, содержащими этанол, занимают одно из первых мест по частоте среди бытовых экзогенных интоксикаций. При этом число тяжёлых отравлений, заканчивающихся смертельным исходом, резко возросло и практически оказалось сопоставимо с показателями погибших в дорожно-транспортных происшествиях [13]. Ежегодно в мире регистрируется около 30 тысяч острых смертельных отравлений этиловым спиртом и его суррогатами; из них по различным источникам от 75 до 98% случаев смерть наступает на догоспитальном этапе [24].

К числу основных и наиболее серьёзных проявлений тяжёлой формы острой алкогольной интоксикации (ОАИ) относятся поражения ЦНС, проявляющиеся развитием коматозного состояния [2, 20].

В развитии нейротоксических поражений в результате отравления алкоголем необходимо учитывать разнонаправленные нарушения деятельности основных тормозных и возбуждающих нейромедиаторных систем головного мозга – ГАМК- и глутаматергической [5, 11]. Нельзя исключить токсическое действие алкоголя на функциональное состояние регуляторных пептидов, являющихся материальным носителем информации важ-

нейших коммуникационных системах живого организма, включая ЦНС [22]. В связи с этим у нас сформировалась гипотеза, касающаяся этиологии данных отравлений, которую было решено проверить в условиях эксперимента.

Также этанол обладает выраженным гепатотоксическим действием [9, 23]. В литературе описывается, что этанол в дозе 12 г/кг оказывает выраженное повреждающее действие на печень животных, о чем свидетельствует рост активности аланинаминотрансферазы на сроках наблюдения 30 минут и первые сутки. Уровень другого печеночного фермента в сыворотке крови и гомогенате печени на первые сутки наблюдения также достоверно возрастал [12], а морфологически гепатотоксичность этанола проявлялась развитием белковой и гидропической дистрофии.

Метаболизм этанола в печени, протекающий в основном по дегидрогеназному пути, сопровождается значительным уменьшением уровня НАД⁺ и увеличением содержания НАДН, в следствие чего снижается доступность НАД⁺ для окислительно-восстановительных реакций, необходимых для поддержания глюконеогенеза. Следовательно, уровень глюкозы в крови снижается [3]. Повышенное соотношение НАДН/НАД⁺ «направляет» оксалоацетат в сторону образования малата, снижая его доступность для фосфоенолпируваткарбоксикиназы, т.е. для глюконеогенеза. Поэтому нормальная последовательность глюконеогенеза из пирувата блокируется, что приводит к уменьшению выхода глюкозы из печени и к гипогликемии [8].

Поражения печени под влиянием этанола занимают второе место после острых и хронических вирусных заболеваний печени. Прямое токсическое и метаболическое действие этанола, с одной стороны, определяет аккумуляцию триглицеридов и стеатоз печени, с другой – извращение синтеза белка в гепатоцитах, образование алкогольного гиалина [15].

Цель исследования – изучить эффективность пептидных препаратов с нейро- и гепатопротекторной активностью при тяжёлых отравлениях этиловым спиртом у крыс. В задачи исследования входило изучение влияния профилактического применения, раннего лечебного и лечебно-профилактического применения моликсана или семакса на течение острой интоксикации этанолом.

Материал и методы

Экспериментальные исследования выполнены на 62 белых беспородных крысах-самцах массой 200–220 г. Животных содержали в однополовых группах в условиях вивария, не более 5 особей в одной клетке при свободном доступе к воде и пище при температуре 22±2 °С. За сутки до эксперимента животных не кормили. При проведении исследований выполняли требования нормативно-правовых актов о порядке эксперимен-

тальной работы с использованием животных, в том числе по гуманному отношению к ним.

В качестве токсиканта использовали 40% этанол, который вводили внутривентрикулярно при помощи зонда в дозе 1,5 ЛД₅₀ (12,0 г/кг); в связи с большим объемом вводимого раствора указанную дозу делили поровну на два введения через 15 мин. В качестве изучаемых средств фармакологической коррекции клинических проявлений острой крайне тяжелой интоксикации этанолом использовали пептидный препарат семакс и гепатопротектор с пептидным компонентом моликсан.

Семакс представляет собой синтетический пептидный препарат, являющийся аналогом фрагмента адренокортикотропного гормона (АКТГ 4-10: метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин), полностью лишенный гормональной активности [16, 17, 22]. В эксперименте использовали семакс в виде 1% раствора назальных капель производства закрытого акционерного общества «Инновационный научно-производственный центр "Пептоген"». Препарат вводили интраназально при помощи биохимической пипетки в дозе 3 мг/кг в объеме 30 мкл на 100 г массы тела животного. Животные контрольной группы в том же объеме интраназально получали физиологический раствор.

Моликсан – препарат глутатиона, обладающий гепатопротекторной, противовирусной, антицирротической и токсикомодифицирующей активностями. Представляет собой органическую соль, включающую инозин (пуриновый компонент) и глицил-цистеинил-глутамат динатрия (пептидный компонент) в соотношении 1:1. В эксперименте использовали субстанцию препарата (закрытое акционерное общество «Фарма ВАР»), которую разводили в физиологическом растворе и вводили в виде 0,3% раствора внутривентрикулярно в дозе 30 мг/кг в объеме 1 мл на 100 г массы тела животного. Контрольная группа животных в том же объеме внутривентрикулярно получала физиологический раствор [7].

В эксперименте использованы три схемы введения препаратов: профилактическая – однократно за 1 ч до введения этанола; ранняя лечебная – сразу после введения этанола, лечебно-профилактическая – за 1 ч до и сразу после введения этанола, а затем один раз в день в течение 2 последующих суток.

Эффективность препаратов оценивали путем изучения 3-суточной выживаемости, средней продолжительности жизни (СПЖ) погибших крыс, показателей неврологического статуса, некоторых витальных функций организма – частоты дыхательных движений (ЧДД) и температуры тела (°C).

Экспертную оценку неврологического статуса проводили путем определения степени угнетения функционирования ЦНС: 1) физиологическая норма, 2) оглушение, 3) сопор, 4) кома поверхностная, 5) кома

глубокая, 6) кома терминальная. В целом подобная градация соответствует состояниям, наблюдаемым в клинике у человека [2, 6].

Полученные данные подвергали стандартной статистической обработке с вычислением среднего значения показателя и его ошибки. Достоверность различий средних значений показателей выживаемости оценивали с использованием точного метода Фишера, показателей средней продолжительности жизни погибших животных – по t-критерию Стьюдента. Вероятность ошибки ($p \leq 0,05$) считали достаточной для статистической значимости различий [19].

Результаты и обсуждение

Профилактическое (за 1 час до начала интоксикации) применение моликсана значительно влияло на выживаемость крыс при интоксикации этанолом в дозе 1,5 ЛД₅₀, а также существенно снижало количество крыс, находившихся в терминальной коме по сравнению с контролем. Применение семакса значительно не влияло на эти показатели (табл. 1).

Таблица 1

Влияние моликсана и семакса на выживаемость и количество животных, находившихся в терминальной коме при острой, крайне тяжёлой интоксикации этанолом в дозе 1,5 ЛД₅₀ при 3-суточном наблюдении, абс. (%) ($M \pm m_x$, $n=6$)

Препарат	За 1 ч до введения этанола	
	количество животных, находившихся в терминальной коме	количество выживших животных
Физиологический раствор	5(83±17)	1(17±17)
Моликсан	1(17±17*)	5(83±17*)
Семакс	3(50±22)	4(67±21)

* различия с группой животных, получавших физиологический раствор по точному критерию Фишера, $p \leq 0,05$

Раннее лечебное (сразу после начала интоксикации) применение моликсана существенно повышало выживаемость крыс при интоксикации этанолом в дозе 1,5 ЛД₅₀ (табл. 2).

Комбинация профилактического (за 1 час до начала интоксикации) и раннего лечебного (сразу после начала интоксикации) применения пептидных препаратов моликсана и семакса значительно повышало выжи-

Таблица 2

Влияние моликсана и семакса на выживаемость и количество животных, находившихся в терминальной коме при остром отравлении этанолом в дозе 1,5 ЛД₅₀, абс. (%) ($M \pm m_x$, n=6)

Препарат	Сразу после введения этанола	
	количество животных, находившихся в терминальной коме	количество выживших животных
Физиологический раствор	5(83±17)	1(17±17)
Моликсан	4(67±21)	5(83±17*)
Семакс	4(67±21)	3(50±22)

* различия с группой животных, получавших физиологический раствор по точному критерию Фишера, $p \leq 0,05$

ваемость крыс при интоксикации этанолом в дозе 1,5 ЛД₅₀ и значительно снижало количество животных, находившихся в терминальной коме в случае применения семакса (табл. 3).

Таблица 3

Влияние моликсана и семакса на выживаемость и количество животных, находившихся в терминальной коме при остром отравлении этанолом в дозе 1,5 ЛД₅₀, абс. (%) ($M \pm m_x$, n=6)

Препарат	За 1 ч до и сразу после введения этанола	
	количество животных, находившихся в терминальной коме	количество выживших животных
Физиологический раствор	5(83±17)	1(17±17)
Моликсан	3(50±22)	5(83±17*)
Семакс	2(33±21*)	5(83±17*)

* различия с группой животных, получавших физиологический раствор по точному критерию Фишера, $p \leq 0,05$

Наиболее благоприятное влияние на неврологический статус крыс при острой крайне тяжелой интоксикации этанолом в дозе 1,5 ЛД₅₀ оказали профилактическая и лечебно-профилактическая схемы введения

препаратов. Семакс и моликсан минимум в два раза увеличивали время наступления оглушения, сопора и поверхностной комы по сравнению с контрольной группой животных. Менее эффективными были схемы лечения с ранним введением препаратов (табл. 4).

Таблица 4

Влияние моликсана и семакса на время наступления оглушения, сопора и поверхностной комы у крыс при остром отравлении этанолом в дозе 1,5 ЛД₅₀, (M±m_x, n=6)

Экспериментальная группа	Неврологический статус	За 1 ч до введения этанола	Сразу после введения этанола	За 1 ч до и сразу после введения этанола
Физиологический раствор	оглушение	5,0±0,3	5,0±0,3	5,0±0,3
	сопор	15,2±1,2	15,2±1,2	15,2±1,2
	поверхностная кома	27,2±2,2	27,2±2,2	27,2±2,2
Моликсан	оглушение	10,8±0,9*	14,2±1,2*	10,8±1,6*
	сопор	36,3±1,9*	29,7±1,4*	33,3±1,1*
	поверхностная кома	42,2±2,2*	33,5±1,2*	43,8±1,4*
Семакс	оглушение	15,7±0,2*	18,2±1,2*	17,8±5,0*
	сопор	24,2±1,3*	24,8±1,5*	38,7±1,4*
	поверхностная кома	46,2±1,0*	48,5±1,1*	46,2±1,0*

* различия с группой животных, получавших физиологический раствор по t-критерию Стьюдента, $p \leq 0,05$

Применение моликсана и семакса благоприятно влияло на поддержание температуры тела и количество дыхательных движений у крыс (табл. 5).

Для состояния, которое оценивали как «оглушение», было характерно: снижение двигательной активности, положение на животе или на боку, снижение поисковой реакции при переносе из клетки на поверхность, сохранение или замедление рефлекса переворачивания, атаксия, координированная защитная реакция на боль, выраженный рефлекс сгибания конечности. Животное точно локализовывало место раздражения, реакция на пищевой раздражитель была снижена, а аудиомоторная реакция сохранена. При «сопоре» животное лежало в клетке, при взятии на руки были возможны нецеленаправленные движения, отмечалась гипотония мышц, при нанесении болевых раздражений возникали направ-

Таблица 5

Влияние моликсана и семакса на ЧДД и температуру тела крыс, отравленных этанолом в дозе 1,5 ЛД₅₀ ($M \pm m_x$, $n=6$)

Препарат	Схема введения препарата					
	за 1 ч до введения этанола		сразу после введения этанола		за 1 ч до и сразу после введения этанола	
	ЧДД за 1 мин	ЧДД за 1 мин	ЧДД за 1 мин	температура тела, °С	ЧДД за 1 мин	температура тела, °С
Физиологический раствор	59±1,1	59±1,1	59±1,1	32,4±0,5	59±1,1	32,4±0,5
Моликсан	94±1,4*	83±1,2*	83±1,2*	34,8±0,1,0*	92,6±1,7*	34,8±0,1,0*
Семакс	86±1,2*	97,3±1,7*	97,3±1,7*	35,4±0,1*	80,6±0,8*	35,4±0,1*

* различия с группой животных, получавших физиологический раствор по t-критерию Стьюдента, $p \leq 0,05$

ленные на их устранение координированные защитные движения с поворотом туловища в сторону раздражения, аудиомоторная реакция в основном сохранена, выявлялись корнеальные, глоточные и зрачковые рефлексy. Для «комы поверхностной» было характерно боковое положение животного или положение на животе, отсутствие двигательной активности при взятии на руки, снижение тонуса мышц (атония) и болевой реакции на сжатие лапы или хвоста, сохранение корреального рефлекса и снижение глоточного рефлекса. Отмечалось урежение ЧДД. «Кома глубокая» характеризовалась отсутствием роговичного рефлекса, болевой чувствительности и рефлекса сгибания конечностей, снижением или отсутствием глоточного рефлекса, выраженным уменьшением ЧДД и ЧСС. Проявлениями «комы терминальной» были отсутствие всех исследуемых рефлексов, замедление или отсутствие реакции зрачков на свет, резко выраженные нарушения витальных функций (расстройства ритма и частоты дыхания или апноэ, патологическое дыхание, снижение ЧСС и аритмии) [2, 4].

В целом по результатам данного исследования с большой долей достоверности можно констатировать модифицирующее действие изучаемых препаратов на ход и течение интоксикации этиловым спиртом. При этом изменялось время появления тех или иных симптомов, менялись их интенсивность и продолжительность, что в конечном итоге способствовало удлинению средней продолжительности жизни животных.

Наблюдаемые положительные явления, по нашему мнению, могут быть связаны с особенностями фармакодинамики пептидных препаратов, использованных в эксперименте.

По литературным данным, действие этанола на ЦНС опосредуется не только эффектами целой молекулы, но и ацетальдегидом, образующимся

при биотрансформации спирта. Накопление ацетальдегида происходит как за счет деятельности ферментов биотрансформации этанола непосредственно в тканях головного мозга, так и по причине его повышенного поступления из периферической крови, связанного с тем, что под влиянием этанола временно ослабевает существующий в составе гематоэнцефалического барьера метаболический механизм защиты от альдегидов. Кроме того, при алкогольной интоксикации в мозговой ткани наблюдается усиленное образование эндогенных альдегидов, возникающих, в частности, при дезаминировании биогенных аминов и в процессе перекисного окисления липидов [6, 10].

По данным литературы, механизм действия семакса обладает положительным эффектом на ЦНС. Нейропептид семакс, аналог фрагмента АКТГ, связан с его влиянием на текучесть синаптических мембран, с коррекцией рецепторных функций. Кроме того, семакс способствует торможению избыточного синтеза нейротоксичных цитокинов, а также обладает самостоятельным нейротрофическим действием [21].

Лечебные эффекты моликсана в большой мере связаны с его цитопротекторной активностью. Пептидная (глицил-цистеинил-глутамат динатрия) компонента моликсана индуцирует синтез ферментов второй фазы детоксикации ксенобиотиков, повышая устойчивость нейроцитов и гепатоцитов к действию этанола. С точки зрения детоксицирующей функции печени моликсан увеличивает способность гепатоцитов к поглощению токсичных продуктов метаболизма этанола, активизирует реакции их нейтрализации и выделения.

Таким образом, при интоксикации, вызванной введением этанола в дозе 1,5 ЛД₅₀, профилактическое применение моликсана (за 1 ч до начала интоксикации) значительно снижало степень тяжести отравления, уменьшало количество животных, находившихся в терминальной коме, благоприятно влияло на неврологический статус и витальные функции организма, увеличивало выживаемость крыс на 66%. Лечебно-профилактическое применение моликсана и семакса увеличивало выживаемость крыс по сравнению с контролем. При раннем лечебном применении моликсана (сразу после начала интоксикации) выживаемость отравленных крыс повышалась на 66%. В проведенном исследовании показана перспективность применения пептидных препаратов при острой крайне тяжелой интоксикации этанолом.

Поступила 21.07.23

Պեպտիդային դեղամիջոցների արդյունավետության ուսումնասիրությունը սուր, ծանր էթանոլային թունավորման ժամանակ

**Ա.Մ. Մարկոսյան, Ա.Ն. Լոդյագին, Օ.Հ. Նազարյան, Մ.Վ. Պողոսյան,
Բ.Վ. Կարապետյան, Մ.Հ. Դանիելյան**

Ծանր թունավորումը նշանակալի դեր է խաղում էթանոլով թունավորման ժամանակ և բնակչության մահացության աճի կարևոր պատճառ է: Ներկայումս ծանր էթանոլային թունավորման բուժման առկա սխեմաները ցույց են տվել ցածր արդյունավետություն, ինչը պահանջում է դեղերի որոնում այն դեղաբանական խմբերում, որոնք նախկինում չեն օգտագործվել էթանոլով թունավորման ծանր դեպքերում: Կրիտիկական վիճակների բուժման ժամանակ, որոնք ուղեկցվել են կենտրոնական նյարդային համակարգի և լյարդի գործառույթի խանգարումներով, բարձր արդյունավետություն ցուցաբերած պեպտիդները կարող են լինել ընտրողական դեղամիջոցներ: Այս հետազոտության նպատակն էր ուսումնասիրել պեպտիդային դեղամիջոցների նյարդապաշտպան և լյարդապաշտպան արդյունավետությունը էթանոլով սուր, ծանր թունավորումից առնետների մոտ: Հետազոտությունները կատարվել են արու ալբինո առնետների վրա, որոնց կլման եղանակով, ներգաստրային ճանապարհով՝ օգտագործելով զոնդ, ներարկվել է 1,5 LD₅₀ դեղաչափով 40% էթանոլ: Ուսումնասիրվել են Semax պեպտիդային դեղամիջոցը և պեպտիդային կազմով, լյարդապաշտպան Molixan դեղամիջոցը: Գնահատվել են կենդանիների գոյատևման աստիճանը, կյանքի միջին տևողությունը, նյարդաբանական վիճակը և կենսական գործառույթները (շնչառության և սրտի հաճախությունը և մարմնի ջերմաստիճանը): Արդյունքները ցույց են տվել, որ Semax և Molixan պեպտիդների 1,5 LD₅₀ դեղաչափով կիրառումը մեծացնում է առնետների գոյատևման աստիճանը և սուր, ծանր էթանոլային թունավորման ժամանակ բարենպաստ ազդեցություն է ունենում նյարդաբանական վիճակի և մարմնի կենսական գործառույթների վրա: Այս ուսումնասիրությունը ցույց տվեց պեպտիդային դեղամիջոցների ներուժը սուր, ծանր էթանոլային թունավորման դեպքերում:

Study of Effectiveness of Peptide Drugs in Acute Severe Ethanol Intoxication

**A. M. Markosyan, A. N. Lodyagin, O. H. Nazaryan, M. V. Poghosyan,
K.V. Karapetyan, M. H. Danielyan**

Severe poisoning plays a significant role in ethanol poisoning and is an important cause of increased mortality in the population. Existing treatment regimens for extremely severe ethanol poisoning have shown low effectiveness, necessitating the search for drugs among pharmacological groups that have not previously been used in

severe cases of ethanol poisoning. Peptides, which have demonstrated high efficacy in treating critical conditions of the body accompanied by impaired central nervous system and liver function, can be the drugs of choice. The aim of this study was to investigate the effectiveness of peptide drugs with neuroprotective and hepatoprotective activities in rats with acute severe ethanol poisoning. The studies were conducted on male albino rats, in which 40% ethanol was administered intragastrically using a probe at a dose of 1.5 LD₅₀. The investigated pharmacological correction agents included the peptide drug Semax and a hepatoprotective agent with a peptide component, Molixan. The survival rate, average lifespan, neurological status, and vital functions (respiratory rate, heart rate, and body temperature) of the animals were evaluated. The results showed that administration of Semax and Molixan peptides increased the survival rate of rats and had a favorable effect on neurological status and vital body functions in cases of acute severe ethanol intoxication at a dose of 1.5 LD₅₀. This study demonstrated the potential of using peptide drugs in cases of acute severe ethanol intoxication.

Литература

1. *Афанасьев В.В.* Неотложная токсикология. Руководство для врачей. М., 2009.
2. *Башарин В.А.* Нейропептиды и субстраты энергетического обмена в терапии тяжелых отравлений депримирующими веществами (экспериментальное исследование). Автореф. дис... докт.мед. наук. СПб., 2011.
3. *Бонитенко Е.Ю., Бонитенко Ю.Ю., Бушуев Е.С. и др.* Острые отравления лекарственными средствами и наркотическими веществами. СПб., 2010.
4. *Бонитенко Е.Ю., Гребенюк А.Н., Башарин В.А. и др.* Оценка неврологического статуса при острой алкогольной интоксикации в эксперименте. Бюл. эксперим. биол. и мед., 2010, 3, с. 300–304.
5. *Бредбери М.* Концепция гематоэнцефалического барьера (пер. с англ.). М., 1983.
6. *Зиновьева О.Е., Емельянова А.Ю.* Неврологические проявления алкогольной болезни: роль витаминов группы В в лечении. Consilium Medicum, 2016, т. 18, 9, с. 133–138.
7. *Кожемякин Л.А., Кожемякин А.Л.* Патент № 2178710 Российская Федерация, МПК 7А 61К 38/08 А. Индивидуальные вещества, полученные на основе химического взаимодействия дисульфидсодержащих пептидов с производными пуриновых или пиримидиновых оснований, фармацевтические композиции и препараты на их основе, способы их применения для лечения инфекционных заболеваний и профилактики осложнений; опубл. 08.02.2001, БИ № 02.
8. *Кулебякин К.Ю., Аюбян Ж.А., Кочегура Т.Н., Пеньков Д.Н.* Механизмы транскрипционного контроля обмена глюкозы в печени. Сахарный диабет, 2016, т.19, 3, с.190-198. <https://doi.org/10.14341/DM2003436-40>
9. *Куценко С.А.* Основы токсикологии. Научно-метод. издание. СПб., 2004.
10. *Лужников, Е.А., Суходолова Г.Н.* Клиническая токсикология. 4-е изд., перераб. и доп., М., 2008.
11. *Маркизова Н.Ф., Гребенюк А.Н., Башарин В.А., Бонитенко Е.Ю.* Спирты. СПб., 2004.
12. *Машанов А.В., Власов Б.Я., Юшков Г.Г., Бенеманский В.В.* Токсическое поражение печени в острой фазе отравления этанолом и его экспериментальная коррекция хелатным соединением цинка. Acta Biomedica Scientifica, 2012, v.4, 2, p.179-184.
13. *Немцов А.В.* Алкогольная история России: новейший период. М., 2009.
14. *Осыченко А.С., Донника А.Д.* Особенности статистических данных отравлений алкоголем. Adv. surg. nat. sci., 2011, 8, с. 128–130.
15. *Хомерики С. Г., Хомерики Н. М.* Алкогольная болезнь печени: механизмы развития, морфологические проявления, дифференциальная диагностика и

- патогенетические подходы к терапии. Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2012, 1, с. 27–34.
16. *Шабанов П.Д.* Психофармакология. СПб., 2008.
 17. *Шабанов П.Д.* Фармакология пептидных препаратов. Мед. акад. журн., 2008, т. 8, 4, с. 3–23.
 18. *Шилов В.В., Сосюкин А.Е., Калмансон М.Л. и др.* Острые отравления в Санкт-Петербурге. Вестн. Рос. воен.-мед. акад., 2008, Прилож. 1, с. 144-146.
 19. *Юнкеров В.И., Григорьев С.Г.* Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. 2-е изд., доп., Воен.-мед. акад., СПб.: Б.и., 2005.
 20. *Chesler M.* Regulation and modulation pH in the brain. Psysiol. Rev., 2003, v. 83, pp. 1183-1221.
 21. *Kaplan A.Ya., Kochetova A.G., Nezavibatko V.N. et al.* Synthetic ACTH analogue Semax displays nootropic-like activity in humans. Neurosci. Res. Commun., 1996, v. 19, № 2, pp. 115-123.
 22. *Sewald N., Jakubke H.* Peptides: chemistry and biology. Willey-VCH, 2002, p. 543.
 23. *Vonghia L., Leggio L., Ferrulli A.* Acute alcohol intoxication. Eur. j. intern. Med., 2008, v. 19, № 8, p. 561–567.
 24. Who Regional Publications, European Series – <http://www.who.int/topics/alcohol/drinking/en/> -официальный сайт.

УДК 616.99

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.4-82

Изучение инфицированности населения Республики Армения токсоплазмозом

**А.Ш.Кешишян, А.В.Цаканян, Т.С.Хачатрян,
А.В.Маргарян, А.Ш.Акинян, А.В.Ванян, Г.Г.Мелик-Андреасян**

*ГНО"Национальный центр по контролю и профилактике заболеваний" МЗ РА
0025, Ереван, ул. Гераци, 12*

Ключевые слова: токсоплазмоз, инфицированность, группы риска

Токсоплазмоз — паразитарное заболевание, характеризующееся полиморфизмом проявлений и значительным разнообразием клинического течения, представляет собой актуальную медико-биологическую и социальную проблему [3,20].

Токсоплазмоз — заболевание человека и животных, вызываемое облигатным внутриклеточным паразитом *Toxoplasma gondii*. Возбудитель токсоплазмоза относится к типу *Protozoa*, подтипу *Sporozoa*, отряду *Eucoccidia*. Число инфицированных токсоплазмами в мире достигает 1,5 млрд человек [22]. Инфицированность населения в разных странах колеблется от 10 до 80% [3]. При этом относительно низкие показатели инфицированности (от 10 до 30%) зарегистрированы в Северной Америке, Юго-Восточной Азии, Северной Европе, высокие показатели — в странах Латинской Америки и тропической Африки. Умеренная инфицированность (от 30 до 50%) установлена в странах Центральной Южной Европы [20]. Окончательным хозяином *T.gondii* является кошка и представители семейства кошачьих, в организме которых формируются ооцисты. Инфекция передается человеку через мясо и мясные продукты, не подвергнутые достаточной температурной обработке, содержащие тканевые цисты, а также при заглатывании с водой, овощами, фруктами спорулированных ооцист [10,11,15,16]. Особенностью токсоплазмозной инфекции является преобладание латентных форм, которые составляют 80 - 90% [16]. Известно, что заражение токсоплазмами в большинстве случаев не приводит к развитию клинических признаков болезни, а свидетельствует об инфицированности организма, указывая на хроническое, латентное течение инфекции. Однако результаты исследований последних десятилетий показали, что латентный токсоплазмоз оказывает серьезное неблагоприятное воздействие на психическое и физическое здоровье инфицированных [8]. Установлено, что развитие хронического токсоплазмоза может проявляться изменениями в поведении животных и

людей. Так, были доказаны статистически достоверные различия в поведении зараженных мужчин и женщин по сравнению с контрольной группой [13]. Установлено также, что токсоплазмоз примерно в 1,5 раза повышает шансы заражения SARS-CoV-2, а присутствие паразита в организме повышает риск развития тяжелых форм COVID-19 [14].

В настоящее время лабораторная диагностика токсоплазмоза включает комплекс высокочувствительных лабораторных тестов, среди которых значительное место занимают серологические. Наличие в крови специфических антител рассматривается, как показатель инфицированности токсоплазмозом. По данным R.Fayer (1981), антитела против *T.gondii* имеют полмиллиарда населения [12]. Серологические исследования, наряду с диагностическим, имеют особое значение при изучении эпидемического процесса при токсоплазмозе. Это направление исследований в настоящее время успешно используется при проведении скрининговых исследований в медицине и ветеринарии.

Показатели серопозитивности практически здорового населения зависят от социально-экономических, географических, климатических, профессиональных факторов, национальных особенностей питания и др. [9]. Установлена зависимость зараженности населения токсоплазмозом от высоты расположения над уровнем моря: в долинах уровень зараженности наиболее высок, тогда как в предгорных и высокогорных районах – существенно ниже [4].

В литературе имеются немногочисленные работы по изучению некоторых вопросов эпидемиологии токсоплазмоза в Армении [1,2,6]. Результаты массового иммунологического обследования населения страны, проведенного в 1970-1990 годах, позволили провести районирование территории республики по показателям инфицированности. Наиболее высокие показатели инфицированности – 35-49,5% были зарегистрированы в 7 районах, расположенных в горно-лесном, горно-степном и пустынном высотно-климатических поясах. Инфицированность городского населения варьировала от 29,5 до 31,5%, в среднем составляя 30,6%. В сельской местности инфицированность населения варьировала от 27,0 до 49,5%, в среднем составляя 35,8% [5]. Общеизвестно, что в распространении токсоплазмоза среди людей, огромная роль принадлежит сельскохозяйственным и домашним животным, с которыми человек имеет постоянный и тесный контакт. Для выяснения вопроса о циркуляции токсоплазм среди сельскохозяйственных животных, в 1981-1986 годах, с помощью реакции связывания комплемента были проведены исследования сывороток крови крупного рогатого скота и свиней, в результате которых положительные показатели были получены в 32,0–42,2% и 5,3% соответственно. Значительный процент инвазированности был установлен у нутрий – 17,1% и у птиц (кур) – 15,4% [7].

Целью настоящего исследования является изучение распространенности токсоплазмоза среди населения страны в условиях становления новых социально-экономических и рыночных отношений.

Материал и методы

Материалом для исследования служили 785 образцов сывороток крови, полученных от практически здоровых лиц в возрасте от 19 до 60 и старше лет методом слепой выборки из 9 марзов и г.Еревана. В исследовании были охвачены лица обоих полов, в том числе 590(75,2%) – женского, 195 (24,8%) – мужского.

При проведении лабораторных исследований в работе использована иммуноферментная автоматизированная тест-система Elecsys Toxo IgG (Roche Diagnostics) для количественного определения IgG антител к *Toxoplasma gondii*, основанная на принципе хемилюминисценции, обладающая высокими показателями чувствительности (99,45 – 100%) и специфичности (87,50–99,80%) [17-19,21].

Статистическую обработку результатов проводили вычислением показателя средней ошибки (m) и доверительного интервала (ДИ) с вероятностью в 95 %.

Результаты и обсуждение

Оценка инфицированности населения токсоплазмозом нами проведена в соответствии с показателями наличия IgG антитела к *Toxoplasma gondii* в исследуемых образцах. Как видно из данных, приведенных в табл. 1, антитела среди обследованных групп были выявлены в $27,5 \pm 1,6\%$ (n=216) случаев, что свидетельствует о сравнительно низком уровне инфицированности населения. Показатель инфицированности в г.Ереване составил $22,3 \pm 2,4\%$. Сравнительный анализ серопозитивных результатов столичного и марзового населения выявил, что средний показатель инфицированности по марзам, составляя 30,6% (95% ДИ 26,5-34,7), в 1,4 раза превышал таковой, полученный по г.Еревану – 22,3%(95% ДИ 17,6-27,0). Не установлено существенной разницы в инфицированности населения отдельных исследуемых марзов, за исключением Гегаркуникского марза, где из 11 обследованных положительный результат был выявлен в 2 случаях (18,2%), однако это не позволяет сделать заключения об уровне инфицированности, ввиду малого количества исследований.

Таблица 1

Показатели инфицированности токсоплазмозом населения РА

Территория	Число обследованных	Наличие IgG антител к <i>Toxoplasma gondii</i>	
		число	серопревалентность, % (95% ДИ)
Вайоц Дзорский марз	62	20	32,3 (20,7-43,9)
Сюникский марз	88	27	31,0 (21,4-40,6)
Армавирский марз	60	19	32,0 (16,9-47,1)
Ширакский марз	36	12	33,3 (18,0-48,6)
Аракатский марз	51	14	27,5 (15,2-39,8)
Тавушский марз	79	23	29,1 (19,2-39,0)
Лорийский марз	59	19	32,2 (20,3-44,1)
Котайкский марз	48	15	31,3 (18,2-44,4)
Гегаркуникский марз	11	2	18,2
г. Ереван	291	65	22,3 (17,6-27,0)
Всего	785	216	27,5 (24,4-30,6)

С целью определения групп риска был проведен сравнительный анализ положительных результатов в зависимости от пола и возраста. В соответствии с результатами серологического обследования (табл.2), не установлено существенной разницы в удельном весе инфицированных токсоплазмозом лиц среди мужчин – 23,6 % (95% ДИ 17,7–29,5) и женщин – 28,8 % (95% ДИ 25,1-32,5).

Таблица 2

Показатели инфицированности населения токсоплазмозом у лиц разного пола

Пол	Число обследованных	Наличие IgG антител к <i>Toxoplasma gondii</i>	
		число	серопревалентность, % (95% ДИ)
Женщины	590	170	28,8 (25,1-32,5)
Мужчины	195	46	23,6 (17,7-29,5)
Всего	785	216	27,5 (24,4-30,6)

Как видно из данных, представленных в табл. 3, с возрастом повышается показатель инфицированности, что является результатом увеличения частоты контактов с источниками инфекции, а также того

обстоятельства, что токсоплазмоз является персистентной инфекцией. Так, если в возрастной группе до 19 лет серопревалентность была равна 9,2% (95 % ДИ 2,1- 16,3), то в группе 60 лет и старше этот показатель, составляя 41,4 % (95 % ДИ 34,7- 48,1), был в 4,5 раза выше.

Таблица 3

*Показатели инфицированности населения токсоплазмозом
в зависимости от возраста*

Возраст обследованных, лет	Число обследованных	Наличие IgG антител к <i>Toxoplasma gondii</i>	
		число	серопревалентность, % (95% ДИ)
До 19	65	6	9,2 (2,1-16,3)
20-29	123	21	17,1 (10,4-23,8)
30-39	140	29	20,7 (14,0-27,4)
40-49	122	30	24,6 (17,0-32,2)
50-59	125	43	34,4 (18,3-50,5)
60 и старше	210	87	41,4 (34,7-48,1)
Всего	785	216	27,5 (24,4-30,6)

Таким образом, исследования позволили установить, что уровень инфицированности токсоплазмозом населения 9 марзов и г. Еревана находится на сравнительно невысоком уровне и при сравнении с результатами предыдущих лет не претерпел существенных изменений. Инфицированность населения марзов несколько выше, чем г.Еревана. Данное обстоятельство можно объяснить более интенсивным контактом марзового населения, как с сельскохозяйственными и домашними животными, так и с почвой, являющейся одним из факторов распространения токсоплазмозной инвазии. Выявленное различие в уровне инфицированности между населением Еревана и марзов не столь значительно, что объясняется интенсивностью миграционных процессов среди населения, а также особенностями национальной кухни, проявляющейся в употреблении мяса, недостаточно подвергнутого термической обработке.

Поступила 18.10.23

Տոքսոպլազմոզով վարակվածության ուսումնասիրությունը Հայաստանի Հանրապետության բնակչության շրջանում

Ա.Շ.Քեշիշյան, Ա.Վ.Ցականյան, Տ.Ս.Խաչատրյան,
Ա.Վ.Մարգարյան, Ա.Շ.Ակինյան, Ա.Վ.Վանյան,
Գ.Գ.Մելիք-Անդրեասյան

Ներկայացված են ՀՀ-ի 9 մարզերի և Երևանի առողջ բնակչության շրջանում տոքսոպլազմոզով վարակվածության ուսումնասիրության արդյունքները: Աշխատանքում կիրառվել է Elecsys Toxo IgG (Roche Diagnostics) ավտոմատացված իմունաֆերմենտային թեստային համակարգը, որի հիմքում ընկած է քեմիլուսարձակման սկզբունքը: Մարզերում բնակչության վարակվածության ցուցանիշը կազմել է 30,6% (95% CI 26,5-34,7), որը 1,4 անգամ գերազանցել է Երևանում ստացված ցուցանիշը՝ 22,3% (95% CI 17,6-27,0): Ըստ սեռի՝ տոքսոպլազմոզով վարակվածության էական տարբերություն չի արձանագրվել: Տարիքի աճին զուգահեռ բարձրանում է վարակվածության ցուցանիշը:

Investigation of the Toxoplasmosis Infection among Population in the Republic of Armenia

A. Sh. Keshishyan, A. V. Tsakanyan, T. S. Khachatryan,
A. V. Margaryan, A. Sh. Akinyan, A.V. Vanyan, G. G. Melik-Andreasyan

The results of the toxoplasmosis prevalence among the healthy population of 9 regions and the city of Yerevan are presented. The Elecsys Toxo IgG (Roche Diagnostics) automated immunoenzymatic test system, which is based on the principle of chemiluminescence, was used in this research. The rate of population infected by toxoplasmosis was 30,6% (95% CI 26,5-34,7) in the regions, which was 1,4 times higher compared to the rate [22,3% (95% CI 17,6-27,0)] obtained in Yerevan. Depending on the gender, no significant difference in toxoplasmosis infection was recorded. The infection rate increases with age.

Литература

1. Восканян К.М., Саркисян М.А. Токсоплазмоз в Армянской ССР. Краевая инфекционная патология и научные основы снижения и ликвидации инфекционных болезней, выпуск VI (Мат.научной конференции, посвященной 50-летию института ЭВ и МП, Ереван, 1973, с.288-290.
2. Джембазян М.П., Восканян К.М., Семерджян С.В. Некоторые иммуноэпидемиологические аспекты токсоплазмоза в Армянской ССР.Современные проблемы паразитологии.Тезисы докл. с сообщений IV съезда Всесоюзного общества протозоологов, 1987, Л., с.109.

3. *Лысенко А.Я., Владимирова М.Г., Кондрашин А.В., Майори Д.* Клиническая паразитология. ВОЗ, 2002, с. 734.
4. *Мельник М.Н., Коровицкий Л.К., Григорешенко А.Е., Нетребко И.Р.* Токсоплазмоз. Киев, 1978, с.88-89.
5. *Овсепян А.А., Кешишян А.Ш., Александян Ю.Т.* О значении иммунодиагностических исследований при токсоплазмозе. Актуальные вопросы эпидемиологии инфекционных болезней. Ереван, 2003, с. 117-119.
6. *Саркисян М.А., Восканян К.М., Карапетян Л.О., Пахлеванян А.Ш., Саян Г.Е.,* Исследования по распространенности токсоплазмоза в различных зонах Армянской ССР. В кн.: Достижения мед. паразит. и троп. мед., Тбилиси., 1975.
7. *Семерджян С.В., Джамбазян М.П., Восканян К.М., Овсепян А.А.* Распространение токсоплазмоза среди сельскохозяйственных животных, птиц и нутрий. Актуальные вопросы краевой инфекционной патологии. Вып. VIII, Ереван, 1988, с.98-99.
8. *Сергиев В.П., Филатов Н.Н.* Человек и его паразиты: соперничество геномов и молекулярное взаимодействие. М., 2010.
9. *Юсупова М.Т.* Современные представления об этиопатогенезе и эпидемиологии токсоплазмозной инвазии. Мед. вестник Башкортостана, т. 9, 6, 2014, с.124-128.
10. *Astrid M. Tenter, Anja R Heckeroth, Louis M. Weiss.* Toxoplasma gondii: from animals to humans. International Journal for Parasitology, v. 30, Issues 12–13, November 2000, 1217-1258.
11. *Dubey JP., Beattie CP.,* Toxoplasmosis of Animals and Man. Boca Raton, FL: CRC Press 1988, pp. 220.
12. *Fayer R.* Coccidian taxonomy and nomenclature. J. Protozool., 1981, v. 28, p.266-267
13. *Flegr J., Hrdy I.* Effects toxoplasma on human behavior. Schizophr. Bull., 2007. v.33, 757-760.
14. *Flegr J.* Toxoplasmosis: An important risk factor for acquiring SARS-CoV-2 infection and a severe course of Covid-19 disease. Parasites & Vectors doi: 10.1186/s13071-021-05021-9.
15. *Frenkel J. K.* Toxoplasmosis: parasite life cycle pathology and immunology. Baltimore: University Park Press, 1973, pp. 531-553.
16. *Hill D., Dubey JP.* Toxoplasma gondii: transmission, diagnosis and prevention. Clinical Microbiol Infect., 2002, v. 8, 634-640.
17. *Lesle F., Touafek F., Fekkar A., Mazier D., Paris L.* Discrepancies between a new highly sensitive Toxoplasma gondii ELISA assay and other reagents: interest of Toxo IgG Western blot. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 30, 2011, 1207–1212.
18. *Meylan, Pascal et al.* “Multicenter evaluation of the Elecsys Toxo IgG and IgM tests for the diagnosis of infection with Toxoplasma gondii.” European journal of microbiology & immunology, v. 5, 2 150-8, 18 Jun. 2015, doi:10.1556/1886.2015.00016.
19. *Prusa AR., Hayde M., Unterasinger L., Pollak A., Herkner KR. et al.* Evaluation of the Roche Elecsys Toxo IgG and IgM electrochemiluminescence immunoassay for the detection of gestational Toxoplasma infection. Diagn Microbiol Infect Dis 68, 2010, 352–357.
20. *Robert-Gongneux F., Dande R.M.* Epidemiology and diagnostic strategies for toxoplasmosis. Clin Microbiol Rev., 2012, 25: 264-296.
21. *Van Helden J:* Performance of Elecsys toxo IgG and IgM immunoassays. Clin Lab 55, 2009, 267–273, [PubMed] [Google Scholar]
22. *Zuber P., Jacquier P.,* Epidemiologie de la toxoplasmose: situation au niveau mondial. Schweiz. Med. Wochenschr., 1995, 125: 19S-22S.

УДК 612.1

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.4-89

Влияние металлокомплекса $C_{10}H_{14}CuO_4$ на выживаемость, цитогенетические показатели и показатели крови животных с ожогами III-AB степени

А.Г. Карапетян, А.М. Даллакян, Ж.Г. Петросян, В.С. Григорян

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

Ключевые слова: термические ожоги, время свертываемости крови, лейкоциты, тромбоциты, гемоглобин, эритроциты, металлокомплексы

Известно, что при тяжелых ожоговых травмах наблюдаются выпадение функций кожного покрова, потеря плазмы и нарушение обмена веществ. Отмечаются и изменения показателей крови. В частности, обнаруживается лейкоцитоз, гиперкалиемия и гипопроотеинемия, повышение уровней гематокрита и гемоглобина вследствие сгущения крови. Кровотворная система, как активно пролиферирующая ткань, чрезвычайно чувствительна к действию ожогов различной природы [5,8]. Выявлено, что при протекании крови через ткани в период ожога происходят тепловое повреждение и деструкция эритроцитов с выходом свободного гемоглобина в плазму [7,9]. Ожоговая болезнь также вызывает выраженную лейкоцитарную реакцию [3,4]. Поэтому для оценки состояния организма животных, перенесших ожоговую травму, и процесса заживления целесообразно анализировать показатели крови (количество лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов, уровень гемоглобина, время свертываемости крови).

Одной из приоритетных задач современной медицины является поиск новых эффективных средств, способствующих лечению ожоговых травм. Требования, предъявляемые к подобным соединениям, должны быть коммерчески недорогими, достаточно стабильными, легкими в применении, низкотоксичными и обладать пролонгированным действием. Для заживления тканей при ожоге используются также препараты, которые обладают противовоспалительными, болеутоляющими и регенерирующими свойствами [2]. В этой области особый интерес представляют металлоорганические комплексы, основанные на меди и обладающие высокой антиоксидантной активностью.

Цель работы – оценка возможного благотворного влияния металлокомплекса $C_{10}H_{14}CuO_4$ на термические ожоги путем определения

токсичности, анализа выживаемости и некоторых цитогенетических показателей и показателей крови.

Материал и методы

Для определения возможного терапевтического эффекта Cu-содержащего соединения $C_{10}H_{14}CuO_4$ при термических ожогах поставлен эксперимент на белых, беспородных, половозрелых крысах обоих полов средней массой 180г (I группа – чистый ожог, II – ожог+металлокомплекс, III – норма).

Животным на эпилированной поверхности кожи в области спины наносился термический ожог (30% от поверхности тела) III-AB степени. Через 30 минут после ожога внутрибрюшинно вводился исследуемый препарат в виде суспензии, дозой 50мг/кг. Далее проводился забор крови и анализ вышеперечисленных показателей крови. Определялась также токсичность этого соединения и анализировалась выживаемость (на каждую группу отводилось по 10 животных).

Определение токсичности соединения $C_{10}H_{14}CuO_4$ проводилось с целью количественной оценки зависимости доза—эффект. Токсичность металлокомплексов характеризовали на основе вычисления показателя $LD_{50/7}$ (1815мг/кг), т.е. той дозы соединения, при которой наблюдается гибель 50% животных в течение 7 дней после подкожного введения вещества в организм. Для этого металлокомплексы вводили животным в постепенно возрастающих дозах — от максимально неэффективной до $LD_{100/7}$, т.е. до той минимальной дозы, абсолютно смертельной для 100% животных в течение 7 дней (100мг/кг – 3500мг/кг). С использованием метода интегрирования по Г.Беренсу [1] в опытах на крысах вычислена среднелетальная доза — $LD_{50/7}$.

Гематологические параметры экспериментальных животных, а именно: количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, содержание гематокрита и гемоглобина, а также время свертываемости крови (ВСК), определяли с использованием стандартного лабораторного оборудования [6].

С использованием метода интегрирования по Г.Беренсу, в опытах на крысах определена среднелетальная доза $LD_{50/7}$, смертельная для 50% животных в течение 7 дней после подкожного введения соединения $C_{10}H_{14}CuO_4$ в организм.

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

Результаты и обсуждение

Определение токсичности

Согласно результатам тестирований, металлокомплекс $C_{10}H_{14}CuO_4$ оказался малотоксичным соединением: величина $LD_{50/7}$ составляла 1815 мг/кг.

Следует отметить, что при подкожном введении в диапазоне доз от 100 мг/кг до 700 мг/кг не наблюдались нарушения поведенческих реакций и гибель животных в течение 24 часов. В случае введения высоких доз (3500 и > мг/кг) часто сразу же после инъекции наблюдались вялость и заторможенность движений животных с наступлением гибели через несколько часов.

Согласно полученным данным, в экспериментальной ожоговой группе указанные условия введения в организм металлокомплекса $C_{10}H_{14}CuO_4$ не вызывали гибели животных не только в течение 7 дней, но и через 30 дней после инъекции. Только при дозе 750-800 мг/кг у животных были отмечены преходящие внешние признаки депрессивного действия $Cu(II)_2$ - комплекса на локомоторную активность (гиподинамия), которые через 24 часа уже не обнаруживались. К концу исследований не было найдено достоверных различий цитогенетических показателей между группой интактных животных и инъектированных металлокомплексом $C_{10}H_{14}CuO_4$ (доза 800 мг/кг) (табл. 1).

За состоянием подопытных животных (доза 270мг/кг) проводили мониторинг и определяли гематологические показатели. На всех сроках эксперимента не отмечалось каких-либо отклонений в поведении и внешнем виде крыс. Гибель животных также не наблюдалась.

Таблица 1

*Цитогенетические показатели
(при определении токсичности $C_{10}H_{14}CuO_4$ спустя 30 суток)*

Показатели	Интактные	$C_{10}H_{14}CuO_4$ (30 суток)
МИ в ‰	20,35±2,8	21,2±3,4
ХА в ‰	2,6±0,26	2,72±0,3
ПК в ‰	0,5±0,08	0,5±0,06

Результаты анализа гематологических показателей у группы интактных животных и группы с инъекцией металлокомплекса приведены в табл. 2.

Таблица 2
Гематологические показатели при анализе токсичности

Сутки	Норма	3-и	7-е	14-е	21-е	30-е
ВСК(сек)	311,0 ±19,00	380,8 ±24,94 (*)	236,3 ±34,87	273,9 ±16,3	246,7 ±15,14 (*)	260,7 ±30,23
Лейкоциты (N/ μ L)	11500,0 ±420,0	12180 ±700,76	17000 ±1568 (*)	15828,6 ±1853,92 (*)	12542,9 ±1026,06	12342,9 ±994,95
Тромбоциты (N/ μ L)	520000 ±18230	409500 ±19442,94 (*)	307777,68 ±20751,69 (*)	417142,9 ±50105,33 (*)	477142,9 ±35031,57	393571,4 ±21484,06 (*)
Эритроциты (N/ μ L)	5823000 ±278800	3761800 ±727104,24 (*)	5752222,2 ±275301,74	5429142,9 ±285458,31	4351428,6 ±256751,02 (*)	5477142,9 ±230854,67
Гемоглобин (g/L)	138,1 ±5,82	141,8 ±2,89	162,3 ±2,17 (*)	159,5 ±3,77 (*)	161,8 ±3,9 (*)	157,8 ±3,16 (*)
Гематокрит (%)	43,8 ±2,1	46,2 ±2,2	40,0 ±2,11	48,7 ±1,31 (*)	52,8 ±2,76 (*)	51,2 ±1,37 (*)

(*) $p < 0,05$

Согласно этим данным, наблюдается достоверное повышение ВСК на 3-и сутки и тенденция к нормализации на остальных сроках. На 7-е и 14-е сутки происходит достоверное повышение количества лейкоцитов (что происходит при любых воспалительных процессах) с дальнейшей нормализацией. Наблюдается также достоверное повышение гемоглобина и гематокрита, снижение уровней тромбоцитов почти на всем протяжении эксперимента, что свидетельствует о значительном влиянии соединения на организм животных. К концу эксперимента наблюдается тенденция к нормализации большинства гематологических показателей.

Определение выживаемости после ожога + $C_{10}H_{14}CuO_4$

Препарат в виде суспензии, дозой 50мг/кг, вводился через каждые 2-е суток до отторжения струпа ожоговой раны. Выживаемость составила 90% (в отличие от I группы – 80%). При анализе динамики выживаемости животных из II группы были получены регрессионная кривая и уравнение, описывающее динамику: $y = 105,49 - 8,164 \lg(x)$, где y – процент выживших животных, x – день эксперимента.

Проводили также визуальный мониторинг за состоянием ожоговых ран 2 групп подопытных крыс (ожог и ожог+металлокомплекс), который показал, что отторжение струпа отмечалось примерно в одинаковые сроки, в течение 12-16 дней после нанесения ожога. Что касается заживления ран, эпителизации, оволосения, то в группе ожог+металлокомплекс эти про-

цессы проходят интенсивнее, чем в группе ожог, что говорит о положительном влиянии данного металлокомплекса на обожженный организм.

Анализ гематологических показателей у групп ожог и ожог+металлокомплекс

В определенные сроки (3,7,14,21,30-е сутки) производился забор крови из хвостовой вены для гематологического анализа. Результаты анализа приведены в табл. 3. Значения показателей в скобках соответствуют I группе.

Таблица 3
Изменения гематологических показателей у групп ожог (в скобках) и ожог+ $C_{10}H_{14}CuO_4$

Сутки	Норма	3-е	7-е	14-е	21-е	30-е
DCR (сек)	311.0 ±19.00	372,3 ±25,96 (415,0 ±7.63) (*)	248,7 ±24,18 (327,5 ±32,5) (*)	167,6 ±8,38 (360,0 ±34,64) (*)	178,8 ±15,05 (338,5 ±43,55) (*)	179,6 ±10,13 (316,7 ±52,47) (*)
Лейкоциты (N/μL)	11500.0 ±420.0	13222,2 ±1371,72 (8300,0 ±590,0) (*)	19810,0 ±726,7 (10200,2 ±200,0) (*)	19755,6 ±1165,13 (8800 ±700,0) (*)	17725,0 ±1362,74 (7360,0 ±650,0) (*)	16450 ±1033,54 (5930,0 ±600,0) (*)
Тромбоциты (N/μl)	520000 ±18230	381666,7 ±26114,07 (588333,3 ±44378,42) (*)	423500,0 ±21187,65 (637500,0± 2500,0) (*)	493333,3 ±27233,56 (495000,0±66 583,28) (*)	487857,1 ±50034,00 (600000,0 ±58291,5) (*)	425625,1 ±25167,95 (705000±500 00) (*)
Эритроциты (N/μL)	5823000 ±278800	5480000,0 ±424980,39 (5920000,0 ±130000,0)	4571000,0 ±226634,56 (3130000,0 ±100000,0) (*)	4855555,6 ±274302,71 (6560000 ±180000,0) (*)	474125,0 ±292156,01 (6470000,0 ±1125000,0) (*)	5436500,0±2 44682,52 (6380000 ±1900000)
Гемоглобин (g/L)	138.1 ±5.82	143,4 ±6,11 (134,6 ±6,06)	139,5 ±6,16 (136,5 ±5,5)	145,9 ±4,69 (163,3 ±10,13)	139,9 ±4,8 (162,3 ±1,61) (*)	149,9 ±3,3 (161,3 ±1,76) (*)
Гематокрит (%)	43.8 ±2.1	41,5 ±1,68 (47,6 ±1,4) (*)	34,6 ±2,58 (49,1 ±0,91) (*)	39,0 ±1,98 (47,3 ±1,11) (*)	41,3 ±1,81 (48,3 ±1,13) (*)	41,7 ±2,02 (44,5 ±1,71)

* p<0,05

Из приведенной таблицы видно, что в ранние сроки после ожога и инъекции комплекса у животных, инъецированных соединением $C_{10}H_{14}CuO_4$, наблюдается достоверное понижение ВСК и уровня гематокрита, повышение количества лейкоцитов (эта тенденция сохраняется до

конца эксперимента). Наблюдается также достоверное понижение уровней тромбоцитов, эритроцитов и гемоглобина. Изменения цитогенетических показателей при чистом ожоге и при ожоге+ $C_{10}H_{14}CuO_4$ представлены в табл. 4.

Таблица 4

*Цитогенетические показатели при чистом ожоге и
при ожоге+ $C_{10}H_{14}CuO_4$*

Показатели	Интактные	Только ожог	Ожог +металлокомплекс (30 суток)
МИ в ‰	20,35±2,8	14,2±1,9	18,4±0,2 (*)
ХА в %	2,6±0,26	4,2±0,3	3,8±0,42
ПК в %	0,5±0,08	3,3±0,36	1,5±0,04 (*)

* $p < 0,05$

Исследование цитогенетических показателей выявило, что инъекция комплекса $C_{10}H_{14}CuO_4$ после ожога благотворно влияет на организм крыс (в частности при сравнении двух групп найдено достоверное различие показателей МИ и ПК). После проведения нескольких серий экспериментов можно утверждать о терапевтическом воздействии на ожог этого комплекса.

Таким образом, металлокомплекс $C_{10}H_{14}CuO_4$ оказался малотоксичным соединением: величина $LD_{50/7}$ составила 1815 мг/кг, что позволило использовать его после ожога и исследовать на терапевтический эффект. Изучение выживаемости, показателей крови и цитогенетических показателей подтвердило благотворное влияние металлокомплекса $C_{10}H_{14}CuO_4$.

Исследования показали, что в ранние сроки после ожога и инъекции животных соединением $C_{10}H_{14}CuO_4$ наблюдается достоверное понижение ВСК и уровня гематокрита, повышение количества лейкоцитов. Наблюдается также достоверное понижение уровней тромбоцитов, эритроцитов и гемоглобина. К концу эксперимента наблюдалась тенденция к нормализации гематологических показателей.

Приведена динамика выживаемости животных из группы ожог+ инъекции металлокомплекса с соответствующей регрессионной кривой и уравнением, позволяющим с помощью экстраполяции прогнозировать изменение процента выживаемости в отдаленные сроки эксперимента.

Процессы заживления ран, эпителизации, оволосения в группе «ожог+ $C_{10}H_{14}CuO_4$ » проходят интенсивнее, чем в группе чистого ожога, что говорит о благотворном влиянии данного металлокомплекса на обожженный организм.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке МОНКС РА в рамках научного проекта № 21Т-1F126.

Поступила 05.07.23

**$C_{10}H_{14}CuO_4$ մետաղական համալիրի ազդեցությունը III-AB
աստիճանի այրվածքներով կենդանիների ապրելունակության,
բջջագենետիկ և արյան ցուցանիշների վրա**

**Ա. Գ. Կարապետյան, Ա. Մ. Դալլաքյան, Ժ. Հ. Պետրոսյան,
Վ. Ս. Գրիգորյան**

Ժամանակակից բժշկության առաջնահերթ խնդիրներից է այրվածքային վնասվածքների բուժմանը նպաստող նոր արդյունավետ միջոցների որոնումը: Այս ոլորտում առանձնահատուկ հետաքրքրություն են ներկայացնում պղնձի վրա հիմնված օրգանամետաղական համալիրները:

Աշխատանքի նպատակն է գնահատել $C_{10}H_{14}CuO_4$ մետաղական համալիրի հնարավոր օգտակար ազդեցությունը ջերմային այրվածքների վրա՝ որոշելով թունավորությունը, վերլուծելով ապրելունակությունը և որոշ բջջագենետիկ և արյան ցուցանիշներ:

$C_{10}H_{14}CuO_4$ մետաղական համալիրի վերլուծությունից պարզվեց, որ այն ցածր թունավոր միացություն է. $LD_{50/7}$ արժեքը 1815 մգ/կգ է: Ապրելունակության, արյան ցուցանիշների հաշվարկի և բջջագենետիկ պարամետրերի ուսումնասիրությունը ցույց է տվել $C_{10}H_{14}CuO_4$ մետաղական համալիրի բարենպաստ ազդեցությունը:

Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ $C_{10}H_{14}CuO_4$ միացությամբ ներարկված կենդանիների այրվածքից և կոմպլեքսի ներարկումից հետո վաղ փուլերում նկատվում են արյան մակարդման ժամանակի և հեմատոկրիտի մակարդակի զգալի նվազում, լեյկոցիտների քանակի աճ: Նկատվում է նաև թրոմբոցիտների, էրիթրոցիտների և հեմոգլոբինի մակարդակի զգալի նվազում: Փորձի ավարտին նկատվում էր արյունաբանական ցուցանիշների նորմալացման միտում:

Տրված է կենդանիների ապրելունակության դինամիկան «այրվածք + մետաղական համալիր» խմբից՝ համապատասխան ռեգրեսիոն կորով և հավասարումով, որը թույլ է տալիս օգտագործել էքստրապոլյացիա՝ կանխատեսելու փորձի երկարաժամկետ գոյատևման տոկոսի փոփոխությունը:

Այրվածք + $C_{10}H_{14}CuO_4$ խմբում վերքերի բուժման, էպիթելիացման, մազերի աճի գործընթացներն ավելի ինտենսիվ են, քան մաքուր այրվածքների խմբում, ինչը վկայում է այրված օրգանիզմի վրա այս մետաղական համալիրի բարերար ազդեցության մասին:

Influence of $C_{10}H_{14}CuO_4$ Metal Complex on Survival, Cytogenetic Parameters and Blood Parameters of Animals with III-AB Degree Burns

**A. G. Karapetyan, A. M. Dallakyan,
Zh. H. Petrosyan, V. S. Grigoryan**

One of the priority tasks of modern medicine is the search for new effective means that contribute to the treatment of burn injuries. In this area, organometallic complexes based on copper are of particular interest.

The aim of the work is to evaluate the possible beneficial effects of the $C_{10}H_{14}CuO_4$ metal complex on thermal burns by determining toxicity, analyzing survival rate and some cytogenetic and blood parameters.

The $C_{10}H_{14}CuO_4$ metal complex turned out to be a low-toxic compound: the $LD_{50/7}$ value was 1815 mg/kg. The study of survival rate, blood values and cytogenetic parameters showed a beneficial effect of the $C_{10}H_{14}CuO_4$ metal complex.

Studies have shown that in the early stages after the burn and injection of the complex in animals injected with the compound $C_{10}H_{14}CuO_4$, there is a significant decrease in blood clotting time and hematocrit level, an increase in the number of leukocytes. There is also a significant decrease in the levels of platelets, erythrocytes and hemoglobin. By the end of the experiment, there was a trend towards normalization of hematological parameters.

The dynamics of the survival rate of animals from the group "burn + injections of the metal complex" is presented, with the corresponding regression curve and an equation that allows, by extrapolation, to predict changes in the percentage of long-term survival of the experiment.

In the "burn + $C_{10}H_{14}CuO_4$ " group, the processes of wound healing, epithelialization, hair growth are more intense than in the pure burn group, which indicates the beneficial effect of this metal complex on the burned organism.

Литература

1. Беренс Г., Клей П.Д., Микрoхимический анализ, ч.1, Научное хим.-техн. Изд. НТУ ВСНХ, 1928.
2. Булоян С.А. Действие мази Дермафен на регенераторные процессы кожи белых крыс после экспериментального термического ожога. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2015, 10-2, с. 268-272.
3. Гублер Е.В., Хребтович В.Н., Суббота А.Г. Термические ожоги и ожоговая болезнь. В кн.: Моделирование заболеваний. Под ред. С.В. Андреева. М., 1972, с.46-59.
4. Зиновьев Е.В. и др. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости, 2006, 3, с.73-74.
5. Карапетян А.Г., Даллакян А.М., Петросян Ж.Г., Арутюнян Н.К., Порция М., Сантини К. Оценка показателей периферической крови и цитогенетических показателей при использовании соединений медь-органических комплексов после ожога. Мед.наука Армении НАН РА, 2020, т. LX, 1, с. 46-54, ISSN: 0514-7484.
6. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики, М., 2007.

7. *Логинов Л.П., Смирнов С.В., Хватов В.Б. и др.* Гемотрансфузии у обожженных в процессе восстановления кожного покрова. Сб. науч. тр. II съезда комбустиологов России, г. М., 2008, с.108–109.
8. *Окладникова Н.Д., Хохряков В.В., Шевкунов В.А. и др.* Клинико-цитогенетическое описание случая высокой инкорпорации радионуклида (24 года наблюдений). Радиобиология и радиэкология, 2004, т.44, 4, с.115-118.
9. *Слесаренко С.В.* Анемия при ожоговой болезни и возможности ее коррекции. Вестник хирургии им. И.И. Грекова, 1997, т.156, 4, с. 37–41.

Քթի միջնապատի ուղղումը մանկական տարիքում

**Գ. Լ. Խանդանյան^{1,4}, Գ. Ի. Պետրոսյան^{1,4}, Ա. Ջ. Շուքրյան¹,
Ս. Վ. Բալասանյան¹, Գ. Գ. Անանյան^{2,4}, Ա. Կ. Շուքրյան³**

*¹«Էրեբունի» բժշկական կենտրոն, ՔԿԱ բաժանմունք
0087, Երևան, Տիտոգրադյան փ., 14*

*²«Նաիրի» բժշկական կենտրոն, ՔԿԱ բաժանմունք
0015, Երևան, Պարոնյան փ., 21*

*³«Աստղիկ» բժշկական կենտրոն, ՔԿԱ բաժանմունք
0032, Երևան, Դ. Վարուժանի փ., 28/1*

*⁴ԵՊԲՀ, ՔԿԱ ամբիոն
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

*Բանալի բառեր. մանկական սեպտոպլաստիկա, քթի միջնապատ, ադենոիդ
հյուսվածք, քթային դժվարաշնչություն*

Նախաբան

Երեխաների քթի վիրահատությունը եղել է մանկական քիթ-կոկորդ-ականջաբանության և պլաստիկ վիրաբուժության մշտական քննարկման թեման: Սեպտոպլաստիկան կամ ռինոսեպտոպլաստիկան այն վիրահատական միջամտությունն է, որ մեծահասակների մոտ սովորաբար իրականացվում է՝ քթի փակվածությունը թեթևացնելու և քթային շնչառությունը բարելավելու նպատակով: Սակայն այդ վիրահատություններն ավելի քիչ են իրականացվում մանկահասակների շրջանում, որոշակի հակասությունների առկայության հետևանքով՝ դիմային շրջանի կենտրոնական հատվածի կամ քթի աճի վրա հնարավոր անբարենպաստ ազդեցության պատճառով [3]: Մանկական հասակում քթի միջնապատի և արտաքին քթի ձևախախտումները հաճախ առաջանում են դեմքի և քթոսկրերի կոտրվածքի պատճառով: Քթի միջնապատի ծովածության իրական դեպքերը մանկական հասակում հիմնականում մնում են չախտորոշված: Ըստ Գրեյի՝ հետազոտված 2380 երեխաներից 58%-ի մոտ առկա է եղել քթի միջնապատի դեֆորմացիա [10]:

Մոնոգրիֆոս երկվորյակների խմբում կատարված քթի միջնապա-

տի մորֆոլոգիայի վերլուծության համաձայն՝ պարզվել է, որ առաջային հատվածի ձևախախտումներն ավելի տարածված են, քան հետին հատվածներինը (74% և 21% համապատասխանաբար), և ոչ մի զուգադիպություն չի դիտվել: Առաջային հատվածի ձևախախտմանը նպաստող գործոններից են շրջակա միջավայրի ազդակները, մինչդեռ գենետիկ և էպիգենետիկ գործոնները հանգեցնում են հետին հատվածի ձևախախտումների [13]: Հետազոտությունների արդյունքները ցույց են տվել, որ եթե նմանատիպ ձևախախտումներն առաջացնում են քթային անցուղիների նեղացում և հանգեցնում բերանային շնչառության, ապա, անկախ տարիքից, ցուցված է քթի միջնապատի վիրաբուժական ուղղում: Այնուամենայնիվ, երկարատև ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ մանկահասակ հիվանդներին, որոնց կատարվել է սեպտոպլաստիկա կամ ռինոսեպտոպլաստիկա, ունենում են դիմային ոսկրերի աճին բնորոշ այնպիսի տվյալներ, որոնք հատուկ են նմանատիպ խանգարումներ չունեցող երեխաներին [2,6,8,14, 15,17]:

Բազմաթիվ հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ձևախախտված միջնապատի ուշացած վիրահատական ուղղումը կարող է առաջացնել ատամնաշարի և դիմային ոսկրերի աճի փոփոխություններ, իսկ քթային անցանելիության խանգարումը կարող է հսկայական ազդեցություն ունենալ այլ օրգան-համակարգերի վրա, որոնք փոքրահասակ բուժառուների հոգեկան և սոմատիկ զարգացման մեջ մեծ դեր են խաղում [1,7]:

Այնուամենայնիվ, մանկական հասակում սեպտոպլաստիկայի կամ ռինոսեպտոպլաստիկայի կատարման նպատակահարմարության վերաբերյալ կարծիքները հակասական են [9]:

Հետազոտության նպատակն է գնահատել, թե մանկական հասակում կատարված սեպտոպլաստիկան հետագա տարիների ընթացքում կնպաստի՞ քթի միջնապատի կամ արտաքին քթի զարգացման ձևախախտմանը, ինչպես նաև արդյոք միայն ադենոտոմիան և/կամ ստորին խեցիների փոքրացումը, առանց ծոված միջնապատի ուղղելու, բավարար է քթային շնչառությունը վերականգնելու համար:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտությունը կատարվել է «Էրեբունի» բժշկական կենտրոնի քիթ-կոկորդ-ականջաբանության բաժանմունքում 2009-2016թթ.:

Հետազոտվել է 5-15 տարեկան 56 երեխա, որից 33-ը՝ տղա և 23-ը՝ աղջիկ:

Բոլոր հիվանդները գանգատվել են արտահայտված քթային դժվարաշնչությունից (ՔԴ), խոնփոցից (նշվել է ծնողի կողմից), երբեմն

քնի ընթացքում առաջացող շնչառական կանգերից, աշխատունակության անկումից, ինչպես նաև երբեմն առաջացող գլխացավերից ու հոգնածության զգացումից:

Բոլոր հիվանդներին կատարվել է մանրակրկիտ քիթ-կոկորդ-ականջաբանական զննում, ուսումնասիրվել է նրանց քնի պատմությունը, ինչպես նաև կատարվել վերին շնչառական ուղու ռինոֆիր-րոսկոպիկ հետազոտություն:

Բոլոր հիվանդների ախտորոշումն իրականացվել է առաջային ռինոսկոպիայի, ինչպես նաև քրի խոռոչի ներդիտակային հետազոտման միջոցով:

Հետազոտության մեջ ընդգրկվել են այն հիվանդները, որոնց մոտ առկա են եղել քրի միջնապատի ծովածություն (ՔՄԾ), ստորին խեցիների հիպերտրոֆիա (ՄԽՀ), ադենոիդ հյուսվածքի հիպերտրոֆիա (ԱՀՀ):

Հետազոտությունից բացառվել են այն հիվանդները, որոնք ունեցել են քրի կամ հարակից խոռոչների քրոնիկական հիվանդություններ, քմային նշիկների հիպերտրոֆիա II-III^o, որը կարող էր քնած ժամանակ դժվարաշնչության պատճառ հանդիսանալ, կարծր կամ փափուկ քիմ-քի ու շրթունքի բնածին դեֆեկտ:

Հետազոտման մեջ ընդգրկված 56 հիվանդի մոտ ախտորոշվել է ՔՄԾ, սակայն, ըստ կատարված վիրահատական միջամտության, հետազոտվող հիվանդները բաժանվել են 2 խմբի:

Առաջին խմբում ընդգրկված 24 հիվանդի մոտ ՔԴ-ն պայմանավորված է եղել ՔՄԾ-ով, ԱՀՀ-ով և 5 երեխայի մոտ նաև ՄԽՀ-ով: Սակայն նրանց մոտ կատարվել են միայն ադենոտոմիա և ստորին խեցիների ռադիոհաճախային թերմոռեդուկցիա (ՄԽՌՀԹ):

Երկրորդ խմբում ընդգրկված 32 հիվանդի մոտ ՔԴ-ն պայմանավորված է եղել ՔՄԾ-ով, ԱՀՀ-ով և 11 երեխայի մոտ նաև ՄԽՀ-ով: Բոլոր հիվանդներին կատարվել են քրի միջնապատի ուղղում, ադենոտոմիա և անհրաժեշտության դեպքում ստորին խեցիների ռադիոհաճախային կրճատում:

Քթային դժվարաշնչության աստիճանը գնահատելու համար կատարվել է առաջային ակտիվ ռինոմանոմետրիա (ԱԱՌ) «4Phase Rhino-Lab» սարքի միջոցով, և չափվել է միավոր ժամանակահատվածում քթային անցուղիներով անցնող օդի ծավալը:

Քթային անցուղիներով միավոր ժամանակահատվածում անցնող օդի ծավալը նորմայում կազմում է 500-800սմ³, իսկ դժվարաշնչության աստիճանը գնահատվում է քթային անցուղիներով անցնող օդի ծավալով (աղյուսակ 1), [16]:

Աղյուսակ 1

Քթային դժվարաշնչության կլինիկական դասակարգումը

Աստիճան	Ծանրության աստիճանը	Օդի հոսք 150Պա (սմ ³ /վ)
1	Նորմալ շնչառություն	> 500
2	Ցածր աստիճան	300 - 500
3	Միջին աստիճան	180 - 300
4	Ծանր աստիճան	60 - 180
5	Շատ ծանր աստիճան	< 60

Խոնփոցը, ըստ ձայնի բարձրության, գնահատվել է համապատասխան տեսողական գնահատման 0-4- բալանոց սանդղակի (աղյուսակ 2):

Աղյուսակ 2

Խոնփոցի գնահատման աստիճանն ըստ տեսողական գնահատման սանդղակի

0	Խոնփոց չկա
1	Թեթև աստիճանի խոնփոց, որի ձայնի բարձրությունը համապատասխանում է շնչառության ձայնին և չի անհանգստացնում կողակցին
2	Միջին աստիճանի խոնփոց, որի ձայնի բարձրությունը համապատասխանում է խոսակցական ձայնին և անհանգստացնում է կողակցին
3	Ծանր աստիճանի խոնփոց, որի ձայնի բարձրությունը բարձր է խոսակցականից և անհանգստացնում է շրջապատում եղած բոլոր մարդկանց
4	Շատ ծանր աստիճանի խոնփոց, երբ ձայնի բարձրության պատճառով կողակցը փոխում է ննջասենյակը

Բոլոր վիրահատությունները կատարվել են ընդհանուր անզգայացման տակ:

Ստորին խեցիների փոքրացումն իրականացվել է Էլլմանի 4 MHz հաճախականության ռադիոհաճախային սարքավորման (Pelleve Surgitron Dual-Frequency S5 IEC) միջոցով: Ստորին խեցիների կրճատման համար օգտագործվել է երկբևեռանի էլեկտրոդ:

Ստորին խեցիների ծավալի փոքրացման համար կատարվել է 1% լիդոկաինով ինֆիլտրացիա, այնուհետև առաջային, միջին և հետին հատվածներում երկբևեռանի էլեկտրոդով կատարվել է ստորին խե-

ցիների ենթալորձաթաղանթային կրճատում: Հոսանքի ուժը տատանվել է 3-5 Վտ-ի սահմաններում, իսկ յուրաքանչյուր միջամտության տևողությունը եղել է 5-10 վրկ.:

Միջնապատի ծովածության շտկման համար քառանկյունաձև աճառի առաջային եզրից՝ 0,5- 2 մմ հետ կատարվում է կտրվածք: Միջնապատը ծածկող լորձաթաղանթն անվնաս շերտազատում է վերնաճառի և վերնոսկրի հետ միասին: Քթի հատակի լորձաթաղանթը չի շերտազատվում՝ նյարդաթելերի վնասումից խուսափելու նպատակով:

Այնուհետև միջնապատը վերադասավորվում է միջին գծով: Այդ նպատակով կատարվում են ուղղումներ, և ծոված հատվածների որոշակի մասեր հեռացվում են: Կտրվածքներն ու հեռացված հատվածները չպետք է կատարվեն աճման և հենարանային հատկապես մաղոսկրի ուղղահայաց թերթիկի և խոփոսկրի հատվածներում: Միջնապատի աճառը չի կարելի անջատել մաղոսկրի ուղղահայաց թերթիկից, հատկապես հետին-վերին հատվածը, քանի որ այդ հատվածը կարևոր է քթի միջնապատի և քթամեջքի երկարության և բարձրության լիարժեք ձևավորման համար: Այնուամենայնիվ՝ միջնապատի առաջային մասը չի հեռացվում:

Դեֆորմացված հատվածի աճառը խիստ անհրաժեշտության դեպքում հեռացնելուց հետո ուղղվում է և վերականգնվում իր տեղում՝ վերականգնելով հեռացված հատվածի հյուսվածքը և կանխարգելելով հետագայում հնարավոր թափածակման առաջացումը:

Քթային տամպոնները հեռացվել են վիրահատությունից 48-72 ժամ հետո, իսկ հետվիրահատական շրջանում հիվանդները 7-10 օր տևողությամբ ստացել են քթի անոթասեղմիչ կաթիլներ:

Արդյունքները և քննարկումը

Նախքան վիրահատությունը և վիրահատությունից 6-8 շաբաթ անց գնահատվել են հետազոտության մեջ ընդգրկված բոլոր երեխաների քթային շնչառությունը ԱԱՌ-ի միջոցով և խոնկոցի ձայնի բարձրությունը՝ ըստ տեսողական գնահատման 4-բալանոց սանդղակի: Այնուհետև բոլոր երեխաները 5-6 տարի գտնվել են հսկողության տակ՝ արտաքին քթի ձևախախտումները և քթային շնչառությունը գնահատելու նպատակով:

Առաջին խմբում ընդգրկված 24 հետազոտվողների տարիքը տատանվել է 5 - 12 տարեկանի միջակայքում, իսկ միջին տարիքը կազմել է $8,6 \pm 0,48$ տարեկան: Այս խմբից 14-ը եղել են տղա (58%), իսկ 10-ը՝ աղջիկ (42%): Բոլոր երեխաներին կատարվել է ադենոտոմիա,

իսկ 5 երեխաների՝ նաև ստորին խեցիների ռադիոհաճախային կրճատում:

Աղյուսակ 3

I խմբում ընդգրկված երեխաների քթային շնչառության ցուցանիշները վիրահատությունից առաջ և հետո ($p<0,05$)

Քթային անցուղի	Վիրահատությունից առաջ (n=24)	Վիրահատությունից հետո (n=24)
Աջ	114,3±7,5 սմ ³	212,5±7,1 սմ ³
Ձախ	117,3±6,3 սմ ³	214,5±5,03 սմ ³
Ընդհանուր	231,6 ± 9,26 սմ ³	427,0±5,6 սմ ³

Քթային դժվարաշնչության ցուցանիշը 231,6 ± 9,26 սմ³-ից բարելավվել է մինչև 427,0±5,6 սմ³ ($p<0,05$), (նկ. 1): Նախավիրահատական շրջանում քթային շնչառության ցուցանիշը տատանվել է 152 սմ³ - 339 սմ³-ի, իսկ վիրահատությունից հետո՝ 363 սմ³ - 468 սմ³-ի սահմաններում:

Խոնփոցի ձայնի բարձրության ցուցանիշը 2,6±0,1-ից բարելավվել է մինչև 1,3±0,1 ($p<0,05$), (նկար 2), սակայն լիովին չի անցել:

Երկրորդ խմբում ընդգրկված 32 երեխայի տարիքը տատանվել է 7 - 13 տարեկանի միջակայքում, իսկ միջին տարիքը կազմել է 10,44±0,36 տարեկան: Այս խմբից 19-ը եղել են տղա (59,4%), իսկ 13-ը՝ աղջիկ (40,6%): Կատարվել են բոլոր երեխաների քթի միջնապատի ուղղում, ադենոտոմիա, իսկ 11 երեխաների նաև ստորին խեցիների ռադիոհաճախային թերմոնեոլկցիա:

Աղյուսակ 4

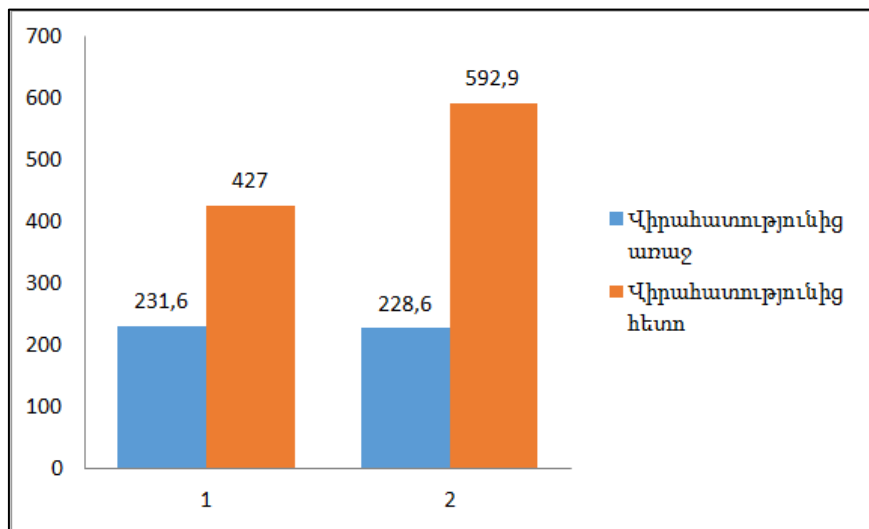
II խմբում ընդգրկված երեխաների քթային շնչառության ցուցանիշները վիրահատությունից առաջ և հետո ($p<0,05$)

Քթային անցուղի	Վիրահատությունից առաջ (n=32)	Վիրահատությունից հետո (n=32)
Աջ	110,5±5,85 սմ ³	294,7±3,6 սմ ³
Ձախ	117,9±7,56 սմ ³	298,2±3,5 սմ ³
Ընդհանուր	228,6±7,29 սմ ³	592,9±5,29 սմ ³

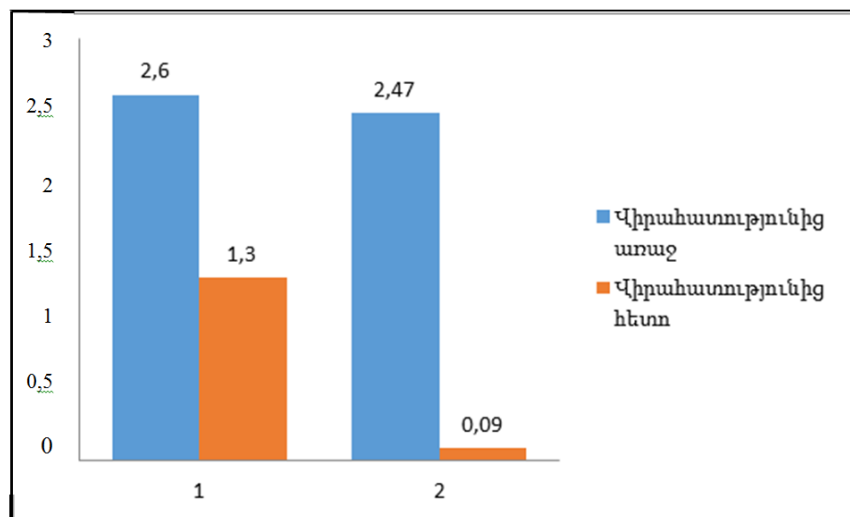
Քթային դժվարաշնչության ցուցանիշը 228,5±7,29 սմ³-ից բարելավվել է մինչև 592,9±5,29 սմ³ ($p<0,05$), (նկար 1): Նախավիրահատական շրջանում քթային շնչառության ցուցանիշը տատանվել է 152 սմ³ - 297 սմ³-ի, իսկ վիրահատությունից հետո՝ 523 սմ³ - 645 սմ³-ի սահմաններում:

Խոնվոցի ձայնի բարձրության ցուցանիշը $2,47 \pm 0,09$ -ից բարելավվել է մինչև $0,09 \pm 0,05$ ($p < 0,05$), (նկ. 2): Միայն 2 երեխայի մոտ է մնացել թեթև աստիճանի խոնվոց:

Հետվիրահատական շրջանում 2-րդ խմբից 1 հիվանդի մոտ վիրահատությունից 4 տարի անց արձանագրվել է քթի միջնապատի ծովածություն:



Նկ. 1. Քթային շնչառության զնահատումը վիրահատությունից առաջ և հետո I և II խմբերում



Նկ. 2. Խոնվոցի ցուցանիշի զնահատումը վիրահատությունից առաջ և հետո I և II խմբերում

Մանկական հասակում արտաքին քթի կամ միջնապատի ծովածության ժամանակ կատարվող վիրահատական միջամտությունը դեռևս վիճահարույց հարց է տարբեր հեղինակների կողմից [6,15]:

Սակայն բազմաթիվ հեղինակներ գտնում են, որ արտահայտված քթային դժվարաշնչությունը, որը հաստատվում է նաև օբյեկտիվ գնահատումից հետո՝ ռինոմանոմետրիայի օգնությամբ, ցուցում է վիրահատության համար [5,11] և նպատակահարմար է կատարել ինչպես քթի ֆունկցիոնալ, այնպես էլ էսթետիկ վիրահատություն՝ քթի անատոմիան վերականգնելու և դեմքի ոսկրերի հետագա ճիշտ զարգացումն ապահովելու համար [5,18]:

Հետազոտական խմբում ընդգրկված 56 (100%) հիվանդն էլ ունեցել են ՔՄԾ: Նրանցից 16-ի (28,6%) մոտ արձանագրվել է ՄԽՀ: Բոլորի մոտ կատարվել է քթի միջնապատի ուղղում, և միայն 1,8% (1) հիվանդի մոտ է 4 տարի անց արձանագրվել ՔՄԾ:

Մեր հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել, որ եթե երեխայի մոտ, բացի ադենոիդ հյուսվածքի հիպերտրոֆիայից, առկա է նաև արտահայտված ՔՄԾ, ապա միայն ադենոիդ հյուսվածքի հեռացումը բավարար չէ լիարժեք քթային շնչառության վերականգնման համար, ինչը գրանցվել է առաջին խմբում ընդգրկված հիվանդների մոտ:

Այդ իսկ պատճառով նրանց քթային շնչառության ծավալը $231,6 \pm 9,26$ սմ³-ից լավացել է մինչև $427,0 \pm 5,6$ սմ³ ($p < 0,05$), իսկ խոմփոցի ցուցանիշը $2,6 \pm 0,1$ -ից բարելավվել է մինչև $1,3 \pm 0,1$ ($p < 0,05$):

16 հիվանդի մոտ այն նվազել է մինչև թեթև աստիճան, իսկ 8 հիվանդի մոտ՝ ծանր աստիճանից մինչև միջին աստիճան:

Մինչդեռ II խմբում ընդգրկված երեխաների մոտ ադենոտոմիայի հետ միաժամանակ քթի միջնապատի վիրահատության շնորհիվ քթային շնչառության ծավալը $228,5 \pm 7,29$ սմ³-ից բարձրացել է մինչև $592,9 \pm 5,29$ սմ³, իսկ խոմփոցի ցուցանիշը $2,47 \pm 0,09$ -ից բարելավվել է մինչև $0,09 \pm 0,05$ ($p < 0,05$), և միայն 2 երեխայի մոտ է մնացել թեթև աստիճանի խոմփոց:

Հետագա տարիների հետազոտությունները ցույց են տվել, որ այդ երեխաների մոտ քթի միջնապատի և/կամ դեմքի ոսկրերի հետագա ձևախախտումներ չեն արձանագրվել:

Բազմաթիվ հեղինակներ իրենց հետազոտության արդյունքներում նույնպես փաստել են, որ մանկական հասակում քթի միջնապատի ուղղումը նպաստում է ոչ միայն քթային շնչառության լավացմանը, այլ նաև կանխում է հետագա բարդությունների առաջացումը [4,12]: Հետևաբար՝ քթի միջնապատի ծովածության առկա-

յության դեպքում այն պետք է կատարել մանկական տարիքում՝ պահպանելով տարիքային առանձնահատկությունների կանոնները:

Եզրակացություն

Քթի միջնապատի դեֆորմացիան, եթե այն առաջացնում է քթային անցուղիների արտահայտված փակվածություն, քթային դժվարաշնչություն և պատճառ դառնում բերանային շնչառության համար, անկախ տարիքից, անհրաժեշտ է վիրահատական եղանակով ուղղել:

Ադենոիդ հյուսվածքի հիպերտրոֆիայի և ՔՄԾ-ի միաժամանակյա առկայության դեպքում քթային շնչառության լիարժեք վերականգնման համար անհրաժեշտ է կատարել և՛ ադենոտոմիա, և՛ քթի միջնապատի ուղղում, իսկ խեցիների հիպերտրոֆիայի դեպքում՝ նաև ՄԽՌՀԹ:

Մեր հետազոտությունները ցույց են տվել, որ մանկական տարիքում ՔՄԾ-ի ժամանակ նպատակահարմար է կատարել քթի միջնապատի ուղղում առանց համապատասխան հատվածների աճման գոտիների վնասման, քանի որ միայն միջնապատի ծովածությունն ուղղելու դեպքում կարող ենք ապահովել լիարժեք քթային շնչառություն և կանխարգելել դիմային ոսկրերի հետագա ձևախախտումները:

Այսպիսով, կարելի է եզրահանգել, որ մանկական տարիքում քթային դժվարաշնչություն առաջացնող ցանկացած պատճառ անհրաժեշտ է վերացնել կոնսերվատիվ կամ վիրահատական եղանակով՝ կանխարգելելով հետագա բարդությունները:

Ընդունված է 10.10.23

Коррекция перегородки носа в детском возрасте

**Г. Л. Ханданян, Г. И. Петросянц, А. Дж. Шукрян, С. В. Баласанян,
Г. Г. Ананян, А. К. Шукурян**

Операции в полости носа являются наиболее обсуждаемой темой детских оториноларингологов и пластических хирургов. Нами исследовано влияние перенесенной в детском возрасте септопластики на дальнейшее развитие перегородки и (или) наружного носа.

Было исследовано 56 пациентов в возрасте от 5 до 15 лет с искривлением перегородки носа. Пациенты были разделены на две группы: первая – 24 пациента, у которых затруднение носового дыхания обусловлено искривлением перегородки носа, гипертрофией аденоидной ткани, а у 5 из них еще и гипертрофией нижних носовых раковин. Этой группе была проведена аденоидэктомия и радиоволновая редукция нижних носовых раковин.

Вторая группа–32 пациента, у которых затруднение носового дыхания обусловлено искривлением перегородки носа, гипертрофией аденоидной ткани и у 11 пациентов еще и гипертрофией нижних носовых раковин. В этой группе объем оперативного лечения включал подслизистую резекцию перегородки носа, аденоидэктомию и радиоволновую редукцию нижних носовых раковин, при необходимости.

У 24 исследуемых первой группы показатель затруднения носового дыхания с $231,6 \pm 9,26 \text{ см}^3$ улучшился до $427,0 \pm 5,6 \text{ см}^3$ ($p < 0,05$), а показатель высоты храпа улучшился с $2,6 \pm 0,1$ до $1,3 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), однако полностью не прошел.

У пациентов второй группы показатель затруднения носового дыхания с $228,5 \pm 7,29 \text{ см}^3$ улучшился до $592,9 \pm 5,29 \text{ см}^3$ ($p < 0,05$), а показатель высоты храпа улучшился с $2,47 \pm 0,09$ до $0,09 \pm 0,05$ ($p < 0,05$).

Проведенное исследование позволило нам сделать вывод о том, что при затруднении носового дыхания в детском возрасте целесообразно проводить подслизистую резекцию перегородки носа, без повреждения зон роста, так как только при коррекции искривления перегородки носа возможно обеспечить полноценное носовое дыхание и предотвратить последующую деформацию костей лица.

Septoplasty in Pediatric Age

**G. L. Khandanyan, G. I. Petrosyants, A. J. Shukryan, S. V. Balasanyan,
G. G. Ananyan, A. K. Shukuryan**

Pediatric septoplasty has been one of the most controversial topics discussed among ENT and plastic surgeons: The aim of the study is to evaluate the outcome of septoplasty several years after performing it during the pediatric age, and if it contributes subsequently to the recurrent deformation of the nasal septum or the external nasal structure. The study also touches on the notion of whether adenoidectomy and/or inferior turbinate reduction without correcting the deviated nasal septum are enough to restore nasal breathing.

The study included 56 children aged from 5 to 15 years. All the participating patients were diagnosed with deviated nasal septum, but were divided into 2 groups according to the surgical techniques performed.

The first group included 24 patients and their difficult nasal breathing was conditioned by deviated nasal septum, adenoid tissue hypertrophy with 5 of the children also having inferior turbinate hypertrophy. However, they all underwent adenoidectomy and inferior turbinate radiofrequency reduction only.

The second group included 32 patients with difficult nasal breathing caused by deviated nasal septum, adenoid tissue hypertrophy with 11 children also having inferior turbinate hypertrophy. All the patients in this group underwent septoplasty, adenoidectomy and where indicated inferior turbinate radiofrequency reduction.

All the 24 patients included in the first group exhibited improvement in nasal breathing index from $231,6 \pm 9,26 \text{ см}^3$ up to $427,0 \pm 5,6 \text{ см}^3$ ($p < 0,05$). As for the snoring loudness scale, there was improvement from $2,6 \pm 0,1$ to $1,3 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), but without complete disappearance.

Patients included in the second group which totalled 32 in number saw improvement in nasal breathing index from $228,5 \pm 7,29 \text{ см}^3$ to $592,9 \pm 5,29 \text{ см}^3$ ($p < 0,05$) while snoring loudness scale improved from $2,47 \pm 0,09$ to $0,09 \pm 0,05$ ($p < 0,05$).

Thus, we can conclude that for pediatric patients diagnosed with deviated nasal septum, it is advisable to perform septoplasty while preserving the corresponding anatomical growth zones, as it provides the patient adequate nasal breathing and prevents potential deformation of facial bone structure in the future.

Գրականություն

1. Adil E., Goyal N., Fedok F.G. Corrective nasal surgery in the younger patient, JAMA Facial Plast Surg., 2014, 176–182.
2. Béjar I., Farkas L. G., Messner A. H., Crysdale W. S. Nasal growth after external septoplasty in children, Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 1996, 816–821.
3. Christophel J. J., Gross C. W. Pediatric septoplasty, Otolaryngol. Clin., North Am., 2009, 287–294.
4. Cingi C., Muluk N. B., Ulusoy S. et al. Septoplasty in children. Am J Rhinol Allergy, 2016, 30.
5. D'Ascanio L., Manzini M. Safe and rapid approach to the deviated nasal septum in children. Laryngoscope, 2009, 119.
6. D'Ascanio L., Lancione C., Pompa G. et al. Craniofacial growth in children with nasal septum deviation: a cephalometric comparative study. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol., 2010, 1180–1183.
7. Dispenza F., Saraniti C., Sciandra D., Kulamarva G., Dispenza C. Management of naso-septal deformity in childhood: long-term results, Auris Nasus Larynx, 2009, 665–670.
8. El-Hakim H., Crysdale W. S., Abdollel M., Farkas L. G. A study of anthropometric measures before and after external septoplasty in children: a preliminary study. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 2001, 1362–1366.
9. Gary CC. Pediatric nasal surgery: timing and technique. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg., 2017, 25:286-90.
10. Gray LP. The development and significance of septal and dental deformity from birth to eight years. Int J Pediatr Otorhinolaryngol., 1983, 6:265–77.
11. Haberal Can I., Ceylan K., Bayiz U. I., Ali Olmez, Erdal Samim. Acoustic Rhinometry in the Objective Evaluation of Childhood Septoplasties. Int J Pediatr Otorhinolaryngol., 2005, 69, 445-8.
12. Iunusov A. S., Bogomil'skiy M. R. Efficiency and safety of rhinoseptoplasty in childhood. Vestn Otorinolaringol., 2003, 23.
13. Lawrence R., Septoplasty: A review of the literature. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 2012, 1078–1081.
14. Ryan Bishop, Rishabh Sethia, David Allen, Charles A. Elmaraghy. Pediatric nasal septoplasty outcomes, Transl Pediatr., 2021, 10(11): 2883-2887.
15. Tasca I., Compadretti G. C. Nasal growth after pediatric septoplasty at long-term follow-up. Am J Rhinol Allergy, 2011, 7–12.
16. Vogt K., Jalowayski AA., Althaus W., Cao C., Han D., Hasse W., et al. 4-Phase-Rhinomanometry (4PR)-basics and practice, 2010, 1-50.
17. Walker P. J., Crysdale W. S., Farkas L. G. External septorhinoplasty in children: outcome and effect on growth of septal excision and reimplantation, Arch. Otolaryngol., Head Neck Surg., 1993, 984–989.
18. Zielnik-Jurkiewicz B., Olszewska-Sosińska O. The nasal septum deformities in children and adolescents from Warsaw, Poland. Int J Pediatr Otorhinolaryngol., 2006, 731-736.

ՀՏԴ 616.833.17-009.11

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.4-109

**Ուղեղիկ-կամրջային անկյան նորագոյացությունների
հեռացման ժամանակ վնասված դիմային նյարդի
վիրահատական բուժումը, տարբերակների
համեմատական գնահատականը**

**Ս.Ս. Եղունյան, Վ. Ի. Սմոլանկա, Ա.Վ. Սմոլանկա,
Մ.Ա. Եղունյան**

*Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան,
Նյարդավիրաբուժության ամբիոն,
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

*Բանալի բառեր. ուղեղիկ-կամրջային անկյան (ՈԻԿԱ) նորագոյացություններ,
դիմային նյարդի պարեզ, վերանյարդավորում (ռեիներ-
վացիա)*

Ներածություն

Գրականության տվյալներով ՈԻԿԱ նորագոյացությունները կազմում են գլխուղեղի ընդհանուր ուռուցքային հիվանդությունների մոտ 5-13%-ը, որոնցից ներինոմաներ՝ 85-90%, մենինգիոմաներ՝ 5-10%, խոլեստատոմաներ՝ 2-5%, արախնոիդալ կիստաներ՝ 1% [1, 4, 7, 9, 10]: Կլինիկական պատկերը կախված է ուռուցքի տեղակայումից և չափերից: Երբեմն հիվանդության ընթացքը բարդանում է օկլուզիոն հիդրոցեֆալիայով, և կարիք է լինում շունթավորող վիրահատության: Հիմնական կլինիկական դրսևորումը կայանում է հետևյալ կլինիկական ախտանիշների ձևով՝ կոխլետվեստիբուլյար համախտանիշ, գանգուղեղային նյարդերի ճնշում՝ մասնավորապես դիմային նյարդի, ճնշում ուղեղիկի համապատասխան կիսագնդի, ուղեղի ցողունի վրա, ներգանգային հիպերտենզիա: Չնայած դիմային նյարդի ներվիրահատական մոնիթորինգին, ուլտրաձայնային արտածծիչի կիրառմանը և միկրովիրաբուժական եղանակների ներդրմանը՝ որոշ, մոտ 15-17% դեպքերում, վիրահատության ժամանակ հնարավոր չի լինում խուսափել նրա վնասումից, հատկապես մեծ չափերի հասնող ներինոմաների հեռացման ժամանակ [2, 3, 6, 8, 9]: Դիմային նյարդի վնասվածքով հիվանդներն ունենում են լուրջ ֆունկցիոնալ, հոգեկան,

կոսմետիկ խնդիրներ, թքարտադրություն բերանի համապատասխան կեսից, դիտվում են արտիկուլյացիայի խանգարումներ, աչքի եղջերաթաղանթի չորացում՝ կերատիտ, երբեմն նույնիսկ խոցոտում և այլն: Նմանատիպ հիվանդների մոտ կոպերի չփակվելը, իրար չհպվելը, դեմքի համապատասխան կեսի ծովածությունը, միմիկայի աղավաղումը լրջորեն խանգարում են նրանց, ազդում էմոցիոնալ-հոգեկան վիճակի վրա, դարձնում նրանց հասարակության համար դժվարընկալելի, փոխվում է կյանքի որակը: Այդ իմաստով դիմային նյարդի պահպանման պրոֆիլակտիկան և վնասման դեպքում վիրահատական ճանապարհով նրա վերականգնումը մնում են գլխուղեղի հիմային շրջանների, մասնավորապես ՌԻԿԱ նորագոյացությունների վիրաբուժության ուսումնասիրության հարցերի կիզակետում [7, 9, 12]:

Այս ամենը հիմք է հանդիսացել փնտրելու, առաջարկելու ՌԻԿԱ նորագոյացությունների վիրահատական բուժման՝ դիմային նյարդը պահպանելու միկրովիրաբուժական եղանակներ, վնասվելու դեպքում նյարդի վերականգնման այլընտրանքային նյարդեր օգտագործելու եղանակներ, տալ դրանց արդյունավետության համեմատական գնահատականը:

1879 թ.-ին առաջին անգամ առաջացավ գաղափար դիմային նյարդի անաստամոզի մասին ողնուղեղային նյարդի հետ: 1904թ.-ին՝ 25 տարի անց, Կերտեն առաջին անգամ իրականացրեց և ամփոփեց իր փորձը դիմային նյարդի անաստամոզի մասին ենթալեզվային նյարդի հետ:

Ներկա հոդվածի նպատակը ՌԻԿԱ նորագոյացությունների հեռացման ժամանակ դիմային նյարդի վնասման նախափիրահատական նախադրյալների և վնասման դեպքում վերականգնողական վիրահատությունների տեսակի ընտրությունն է:

Նյութը և մեթոդները

212-ից 35 հիվանդի մոտ (16,5%) վիրահատությունից հետո նկատվել են դիմային նյարդի ախտահարման կլինիկական նշաններ: Վնասման աստիճանը գնահատվել է Հաուս-Բրեկմանի սանդղակի միջոցով (աղ. 1):

Աղյուսակ 1

Ախտահար-ման աստիճան	Որոշիչ ախտանիշներ
I	Դեմքի բոլոր հատվածների բնականոն ֆունկցիա
II	Աննշան թուլություն միայն մանրակրկիտ հետազոտության ժամանակ: Կոպերի լրիվ հպում թեթևակի ճիգի գործադրումով: Դեմքի աննշան ասիմետրիա առավելագույն ճիգի գործադրումով ծիծաղի ժամանակ: Նկատելի են աննշան սինկինեզիաներ (ռեֆլեկտոր բնույթի ակամա շարժումներ կամ մկանային կծկումներ, որոնք ուղեկցում են հիմնական ակտիվ շարժմանը), կոնտրակտուրաներ չկան:
III	Դեմքի նկատելի թուլություն առանց դեֆորմացիայի: Հոնքի բարձրացումը կարող է անհնար լինել: Աչքերի լրիվ փակում և բերանի առավելագույն ճիգով ասիմետրիկ շարժում: Ակնհայտ, բայց չձևափոխող սինկինեզիաներ, մկանների զանգվածային կծկումներ կամ սպազմներ:
IV	Ակնհայտ դեֆորմացիաներ և թուլություն: Հոնքերի բարձրացման անհնարիություն: Աչքերի ոչ լրիվ փակում և բերանի ասիմետրիա առավելագույն ճիգի ժամանակ: Արտահայտված սինկինեզիաներ, զանգվածային շարժումներ, սպազմներ:
V	Հազիվ նկատելի շարժումներ: Աչքի ոչ լրիվ փակում, բերանի անկյան աննշան շարժումներ: Սինկինեզիաները, կոնտրակտուրաները և սպազմները սովորաբար բացակայում են:
VI	Ամբողջական կաթված, դեմքի անզգայություն (շարժումներ չկան):

Նշված 35 հիվանդները նախավիրահատական շրջանում անցել են համապատասխան կլինիկական հետազոտություններ, որոնցով հաստատվել է նշված հիվանդների դիմային նյարդի այս կամ այն աստիճանի ախտահարում՝ ըստ Հաուս-Բրեկմանի սանդղակի: Արտահայտվել են հետևյալ կլինիկական նշանները՝ կոպերի լրիվ հպում՝ թեթևակի ճիգի գործադրումով, դեմքի աննշան ասիմետրիա ծիծաղի ժամանակ՝ առավելագույն ճիգի գործադրումով: Նկատելի են աննշան սինկինեզիաներ, կոնտրակտուրաներ չեն եղել, մինչև 6-րդ աստիճանին համապատասխանող կլինիկական նշանների արտահայտվածության՝ նյարդի ամբողջական կաթված 5 հիվանդի մոտ:

Բոլոր հիվանդները ենթարկվել են մանրակրկիտ կլինիկական հետազոտության՝ ընդգրկելով օտոնևրոլոգիական, ԿՏ, ՄՌՏ, ԱԳ հետազոտություններ, ներվիրահատական ԷՆՄԳ հետազոտություն, միկրոսկոպ և այլն: 35 հիվանդից 24-ի մոտ ՄՌՏ տվյալներով հայտնաբերվել է 4սմ և ավելի մեծության ներինոմա: 35 հիվանդների մոտ նկատվել են նյարդի վնասվածքի կլինիկական նշաններ, որոնք մինչ

վիրահատությունը հաստատվել են նաև ԷՆՄԳ-ի միջոցով: Բոլոր 35 հիվանդները վիրահատվել են, կատարվել է վերանյարդավորում (ռեիներվացիա): Միայն 19-ի նկատմամբ կան կատանամենտիկ տվյալներ: Իրականացվել են համարյա հավասար թվով վերականգնողական վիրահատություններ՝ ենթալեզվային-դիմային և լրացուցիչ- դիմային: Արդյունքները նույնպես գնահատված են Հաուս-Բրեկմանի սանդղակի միջոցով:

Ըստ ուռուցքի պաթոհիստոլոգիական կառուցվածքի և չափերի՝ դիմային նյարդի ներվիրահատական վնասման հնարավորությունն արտացոլված է աղյուսակ 2-ում:

Աղյուսակ 2

Ուռուցքի տեսակ	Ուռուցքի չափեր սմ-ով				
	<2սմ	2-3սմ	3-4սմ	4սմ>	Ընդամենը
Ներինոմա	1	4	11	13	29
Մենինգիոմա	1	-	1	4	6
Ընդամենը	2	4	12	17	35

35 հիվանդներից դիմային նյարդի պլաստիկա է կատարվել 17-ի մոտ՝ օգտագործելով ենթալեզվային նյարդը, 18-ի մոտ՝ լրացուցիչ նյարդը:

Վերանյարդավորման տեսակը, հիվանդի սեռն ու տարիքն արտահայտված են հետևյալ աղյուսակում (աղ. 3):

Աղյուսակ 3

Տարիք	20-40		40-50		50-60		60>		Ընդամենը	
Սեռ	տ	կ	տ	կ	տ	կ	տ	կ	տ	կ
Ենթալեզվային	4	1	-	2	2	2	2	4	8	9
Հավելյալ	-	1	1	5	3	3	3	2	7	11
Ընդամենը	4	2	1	7	5	5	5	6	15	17
	6		8		10		11		35	

Կատանամենեզ կա 19 հիվանդի համար: Պատերազմի պատճառով հնարավոր չի եղել կապ հաստատել մնացածի հետ (աղ.4):

Աղյուսակ 4

Անաստամոզի տեսակը-կատարման ամիսը	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12>	Ընդամենը
Լրացուցիչ	2	2	3	-	1	-	-	-	-	-	-	2	10
Ենթալեզ-վային	-	2	2	-	2	1	-	1	-	-	-	1	9
Ընդամենը	2	4	5	-	3	1	-	1	-	-	-	3	19

Արդյունքները և քննարկումը

Ներկա հոդվածի համար ելակետ է ընդունվել 35 հիվանդ, որոնց մոտ վիրահատության ժամանակ տեղի է ունեցել դիմային նյարդի վնասվածք: Հիվանդներն անցել են տարաբնույթ հետազոտություններ, մասնավորապես ԷՆՄԳ, ՄՌՏ հետազոտություն, նյարդի վնասման փաստն ապացուցվել է կլինիկական նշաններով, գնահատվել է Հաուս-Բրեկմանի սանդղակի միջոցով: Բոլոր դեպքերում առկա է եղել նյարդի ամբողջական վնասման պատկեր: Հետվիրահատական շրջանում կա կատանամենտիկ տվյալ 19 հիվանդի համար: Մնացած տվյալները հնարավոր չէր ստանալ ռուս-ուկրաինական պատերազմի պատճառով: 35 հիվանդների վիրահատական հարցերը քննարկելիս նկատվում է, որ նյարդի վնասվածքն ավելի հաճախ տեղի է ունենում հատկապես մեծ չափերի հասնող ներինոմաների դեպքում, երբ ուռուցքի հաստության մեջ ընդգրկված է լինում նյարդը, և անջատելու-դիսեկցիայի գործողությունների ընթացքում այն վնասվում է: Միաժամանակ նյարդի վնասում տեղի է ունենում ուռուցքի՝ նյարդի վրա ճնշման պատճառով և առաջացրած տեղային արյան շրջանառության խանգարման հետևանքով:

Նյարդի վնասման դեպքում, եթե այն պայմանավորված չէ վիրահատության ժամանակ տեղի ունեցած տեխնիկական խնդիրներով, սկզբնական շրջանում տարվում է կոնսերվատիվ բուժում կորտիկոստերոիդների կիրառմամբ: 2-3 ամիս տևած անօգուտ բուժումից հետո դիմում են վիրահատության:

Աղյուսակ 4-ում ներկայացված են վերանյարդավորման իրականացման ժամկետները, որտեղ նկատելի է, որ օպտիմալ ժամկետն առաջին 6 ամիսներն են ուռուցքի հեռացումից հետո:

Վիրահատությունն իրականացվում է բերանակցում ենթալեզ-վային նյարդի և լրացուցիչ նյարդի հետ: Դրական փոփոխությունները

նկատվում են առաջին 5-6 ամիսների ընթացքում, որն արտահայտվում է կլինիկական նշանների դինամիկայով և ԷՆՄԳ-ի տվյալներով: Ստորև աղյուսակում ներկայացված է վերանյարդավորումից հետո նյարդի վերականգնման տեմպն ամիսների ընթացքում: Վերականգնման գործընթացը նկատվում է առաջին հինգ ամիսների ընթացքում (աղ. 5):

Աղյուսակ 5

Ժամանակ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Ընդամենը
Վիճակ													
Լավացում	2	4	4	-	3	-	1	-	-	-	-	1	15
Անփոփոխ	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	2	4

Վերքի լավացման բարդություններ չեն նկատվել: 4 հիվանդի մոտ դինամիկա չի նկատվել:

Ամփոփում

35 հիվանդի մոտ հետազոտվել են նյարդի վնասման նախաՎիրահատական և վիրահատական հանգամանքները, վնասման արտահայտության աստիճանը, վերանյարդավորման ցուցումները, կատարման եղանակը, բարդությունները, վերանյարդավորման տեմպը:

1. Դիմային նյարդի ներվիրահատական վնասումից հետո դրա վերականգնման լավագույն եղանակը վերանյարդավորումն է. դրական դինամիկան նկատվում է առաջին 5 ամիսների ընթացքում:

2. Նյարդն առավել հաճախ վնասվում է 4սմ և ավելի մեծություն ունեցող ներինոմաների հեռացման ժամանակ:

3. Վերանյարդավորումն իրականացվում է ենթալեզվային կամ լրացուցիչ նյարդերի կենտրոնական ծայրերը դիմային նյարդի պերիֆերիկ ծայրի հետ անաստամոզի ենթարկելու ճանապարհով, և դրանք, ըստ արդյունավետության, նույնն են:

4. Վերանյարդավորումն անհրաժեշտ է իրականացնել նյարդի վնասման իրողությունը հաստատելուց 2-3 ամիս հետո, ամենաուշը՝ 6 ամսվա ընթացքում:

5. Վերանյարդավորման տեմպը հաստատվում է կլինիկորեն և ԷՆՄԳ-ի միջոցով:

6. Նյարդի պահպանման լավագույն կանխարգելիչ միջոց է նաև ժամանակին իրականացված վիրահատությունը ուռուցքների փոքր չափերի պարագայում:

Ընդունված է 18.08.23

Хирургическое лечение поврежденного лицевого нерва при удалении новообразований мостомозжечкового угла, сравнительная оценка вариантов

С.М. Егунян, В.И. Смоланка, А.В. Смоланка, М.А. Егунян

У 35 пациентов были исследованы предоперационные и операционные обстоятельства повреждения нервов, степень выраженности повреждения, показания к реиннервации, способ выполнения, осложнения и скорость реиннервации.

- Лучшим способом восстановления лицевого нерва после интраоперационного повреждения является реиннервация: положительная динамика наблюдается в течение первых 5 месяцев.
- Повреждение нерва чаще всего происходит при удалении невринома размером 4 см и более.
- Реиннервация осуществляется путем анастомоза центральных концов подъязычного или добавочного нерва с периферическим концом лицевого нерва, и по эффективности они одинаковы.
- Реиннервацию следует проводить через 2-3 мес. после подтверждения повреждения нерва, самое позднее в течение 6 месяцев.
- Скорость реиннервации нерва подтверждается клинически и с помощью ЭМГ.
- Лучшей профилактической мерой для сохранения нерва является своевременная операция при небольших размерах опухоли.

Surgical Treatment of Damaged Facial Nerve during Removal of Neoplasms of the Cerebellopontine Angle, Comparative Evaluation of Methods

S. M. Yeghunyan, V. I. Smolanka, A. V. Smolanka, M. A. Yeghunyan

The preoperative and surgical circumstances of nerve damage, the severity of damage, indications for reinnervation, method of execution, complications, and rate of reinnervation were studied in 35 patients.

- The best way to restore the facial nerve after intraoperative damage is reinnervation: positive dynamics can be noticed within the first 5 months.

- Nerve damage most often occurs when neurinomas measuring 4cm or larger are removed.
- Reinnervation is carried out by anastomosis of the central ends of the hypoglossal or accessory nerve with the peripheral end of the facial nerve, and they are equally effective.
- Reinnervation should be carried out 2 - 3 months after confirming nerve damage but within 6 months at the latest.
- The rate of nerve reinnervation is confirmed through clinical symptoms and ENMG.
- The best preventative measure for nerve preservation is early surgery for small tumors.

Գրականություն

1. *Махмудов У.Б.* Хирургическое лечение неврином слухового нерва. Автореф. дис... докт.мед.наук, 14.00.28, М., 1981.
2. *Никитин И.А.* Хирургия больших и гигантских неврином VIII нерва. Автореф. дис... докт.мед.наук, 14.00.28, Л., 1989.
3. *Рзаев Д.А., Шулев Ю.А., Бикмуллин В.Н.* Ретросигмовидный доступ как основа малоинвазивной хирургии моста головного мозга угла. I съезд нейрохирургов России, СПб., 4-8 июня, 2002 г. с. 144-145.
4. *Смеянович А.Ф.* Микронейрохирургия неврином слухового нерва. Автореф. дис... докт.мед.наук, 14.00.28, Киев, 1981.
5. *Халед Бу ХЭ.* Диагностика и хирургическое лечение неврином слухового нерва. Автореф. дис... канд. мед.наук, 14.00.28, М., 1993.
6. *Ырысов К.Б.* Диагностика и нейрохирургическое лечение вестибулярных шванном (неврином VIII нерва), Бишкек, 2005.
7. *Asad M. Lak; Yusuf S. Khan,* Cerebellopontine Angle Cancer. StatPearls Publishing, 2023.
8. *Ebersold MJ., Harner SG., Beatty CW., Harper CM., Quast LM.* Current results of the retrosigmoid approach to acoustic neurinoma, 2011, 76 - 901-909.
9. *Ewa Izycka-Świeszewska, Edyta Szurowska, Wojciech Kloc et al.* Cerebellopontine angle tumours: radiologic-pathologic correlation and diagnostic difficulties, Folia Neuropathol., 2006, 44 (4): 274-281.
10. *Madjid Samii, Venelin Miloslavov Gerganov,* Tumors of the cerebellopontine angle, Handbook of Clinical Neurology, Chapter 41, Elsevier 2012.
11. *Rhoton, Jr. A.L.* (2000) The Cerebellopontine Angle and Posterior Fossa Cranial Nerves by the Retrosigmoid Approach. Neurosurgery, 2000, 47, S93-129.
12. *Tatagiba M., Matthies C., Samii M.* Microendoscopy of the internal auditory canal in vestibular schwannoma surgery, Neurosurgery, 1996, 38(4):737-40. PMID: 8692393.

УДК 614.2:616-007

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.4-117

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

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

¹*Центр медицинской генетики и первичной охраны здоровья
0001, Ереван, ул. Абовяна, 34/3*

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

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, колхицин, исход беременности, перинатальный исход

Введение

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) лидирует по частоте наследственных патологий в Армении. Это аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся периодическими приступами лихорадки и серозитов – перитонита, плеврита, артрита, перикардита, а также поражениями кожи [1–6]. Ген *MEFV* (*Mediterranean FeVer*) расположен на коротком плече хромосомы 16 (16p13,3) и состоит из 10 экзонов. Взаимосвязь ССЛ с репродуктивной системой и пожизненная колхициновая терапия в репродуктивном периоде продолжают быть предметом изучения их влияния на фертильность и исходы беременности [1–5, 7–10]. Согласно приведенным данным, прием колхицина следует продолжать во время беременности, поскольку отказ от лечения может усугубить симптомы и ухудшить прогноз рождаемости [2, 3, 5, 9]. Исследований, изучающих влияние ССЛ и колхицина на перинатальные исходы, мало [8]. Большинство публикаций представляют собой обзоры, в которых обобщены предыдущие результаты [1, 4, 5]. Поэтому мы решили изучить эту проблему среди наших пациентов женского пола в Армении.

Цель работы – изучить перинатальные исходы у пациенток с семейной средиземноморской лихорадкой.

Материал и методы

Произведено обсервационное когортное исследование, сравниваю-

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

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

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

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

следующие 12 мутаций *MEFV*: *E148Q*, *P369S*, *F479L*, *M680I* (*G/C*), *M680I* (*G/A*), *I692del*, *M694V*, *M694I*, *K695R*, *V726A*, *A744S*, *R761H*.

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

Статистический анализ. Результаты исследования обрабатывались с помощью пакета прикладных программ “SPSSStatistics 16.0”. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовалось среднее арифметическое (*M*) и стандартное отклонение (*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). Для изучения возможной связи между определенным исходом и фактором риска в сравниваемых группах производилась обработка данных с использованием программного обеспечения GraphPadPrism 4 и GraphPadPrism 5. Вычислялся коэффициент относительного риска (*OR*) с 95% доверительным интервалом (*ДИ*). Оценку значимости *OR* производили с помощью расчета границ 95% *ДИ*. Вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором риска и исходом при уровне значимости $p < 0,05$ делался в случае, если *ДИ* не включал 1, т.е. оба значения границ были выше или ниже 1. Результаты считались статистически значимыми при $OR > 1$; $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проанализированы исходы 251 беременности у 211 пациенток с ССЛ в возрасте от 18 до 45 лет, в среднем 21,3(6,4) года с/или без применения колхицина (1-я группа) и 312 беременностей у 162 женщин без ССЛ в возрасте, в среднем, 31,4(7,0) года (2-я группа – контроль). Материнский возраст 19-35 лет преобладал в 1-й группе у 143 пациенток (75,3%). Женщины 2-й группы были старше – 124 пациентки > 34 лет (51,2%). Без осложнений развивались 149 беременностей (59,3%) в 1-й группе и 190 (61,0%) – во 2-й. Основным методом родоразрешения у женщин с ССЛ были спонтанные роды в срок – 130 (68,4%) ($OR = 1,1$; 95% *ДИ* – 0,7-1,8), что существенно не отличалось от группы контроля – 153 (63,2%; $p = 0,212$). Перинатальные исходы представлены в таблице и на рисунке.

Таблица

Сравнительная характеристика показателей риска перинатальных исходов у пациенток с ССЛ и контрольной группы

Показатели	Odds ratio 98%CI	Relative Risk 98%CI	Sensitivity 98%CI	Specificity 98%CI
Многоплодная беременность				
ССЛ	0,908 0,174÷4,127	0,909 0,178÷4,648	0,285 0,036÷0,709	0,694 0,656÷0,730
Контроль	0,596 0,141÷2,517	0,600 0,144÷2,492	0,375 0,085÷0,755	0,498 0,460÷0,536
Состояние новорожденного по шкале Апгар 1 мин <7				
ССЛ	0,754 0,201÷2,818	0,757 0,207÷2,769	0,250 0,054÷0,571	0,693 0,655÷0,729
Контроль	1,195 0,420÷3,399	1,190 0,428÷3,304	0,400 0,163÷0,677	0,641 0,603÷0,678
Состояние новорожденного по шкале Апгар 5 мин <7				
ССЛ	1,138 0,102÷6,331	1,137 0,103÷6,331	0,333 0,008÷0,905	0,656 0,661÷0,730
Контроль	0,892 0,080÷5,895	0,892 0,081÷5,798	0,333 0,008÷0,640	0,640 0,603÷0,677
Дистресс плода				
ССЛ	0,908 0,174÷4,727	0,909 0,178÷4,648	0,285 0,036÷0,709	0,694 0,656÷0,730
Контроль	1,072 0,253÷4,526	1,071 0,258÷4,445	0,375 0,085÷0,755	0,641 0,603÷0,677
Перинатальная смертность				
ССЛ	0,796 0,308÷2,052	0,802 0,321÷2,004	0,260 0,102÷0,484	0,692 0,654÷0,729
Контроль	1,173 0,539÷2,470	1,165 0,554÷2,446	0,392 0,215÷0,594	0,644 0,606÷0,681
Исходы беременности с живорождениями				
ССЛ	1,256 0,487÷3,328	1,008 0,976÷1,041	0,307 0,270÷0,345	0,739 0,516÷0,897
Контроль	0,860 0,396÷1,868	0,993 0,960÷1,027	0,357 0,320÷0,395	0,607 0,405÷0,785

Обозначения: Odds ratio – отношение шансов, Relative Risk – относительный риск, CI – доверительный интервал, Sensitivity – чувствительность, Specificity – специфичность

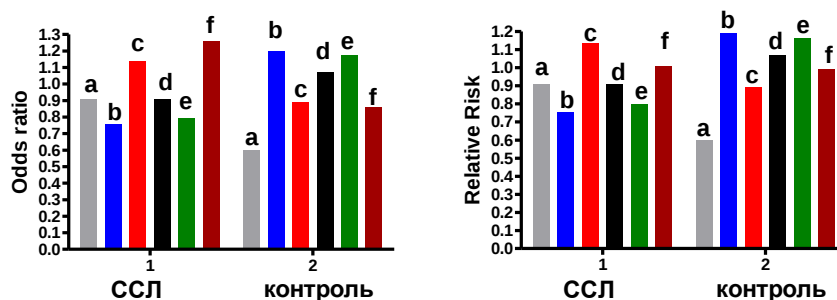


Рисунок. Сравнительная характеристика показателей риска перинатальных исходов у пациенток с ССЛ и контрольной группы
 Обозначения: а – многоплодная беременность, b – состояние новорожденного по шкале Апгар 1 мин <7, с – состояние новорожденного по шкале Апгар 5 мин <7, d – дистресс плода, e – перинатальная смертность, f – исходы беременности с живорождениями

Изучение перинатальных исходов показало, что показатели веса, роста и оценки неонатального статуса при рождении были сопоставимы в обеих группах. Средняя масса тела новорожденных составила 2800 ± 500 г в группе ССЛ и 2770 ± 580 г в контрольной группе ($p \leq 0,05$), средний рост – $48 \pm 2,5$ см и $49 \pm 3,0$ см ($p \leq 0,001$) соответственно. Оценка по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни – $7,6 \pm 0,6$ балла и $7,7 \pm 0,7$ балла ($p \leq 0,05$), $8,4 \pm 0,2$ балла и $8,7 \pm 0,5$ балла ($p \leq 0,01$) соответственно. Дистресс плода выявлен у 2 (2,0%) в 1-й группе и у 3 (2,5%) – во 2-й; врожденные пороки развития (ВПР) – 1,6% и 2,6; перинатальная смертность (ПС) – 31,5 % против 45,5% ($p \leq 0,001$); послеродовое кровотечение – 0% и 0,8%; материнская смертность – 0% и 0% соответственно.

В результате исследования установлено, что у пациенток с ССЛ и в контроле перинатальные исходы были сопоставимы.

В нашей работе мы сравнивали перинатальные исходы у пациенток с и без ССЛ с целью изучения возможной взаимосвязи между фактором риска (ССЛ) и перинатальными исходами. Перинатальные исходы не уступали здоровой когорте, несмотря на лечение колхицином. Хромосомной аномалии плода не обнаружено, частота нехромосомных аномалий была похожа на таковую в контрольной группе. В самом большом ретроспективном когортном исследовании, проведенном в Израиле (период исследования – 2004-2008 гг.), E. Ben-Chetrit et al. сравнивали 179 беременностей женщин с ССЛ, принимающих колхицин, со 100 беременностями без колхицина, а также 312 беременностей у здоровых женщин в группе контроля [2]. Авторы сообщают об отсутствии различий в отношении ранних аборт (8,9%; 9,0% и 14% соответственно), а также считают колхицин безопасным и полезным препаратом для применения во время беременности, поскольку он обеспечивает лучшие исходы беременности [2]. Ofir D. et al. провели большое популяционное исследование,

опубликованное по исходам беременности у пациенток с и без ССЛ [8]. Проанализированы течение и исходы 239 беременностей у пациенток с ССЛ с/или без применения колхицина и 175 572 беременностей у женщин без ССЛ. Перинатальный исход у пациенток с ССЛ был сопоставим с таковым в группе женщин без ССЛ. Не было получено существенных различий между группами по следующим показателям: низкие баллы по шкале Апгар (<7) через 1 и 5 мин (2,5% против 4,0%, $p=0,253$ и 0,4% против 0,6%, $p=0,783$ соответственно); ПС (0,8% против 1,3%, $p=0,544$); ВПР (4,6% против 4,8%, $p=0,888$), независимо от использования колхицина или его отсутствия [8]. Yasar O. et al. обнаружили более высокие показатели преждевременных родов (ПР), лечения бесплодия у пациенток с ССЛ (5,4%) по сравнению с женщинами без ССЛ (1,9%), преждевременного разрыва плодных оболочек и низкого веса плодов у пациенток с ССЛ по сравнению с контрольной группой. Частота преэклампсии, гестационного диабета и антенатальной гибели плода была сходной [9].

Сопоставляя полученные результаты и вышеупомянутые исследования, мы не выявили существенных расхождений с литературными данными. Обнаруженные несовпадения могут быть объяснены отличающимся дизайном исследования, этнической принадлежностью и режимом лечения колхицином.

Поступила 07.03.23

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

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

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

Պերինատալ արդյունքների ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ քաշը, հասակը և նորածնային կարգավիճակի գնահատումը համեմատելի են երկու խմբերում էլ: Նորածնի մարմնի միջին քաշը FMF խմբում եղել է 2800 ± 500 գ, իսկ հսկիչ խմբում՝ 2770 ± 580 գ ($p \leq 0,05$), միջին հասակը՝ $48 \pm 2,5$ սմ և $49 \pm 3,0$ սմ ($p \leq 0,001$)՝ համապատասխանաբար: Ապգարի միավորը կյանքի առաջին և հինգերորդ րոպեներին՝ համապատասխանաբար $7,6 \pm 0,6$ և $7,7 \pm 0,7$

միավոր ($p \leq 0,05$) և $8,4 \pm 0,2$ և $8,7 \pm 0,5$ միավոր ($p \leq 0,01$): 1-ին խմբում հայտնաբերվել է պտղի անհանգստություն 2, 0%-ի մոտ և 2-րդ խմբում՝ 2,5%-ի մոտ, CDF – 1,6% և 2,6, PS – 31,5% ընդդեմ 45,5%-ի ($p \leq 0,001$), հետծննդյան արյունահոսություն՝ 0% և 0,8%, մայրական մահացությունը՝ համապատասխանաբար 0% և 0%:

Պերինատալ արդյունքները համեմատելի էին միջերկրաձովյան ընտանեկան տենդով հիվանդների և հսկիչների մոտ:

Comparative Characterization of Female Reproductive Outcomes between Familial Mediterranean Fever and a Control Sample

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

The aim of the study is to compare the reproductive outcome of women with familial Mediterranean fever (FMF) and a control sample. An observational cohort study compares the outcomes in 251 women with FMF to 312 without FMF.

A study of perinatal outcomes showed that weight, height and neonatal status assessment at birth were comparable in both groups. The average body weight of the newborn was 2800 ± 500 g in the FMF group and 2770 ± 580 g in the control group ($p \leq 0,05$), the average height was $48 \pm 2,5$ cm and $49 \pm 3,0$ cm ($p \leq 0,001$), respectively. Apgar score in the first and fifth minutes of life: $7,6 \pm 0,6$ and $7,7 \pm 0,7$ points, ($p \leq 0,05$) and $8,4 \pm 0,2$ and $8,7 \pm 0,5$ points, ($p \leq 0,01$) respectively.

Fetal distress was detected in 2,0% in group 1 and in 2,5% in group 2; CDF – 1,6% and 2,6, PS – 31,5% versus 45,5% ($p \leq 0,001$); postpartum hemorrhage – 0% and 0.8%; maternal mortality – 0% and 0%, respectively.

Perinatal outcomes were comparable in patients with Familial Mediterranean fever and control group.

Литература

1. Ben-Chetrit E., Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. Ann Rheum Dis., 2003 62: 916-919.
2. Ben-Chetrit E., Ben-Chetrit A., Berkun Y., Ben-Chetrit E. Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified? Arthritis Care Res., 2010, 62: (2): 143-148. Doi: 10. 1002/acr. 20061.
3. Diav-Citrin O., Shechtman S., Schwartz V. et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to colchicine. Am J Obstet Gynecol., 2010, 203: 144. Doi: 10. 1016/j. ajog. 2010. 02. 063.
4. Dotters-Katz S., Kuller J., Price T. The impact of familial Mediterranean fever on women's health. Obstet and Gynecol Surv., 2012, 67 (6): 357-64. Doi: 10. 1097/OGX. 0b013e318259ed3a.
5. Indraratna P., Virk S., Gurram D., Day R. Use of colchicine in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. Rheumatology, (Oxford), 2018, 57 (2): 382-387. Doi: 10. 1093/rheumatology/kex353.

6. *Livneh A., Langevitz P., Zemer D. et al.* Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.*, 1997, 40(10): 1879-1885. Doi: 10. 1002/art. 1780401023.
7. *Nabil H., Zayed A., State O., Badawy A.* Pregnancy outcome in women with familial Mediterranean fever. *J Obstet Gynaecol.*, 2012, 32(8): 756-759. Doi: 10. 3109/01443615. 2012. 698667.
8. *Ofir D., Levy A., Wiznitzer A. et al.* Familial Mediterranean fever during pregnancy: an independent risk factor for preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 2008, 141: 115-118. Doi: 10. 1016/j. ejogrb. 2008. 07. 025.
9. *Yasar O., Iskender C., Kaymak O. et al.* Retrospective evaluation of pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever. *J MaternFetal Neonatal Med.*, 2014, 27(7): 733-736. Doi: 10. 3109/14767058. 2013. 837446.
10. *Yazicioğlu A., Turgal M., Senem O. et al.* Pregnancy Outcome in Women with familial Mediterranean fever: A Retrospective Analysis of 50 Cases with a 10-Year Experience. *Arch Rheumatol.*, 2014, 29(2): 94-98. Doi: 10. 5606/Arch Rheumatol. 2014. 3707.

УДК 614.2:616-007

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.4-125

Характеристика слизистой оболочки рта пациентов с вирусным гепатитом В до и после проведенного комплексного лечения

В.Ю. Азатян¹, Л.К. Есаян¹, И.К. Парунакян², М.В. Шмавонян³

¹ЕГМУ им.М.Гераци, кафедра терапевтической стоматологии,

²Стоматологическая клиника «Ортодент»,

³ЕГМУ им.М.Гераци, кафедра инфекционных болезней
0025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: слизистая полости рта, вирусный гепатит В, комплексное лечение

Среди важных проблем современной практической стоматологии вопросы совершенствования диагностики, профилактики, лечения заболеваний зубов, тканей пародонта и слизистой оболочки рта (СОР), несмотря на многочисленные исследования, проводимые во всем мире, остаются актуальными и имеют большую социальную значимость [2-4]. В последнее время отмечается тенденция к увеличению количества пациентов с хронической патологией печени, что может быть обусловлено ростом заболеваемости вирусными гепатитами (ВГ), приемом токсических и лекарственных препаратов, неправильным питанием [16].

Интерес к исследованию сочетанной патологии в последнее время объясняется накоплением новых фактов, появлением новых сведений о межорганных, межтканевых и межклеточных уровнях взаимодействия в системе целостного организма. В связи с этим актуальным является вопрос о связи заболеваний внутренних органов и органов полости рта [20,23,24].

Исследования полости рта при хронических диффузных заболеваниях печени представляют большой интерес для клиницистов [3,11,12,15], так как патологические процессы, развивающиеся в печени, как правило, приводят к органическим и функциональным нарушениям в слизистой оболочке полости рта [10,27].

Известно, что при хронических заболеваниях печени формируется вторичный иммунодефицит, оказывающий влияние не только на весь организм в целом, но и на состояние органов и тканей полости рта (слизистую оболочку, пародонт, твердые ткани зубов). Некоторые симптомы, выявляемые в процессе стоматологического обследования, могут оказать существенное влияние на своевременную диагностику и направление

пациента к общему специалисту [8,17]. В целом патогенное действие стоматогенного очага связано с тем, что он является источником гетеро- (микробной, лекарственной) и аутоантигенной персистенции, а также оказывает угнетающее и дезорганизующее влияние на иммунную систему [9,30,33].

В настоящее время заболевания слизистой оболочки рта являются важной проблемой стоматологии. Это обусловлено широкой распространенностью поражений слизистой оболочки, разнообразием нозологических форм и их связью с системными патологиями, трудностями в диагностике и лечении, успех которого зависит от правильности поставленного диагноза [6,7,21].

Практически не существует патологии, которая не отражалась бы на состоянии слизистой оболочки рта. При этом сходство клинического проявления в полости рта различных по этиологии и патогенезу заболеваний способствует трудностям при постановке окончательного диагноза. Изучение сочетанных поражений кожи, внутренних органов, слизистой рта, их связи с общей патологией необходимо врачу для правильной постановки диагноза. Существует взаимосвязь большинства патологических процессов, протекающих между слизистой рта, красной каймой губ и различными органами и системами организма, поэтому именно поражения слизистой рта зачастую являются первыми признаками нарушения обмена веществ, а также различных общесоматических заболеваний [1,30].

Последние десятилетия XX и начало XXI века ознаменовались резким ростом числа вирусных заболеваний печени, особенно парентеральных вирусных гепатитов, характеризующихся высокой хронизацией течения, развитием множества осложнений и смертностью, что определило медико-социальную важность проблемы ВГ [25,31]. 63-я Всемирная Ассамблея здравоохранения (2010) признала вирусный гепатит В (ВГВ) одной из ведущих проблем здравоохранения в мире. 67-я Всемирная Ассамблея здравоохранения (2014) уточнила глобальную стратегию по борьбе с вирусным гепатитом («Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis»), включив показатель смертности от них в число 10 ключевых индикаторов оценки состояния системы здравоохранения и поставив целью снижение смертности, ассоциированной с инфекцией, вызванной ВГВ, к 2030 г. на 65% [32].

Однако в том же докладе подчеркнуто, что для всех стран характерны проблемы статистического учета смертности от этих заболеваний. Этиология многих хронических поражений печени остается неуточненной, но даже цирроз печени вирусной этиологии, который следует расценивать как финальную, IV стадию хронического ВГ, нередко ошибочно шифруется кодами «К» из класса болезней органов пищеварения Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), а не кодами «В» из класса инфекционных заболеваний [14,18,26]. Поэтому

оценка смертности от инфекции, вызванной ВГВ, обычно проводится не по показателям статистических отчетов, а с помощью экстраполяции данных выборочных исследований и других математических методов [22].

Во всем мире ВГВ рассматривается как профессиональное заболевание медицинских работников, имеющих контакт с кровью, слюной, слезной жидкостью пациентов. ВГВ в мире ежегодно в условиях профессиональной деятельности заражается 30 тыс. медицинских работников, при этом ежедневно один из 30 тыс. заболевших погибает. Имеется достаточно сведений об обратном процессе — инфицировании пациентов медицинскими работниками, в том числе стоматологами. В России удельный вес ВГВ, возникающего после различного рода вмешательств при стоматологическом приеме, составляет 16 — 30%, по данным различных авторов. Описаны единичные случаи и групповые заболевания пациентов ВГВ, при котором источниками возбудителя инфекции были специалисты по стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Общим для всех таких случаев является то, что медицинские работники, как возможные источники возбудителя инфекции, и не подозревали о наличии у себя инфекции [29].

Таким образом, заболевания слизистой оболочки рта на фоне сопутствующих общесоматических заболеваний представляют одну из наиболее сложных проблем в стоматологии вследствие трудностей в диагностике и лечении [5,19]. Развитие поражений слизистой оболочки полости рта усугубляет течение основного заболевания, обуславливает особенности проведения лечебных мероприятий [13,28]. Правильная и своевременная оценка состояния слизистой оболочки полости рта и выбор врачом современных средств рационального лечения являются актуальными вопросами стоматологии [21].

Цель исследования – оценить состояние слизистой оболочки рта у пациентов с вирусным гепатитом В до и после проведенного комплексного лечения.

Материал и методы

Обследовано 50 пациентов с ВГВ до и после комплексного лечения (14 женщин и 36 мужчин) в возрасте от 24 до 68 лет, находящихся на стационарном лечении в медицинском центре «Арменикум» ЗАО и инфекционной клинической больнице «Норк» г. Еревана за 2019г. Окончательный диагноз ВГВ устанавливался на основании обнаружения в сыворотке крови поверхностного антигена ВГВ (HbsAg) методом иммуноферментного анализа (ИФА) и ДНК ВГВ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

У всех пациентов изучался стоматологический статус по заранее разработанным критериям, которые включали внешний осмотр губ и

углов рта, оценку состояния различных отделов СОР. Уровень гигиены полости рта – по индексу гигиены Грина-Вермиллиона (ОHI-S), используя индикаторы зубного налета – 2% раствора метиленового синего, 5% раствора эритрозина розового.

В соответствии с целью нашей работы вышеперечисленные методы обследования проведены у всех пациентов с ВГВ после комплексного лечения. Тактика проведения лечебных (стоматологических) мероприятий зависит от состояния гигиенического статуса полости рта, клинкотопографических особенностей поражения СОР и пародонта, иммунного статуса, а также тяжести основного заболевания. План стоматологического лечения пациентов:

1. Определение гигиенического состояния полости рта.
2. Обучение правилам и методам рациональной индивидуальной гигиены (подбор средств гигиены).
3. Проведение профессиональной гигиены полости рта с использованием гигиенических щеток и полировочных резиновых чашек абразивных паст.
4. Орошение полости рта 0,2% раствором хлоргексидина, раствором фурацилина 1:5000.
5. Аппликационная анестезия СОР и десны.
6. Щадящее, с помощью ручных инструментов, удаление над- и поддесневых зубных отложений и некротизированных мягких тканей.

Описанный выше протокол выполнялся в клинических условиях (5 дней) до полного очищения от некротизированных тканей. Затем проводился комплекс профессиональной гигиены полости рта с использованием ручных кюреток для окончательного удаления над- и поддесневых зубных отложений, полирование поверхностей зубов гигиеническими щетками, резиновыми чашечками с использованием паст, а также сглаживание поверхности корня специальными борами.

Проводилась местная медикаментозная терапия по показаниям (ферменты, иммуномодуляторы, противогрибковые, антибактериальные препараты, кератопластики).

Местное лечение полости рта проводилось на фоне этиотропного (противовирусного) лечения ВГВ. С целью коррекции нарушений микробиоценоза в полости рта применялся пробиотик «Брефовил» – в день по 2 саше в течение 10 дней.

Все пациенты ВГВ получали этиотропное лечение противовирусными препаратами.

Стоматологическое обследование полости рта проводилось до и после комплексного лечения.

Результаты и обсуждение

После проведенного комплексного лечения данные клинического осмотра СОР в среднем через 6 месяцев наблюдения у пациентов с ВГВ представлены в табл. 1.

Таблица 1
Состояние различных отделов СОР при ВГВ до и после лечения

Признак		До лечения (n=50)		После лечения (n=50)	
		абс.	%	абс.	%
Эрозии на губах	нет	49	98	50	100
	есть	1	2	0	0
Трещины в углах рта	нет	22	44	39	78
	есть	28	56	11	22
Цвет СОР	синюшный	2	4	0	0
	ярко-красный	4	8	1	2
	розовый	31	62	39	78
	бледно-розовый	13	26	10	20
Нарушение рельефа СОР	нет	6	12	25	50
	есть	44	88	25	50
Геморрагии на слизистой щек и твердом небе	нет	1	2	18	36
	есть	49	98	32	64
Телеангиэктазии на слизистой щек	нет	40	80	42	84
	есть	10	20	8	16
Цвет языка	ярко-красный	14	28	8	16
	красный	25	50	12	24
	розовый	11	22	30	60
Наличие налета на поверхности языка	нет	5	10	25	50
	есть	45	90	25	50
Очаги десквамации эпителия на поверхности языка	нет	40	80	43	86
	есть	10	20	7	14

Как видно из табл. 1, наличие эрозий на губах и телеангиэктазий на слизистой щек у пациентов с ВГВ до и после лечения достоверно не установлено ($p>0,25$ и $p>0,618$ соответственно). Частота выявления трещин в углах рта, нарушений рельефа СОР и геморрагий на слизистой щек и твердом небе после лечения значительно уменьшилась (в 2,5; 1,8; 1,5 раза соответственно) с высокой степенью достоверности ($p<0,001$).

При исследовании языка была выявлена следующая картина: налет на языке после лечения уменьшился в 1,8 раза с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$). Очаги десквамации эпителия на поверхности языка после лечения выявлялись реже, однако разница данных по сравнению с показателями до лечения была недостоверна ($p > 0,417$) (рис. 1).

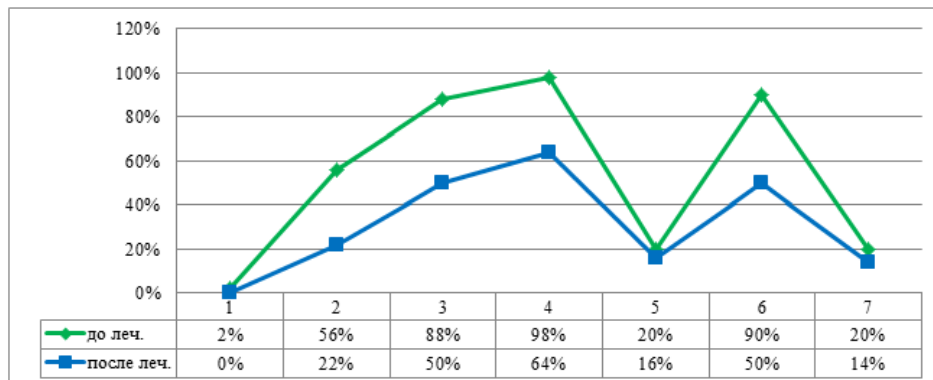


Рис. 1. Состояние различных отделов СОР при ВГВ до и после лечения:
1 – эрозии на губах, 2 – трещины в углах рта, 3 – нарушение рельефа СОР,
4 – геморрагии на слизистой щек и твердом небе, 5 – телеангиэктазии на
слизистой щек, 6 – наличие налета на поверхности языка, 7 – очаги десквамации
эпителия на поверхности языка

При осмотре преддверия и собственно полости рта сравнивался цвет слизистой СОР до и после комплексного лечения пациентов с ВГВ. Достоверные отличия наблюдались лишь при бледно-розовом и розовом цвете. При исследовании этого критерия после лечения и сравнении его с исходными данными достоверной разницы не выявлено, что говорит о неинформативности данного показателя у пациентов с ВГВ в рамках нашего исследования.

Статистически достоверной разницы данных в выявлении ярко-красного цвета языка у пациентов с ВГВ до и после лечения не выявлено ($p > 0,185$). Красный цвет языка, который несомненно является патологическим признаком, до лечения встречался более, чем в 2 раза чаще у пациентов с ВГВ ($p < 0,005$). Розовый же цвет, который в преобладающем большинстве был установлен в группе контроля, после лечения пациентов с ВГВ встречался в 3 раза чаще, чем до лечения ($p < 0,001$) (рис. 2).

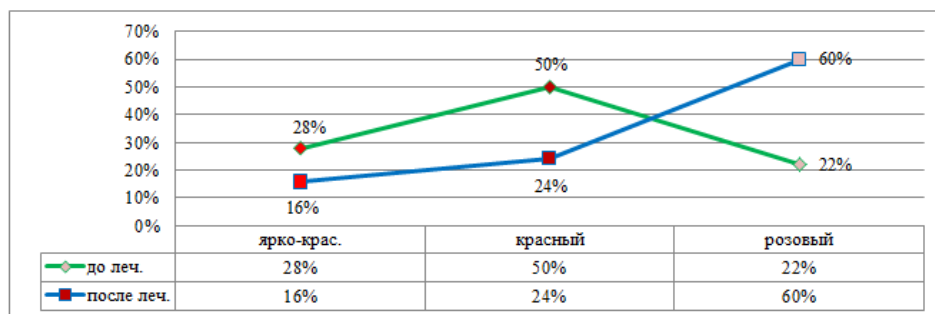


Рис. 2. Цвет языка при ВГВ до и после лечения

Результаты оценки гигиенического состояния полости рта у пациентов с ВГВ до и после проведенного комплексного лечения по индексу ОНI-S выявили следующее: плохой (значение индекса $ОНI-S \geq 2,6$) уровень гигиенического состояния полости рта у пациентов с ВГВ после лечения с высокой степенью достоверности не выявлен ($p < 0,001$), хороший (значение индекса $ОНI-S 0-0,6$) и удовлетворительный (значение индекса $0,7-1,6$) встречаются чаще в 7 и 5 раз соответственно, а неудовлетворительный (значение индекса $1,7-2,5$) – в 3,1 раза реже ($p < 0,001$) (табл. 2 и рис. 3).

Таблица 2

Оценка гигиенического состояния полости рта по ОНI-S у пациентов с ВГВ до и после лечения

Группа	Уровень гигиены							
	хороший (0 – 0,6)		удовлетв. (0,7 – 1,6)		неудовлетв. (1,7 – 2,5)		плохой (≥ 2,6)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пациенты с ВГВ до лечения (n= 50)	-	-	7	14	31	62	12	24
Пациенты с ВГВ после лечения (n= 50)	7	14	33	62	10	20	-	-

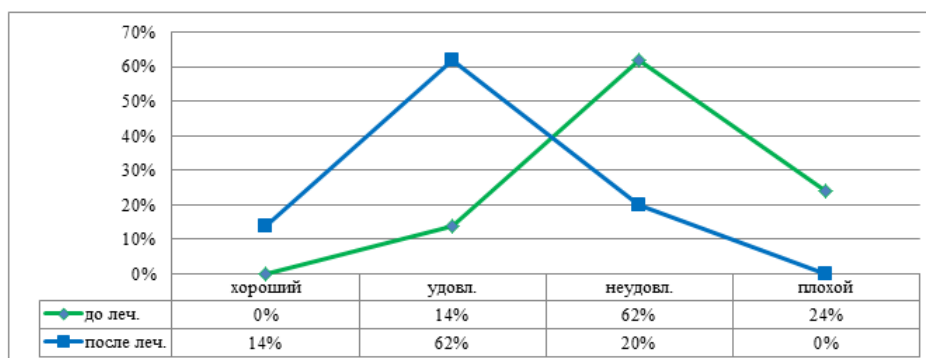


Рис. 3. Результаты оценки гигиенического состояния полости рта по индексу OHI-S при ВГВ до и после лечения

Таким образом, исходя из полученных результатов можно судить, что после проведенного комплексного лечения наблюдались улучшения со стороны слизистой полости рта, в частности при сравнительном изучении поражений СОР до и после лечения при ВГВ установлено, что основные патогномичные симптомы достоверно претерпевают динамику в сторону улучшения и выявляются с меньшей частотой.

Поступила 15.05.23

Վիրուսային հեպատիտ В-ով հիվանդների բերանի լորձաթաղանթի բնութագրումը համալիր բուժումից առաջ և հետո

Վ.Յու. Ազատյան, Լ.Կ. Եսայան, Ի.Կ. Պարունակյան, Մ.Վ. Շմավոնյան

Վիրուսային հեպատիտ В-ով հիվանդների բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի վիճակի գնահատման համար համալիր բուժումից առաջ և հետո հետազոտվել են թվով 50 բուժառու: Համալիր բուժումը ներառում էր տեղային ստոմատոլոգիական, էթիոտրոպ բուժում և տեղային Բրեֆովիլ պրոքրիոտիկի կիրառում: Բուժման ավարտից հետո նկատվել է բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի վիճակի զգալիորեն լավացում՝ պաթոգենոմոնիկ ախտանշանների նվազում: Համալիր բուժումից հետո բերանի խոռոչի հիգիենիկ վիճակը, ըստ OHI-S դասիչի, նույնպես արձանագրեց լավացում:

Characteristics of the Oral Mucosa in Patients with Viral Hepatitis B before and after Complex Treatment

V. Yu. Azatyan, L. K. Yessayan, I. K. Parunakyan, M. V. Shmavonyan

50 patients were examined to assess the state of the oral mucosa in patients with viral hepatitis B before and after complex treatment. Complex treatment included local dental, etiotropic treatment and topical application of the Brefovil probiotic. After the end of the treatment, there was a significant improvement in the condition of the oral mucosa, with a decrease in pathognomonic symptoms. The hygienic state of the oral cavity according to the OHI-S index also improved after the complex treatment.

Литература

1. Бородовицина С.И., Савельева Н.А., Межевикина Г.С., Жильцова Е.Е., Филимонова Л.Б. Основные заболевания слизистой оболочки рта. Атлас. ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Рязань, ОТСиОП, 2019.
2. Булгакова А.И., Хисматулина Ф.Р., Андреева Ю.В. Оптимизация диагностики и лечения больных, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом и начальным кариесом, инфицированных вирусом герпеса. Пародонтология, 2012, т.17, 1, с.57-60.
3. Гажва С.И., Иголкина Н.А. Взаимосвязь заболеваний внутренних органов и состояния полости рта. Терапевтический архив, 2013, 85(10), с.116-118.
4. Гажва С.И., Касумов Н.С. Стоматологический статус у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. Науч.обозрение. Мед.науки, 2016, 4, с.18-21. Available: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=904> (дата обращения: 15.07.2021).
5. Робакидзе Н.С. Клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности патологии слизистой оболочки полости рта при воспалительных заболеваниях кишечника. Автореф.дис... докт.мед.наук. СПб, 2016.
6. Степанов Д.А., Федорова М.Г., Аверкин Н.С. Морфологические исследования в стоматологии. Вестник Пензенского гос.ун-та, 2019, 1, (25), с.80-84.
7. Шихнабиева Э.Д., Шихнабиев Д.А. Коморбидность воспалительных заболеваний тканей пародонта и внутренней системы (обзор литературы). Стоматологическое образование, 2020, 71, с.36-39.
8. Alaizari N. A., Al-Maweri S. A., Al-Shamiri H. M., Tarakji B., Shugaa-Addin B. Hepatitis C virus infection in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. Australian Dental Journal, 2016, 61: 282–287. doi: 10.1111/adj.12382.
9. Austria A. M., Ninčević V., Wu G. Y., Smolic M., Vcev A., Wu G. Y. A brief update on the treatment of hepatitis C. Update on hepatitis C. Intech Open., 2017: 3–16. doi: 10.5772/intechopen.70685.
10. Barsetto D., Fussey J., Fabris L. et al. Infection and the risk of head and neck cancer: a meta-analysis. Oral Oncol., 2020, 109: 104869. doi: 10.1016/j.oraloncology. 2020. 104869.
11. Chilaka V. N., Konje J. C. Viral hepatitis in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol., 2021, 256: 287-296. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.052.
12. Cozzani E., Herzum A., Burlando M., Parodi A. Cutaneous manifestations of HAV, HBV, HCV. Ital J Dermatol Venerol., 2021, 156: 5-12. doi: 10.23736/S2784-8671.19.06488-5.

13. *Deng K., Pelekos G., Jin L., Tonetti M. S.* Gingival bleeding on brushing as a sentinel sign of gingival inflammation: a diagnostic accuracy trial for the discrimination of periodontal health and disease. *J. Clin. Periodontol.*, 2021, 48(12): 1537-1548. doi: 10.1111/jcpe.13545.
14. *Duarte G., Williams C. J., Vasconcelos P., Nogueira P.* Capacity to report on mortality attributable to chronic hepatitis B and C infections by member states: an exercise to monitor progress towards viral hepatitis elimination. *J Viral Hepat.*, 2018, 25(7): 878-882. doi: 10.1111/jvh.12882.
15. *Elbatae H., Abdel-Razik A., Mousa E., Elshenaway M.* Periodontal disease as predictor of chronic liver diseases. *Medical Journal of Viral Hepatitis.*, 2020, 4: 57-61. doi: 10.21608/mjvh.2020.80651.
16. *Franzè M. S., Pollicino T., Raimondo G., Squadrito G.* Occult hepatitis B virus infection in hepatitis C virus negative chronic liver diseases. *Liver Int.*, 2022, 42(5): 963-972. doi: 10.1111/liv.15233.
17. *Gheorghe D. N., Foia L., Toma V. et al.* Hepatitis C infection and periodontal disease: Is there a common immunological link? *J Immunol Res.*, 2018, 2018: 8720101. doi: 10.1155/2018/8720101.
18. Global Hepatitis Report, 2017, World Health Organization (WHO), 2017, Available: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitisreport2017/en/>.
19. *Goulão B., MacLennan G. S., Ramsay C. R.* Have you had bleeding from your gums? Self-report to identify giNGival inflammation (The SING diagnostic accuracy and diagnostic model development study). *J Clin Periodontol.* 2021, 48(7): 919-928. doi: 10.1111/jcpe.13455.
20. *Han P., Sun D., Yang J.* Interaction between periodontitis and liver diseases. *Biomedical Reports*, 2016, 5(3): 267–276. doi: 10.3892/br.2016.718.
21. *Iglesias-Sancho M., Llambi Mateos F., Salleras-Redonnet M.* Drug compounding for diseases of the oral mucosa. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*, 2020, 1(10): 822-828. doi: 10.1016/j.ad.2020.08.004.
22. *Kassa Y., Million Y., Biset S., Moges F.* Hepatitis B and hepatitis C viral infections and associated factors among prisoners in Northeast Ethiopia. *J Blood Med.*, 2021, 12: 561-570. doi: 10.2147/JBM.S314556.
23. *Kitamoto S., Kamada N.* Periodontal connection with intestinal inflammation: microbiological and immunological mechanisms. *Periodontol.*, 2000, 2022, 89(1): 142-153. doi: 10.1111/prd.12424.
24. *Kitamoto S., Nagao-Kitamoto H., Hein R., Schmidt T.M., Kamada N.* The bacterial connection between the oral cavity and the gut diseases. *J. Dent Res.*, 2020, 99(9): 1021-1029. doi: 10.1177/0022034520924633.
25. *Liu L., Zhang M., Hang L. et al.* Evaluation of a new point-of-care oral anti-test for screening of hepatitis C virus infection. *Virol. J.*, 2020, 17(1): 14. doi: 10.1186/s12985-020-1293-7.
26. *Ly K. N., Hughes E.M., Jiles R. B., Holmberg S. D.* Rising mortality associated with hepatitis C virus in the United States, 2003—2013. *Clin Infect Dis.* 2016, 62(10): 1287-1288. doi: 10.1093/cid/ciw111.
27. *Nayyar S. S., Thiagarajan S., Malik A. et al.* Head and neck squamous cell carcinoma in HIV, HBV and seropositive patients - prognosis and its predictors. *J. Cancer Res. Ther.*, 2020, 16(3): 619-623. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_166_19.
28. *Pinna R., Cocco F., Campus G. et al.* Genetic and developmental disorders of the oral mucosa: epidemiology; molecular mechanisms; diagnostic criteria; management. *Periodontol.*, 2000, 2019, 80(1): 12-27. doi: 10.1111/prd.12261.
29. *Smalls D. J., Kiger R. E., Norris L. B., Bennett C. L., Love B. L.* Hepatitis B virus reactivation: risk factors and current management strategies. *Pharmacotherapy*. 2019, 39(12): 1190-1203. doi: 10.1002/phar.2340.
30. *Takai S., Kuriyama T., Yanagisawa M.* Incidence and bacteriology of bacteremia associated with various oral and maxillofacial surgical procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2015, 99(3): 292-298. doi: 10.1016/j.tripleo.2004.10.022.

31. Villar L. M., de Paula V. S., do Lago B. V. *et al.* Epidemiology of hepatitis B and C virus infection in Central West Argentina. Arch. Virol., 2020, 165(4): 913-922. doi: 10.1007/s00705-020-04540-7.
32. World Health Organization (WHO). World Hepatitis Alliance. Hepatitis B. 2021. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. Accessed 21 May, 2022.
33. Yura Y., Hamada M. Oral immune-related adverse events caused by immune checkpoint inhibitors: salivary gland dysfunction and mucosal diseases. Cancers (Basel), 2022, 14(3): 792. doi: 10.3390/cancers14030792.

ՀՏԴ 613:21(26.28)

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.4-136

Ուսանողների սննդային վարքագիծը և սպիտակուցային սննդատեսակների օգտագործումը

Հ. Վ. Եղիազարյան, Հ. Հ. Տիրացվյան, Շ. Ա. Բախշեցյան

*Հայաստանի ազգային ագրարային համալսարան
0009, Երևան, Տերյանի փ., 74*

Բանալի բառեր՝ սննդագիտություն, սննդակարգ, սննդային վարքագիծ, սպիտակուցային սննդատեսակներ, կենդանական և բուսական սպիտակուցներ

Մնունդն առողջ ապրելակերպի կարևոր ու անփոխարինելի բաղադրիչն է:

Սննդամթերքի օգտագործումն առաջնային անհրաժեշտություն է՝ մարդու լիարժեք կենսագործունեությունն ապահովելու համար: Սննդակարգի առանցքային դերն օպտիմալ առողջության և հիվանդությունների կանխարգելման համար հաստատվում է բազմաթիվ հետազոտություններով [5, 7, 9]:

Մնունդը վառելիք է՝ օրգանիզմի կենսագործունեությունը պահպանելու և ուղեղի աշխատանքը պատշաճ ապահովելու համար:

Ներկայիս մարդկությունը, չնայած քաղաքակրթության զարգացմանը և գիտատեխնիկական նվաճումներին, հիվանդ է բազմաթիվ ֆիզիկական ու հոգեկան ախտերով: Ժամանակակից մարդը կտրվել է բնությունից, օգտագործում է անորակ, առավելապես ոչ բնական, զտված ու վերամշակված սնունդ [3, 8]:

Մննդի ընդունումը շատ ավելի տարաբնույթ է, քան սնուցիչների օգտագործումը, հատկապես գլոբալ մասշտաբով՝ ըստ բնակչության բարեկեցության առաջընթացի և սննդամթերքի փոխանակման աճի, ինչը նաև գործոն է, որը բարդացնում է սնուցման որակը և համարժեք գնահատումը՝ ըստ սննդային արժեքի կամ սննդակարգի կառուցվածքի անհատական ցուցանիշների [1, 8]:

Սպիտակուցները (պրոտեիններ) բարձր մոլեկուլային օրգանական միացություններ են, որոնք կազմված են ամինաթթուների մնացորդներից և պեպտիդային կապերով միացած են որոշակի հերթականությամբ:

Սպիտակուցը մարմնի կառուցվածքի հիմքն է և շինանյութ է մկանների, կապանների, ներքին օրգանների, աճառների և ջիլերի կառուցման գործառույթներում: Օրգանիզմի կենսագործունեությունը պարզապես անհնար է առանց սպիտակուցների:

Օրգանիզմում սպիտակուցների գործառույթները բազմազան են.

- պլաստիկ, կատալիտիկ և հորմոնալ,
- պաշտպանիչ, տրանսպորտային և մետաբոլիկ,
- էներգիայի ապահովում և մարսողության գործընթաց:

Սպիտակուցները մարդու սննդի կարևոր մասն են կազմում և հիմնական մակրոսնուցիչն են [6]:

Սպիտակուցների հիդրոլիզի ժամանակ առաջանում են 20 փոխարինելի և անփոխարինելի ամինաթթուներ:

Սպիտակուցի կենսաբանական արժեքը կախված է ոչ միայն ամինաթթվային կազմից, այլ նաև մարսողական համակարգում դրանց յուրացման աստիճանից:

Մարսողության գործընթացում սննդի մեջ պարունակվող սպիտակուցները քայքայվում են մինչև ամինաթթուներ, որոնք հետագայում օգտագործվում են սպիտակուցի կենսասինթեզում՝ օրգանիզմի սեփական սպիտակուցների սինթեզի և էներգիա ստանալու համար:

Սպիտակուցի ազդեցությունն օրգանիզմի վրա.

- ❖ երկարացնում է հագեցածության զգացումը,
- ❖ արագացնում և բարելավում է նյութափոխանակության գործընթացները,
- ❖ օգնում է ձերբազատվել ածխաջրային կախվածությունից:

Ծերությունը սպիտակուցի խախտված արտադրանքի արդյունք է:

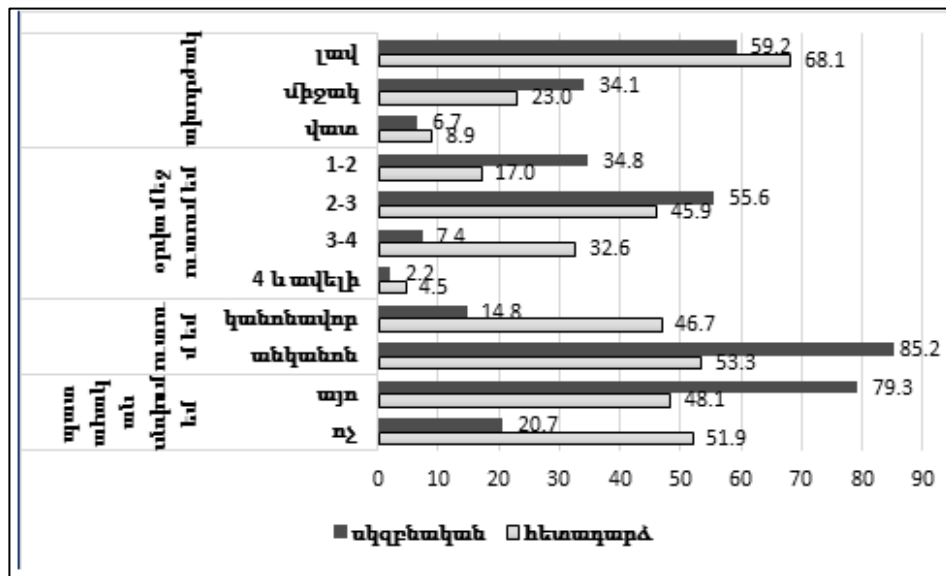
Մեր հետազոտության նպատակն է ապրելակերպը բնութագրող բաղադրիչի՝ սննդակարգի ուսումնասիրումն ուսանողների շրջանում, մասնավորապես սննդային վարքագծի առանձնահատկություններն ու նախասիրությունները՝ ըստ սննդատեսակների, մակրոսնուցիչների և սննդի մշակույթի տարրերի կիրառման:

Հետազոտությանը մասնակցել են Հայաստանի ազգային ագրարային համալսարանի պարենամթերքի տեխնոլոգիաների ֆակուլտետի՝ 2019-2021թթ. ուստարիների բակալավրիատի առկա ուսուցման համակարգի ուսանողները: Կատարվել է հարցում հատուկ մշակված «Կենսակերպի հետազոտման քարտ»-ի միջոցով «Սննդագիտություն» առարկայի դասընթացից առաջ և հետո:

Հարցմանը մասնակցել են ֆակուլտետի 1-ին (ներկայիս 2-րդ և 3-րդ) կուրսերի 309 ուսանողից 135-ը (43,7%): Սննդակարգի բնույթն ու

բարեփոխումներն ուսումնասիրվել են սկզբնական և հետադարձ դիտարկումներով:

Մենդային վարքագծի դրսևորումների դիտարկումը կատարվել է հետևյալ ցուցանիշների համաձայն՝ ախորժակի գնահատական, օրվա մեջ սնվելու հաճախականությունն ու կանոնավորությունն, սննդի ընդունման արանքում՝ պատահական սնվել ու վերջին անգամ սնվելու ժամեր:



Նկար 1. Մենդային վարքագծի ցուցանիշների համեմատական արդյունքները

Ուսանողների ախորժակի համեմատական գնահատականի վերլուծությամբ պարզվել է, որ ախորժակի լավացման ցուցանիշն աճել է 9,1%-ով, իսկ միջակ ախորժակ ունեցողների քանակը՝ կրճատվել 14,1%-ով (նկ. 1):

Մենդի մշակույթի տարրերի կիրառումը նպաստել է սնվելու բնույթի բարելավմանը: Օրվա մեջ սնվելու հաճախականության համեմատությամբ նախքան և դասընթացից հետո պարզվել է, որ օրվա ընթացքում 1-2 անգամ սնվողների տեսակարար կշիռը պակասել է 17,8%-ով (2,0 անգամ), 3-4 անգամ սնվողներինն ավելացել է 25,2%-ով (4,4 անգամ): 4 և ավելի անգամ սնվողների քանակը կրկնապատկվել է (նկ. 1):

Մենդի ընդունումների արանքում պատահական սնվողների տեսակարար կշիռը նվազել է 1,6 անգամ (31,2%-ով), իսկ կանոնավոր սնվողներինը՝ աճել 3,1 անգամ (31,9%-ով):

Հարցվողների մեծ մասի մոտ գրանցվել է գիշերային սնման համախտանիշ (72 ուսանող կամ 53,3%): Հետադարձ դիտարկումների վերլուծությամբ պարզվել է, որ վերջին սնունդ ընդունման ժամի ցուցանիշը նույնպես ենթարկվել է ողջունելի փոփոխությունների:

Աղյուսակ

Վերջին անգամ սնվելու ժամերի համեմատական բնութագիրը

Վերջին սնվելու ժամերը	Ուսանողների քանակը			
	դասընթացից առաջ		դասընթացից հետո	
	բաց. արժեք	տես. կշ.	բաց. արժեք	տես. կշ.
6-7	27	19,9	40	29,6
8-9	36	26,7	54	40,0
10-ին և ուշ	48	35,6	31	23,0
Երբեմն՝ գիշերը	17	12,6	9	6,7
Հիմնականում՝ գիշերը	7	5,2	1	0,7

Ինչպես երևում է աղյուսակից, երեկոյան 6-7-ին սնվողների թիվն աճել է 9,7%-ով, հիմնականում գիշերը սնվող ուսանողների քանակը նվազել է 7 անգամ (4,5%-ով), իսկ երբեմն գիշերը սնվողներինը՝ 1,9 անգամ (5,9%-ով):

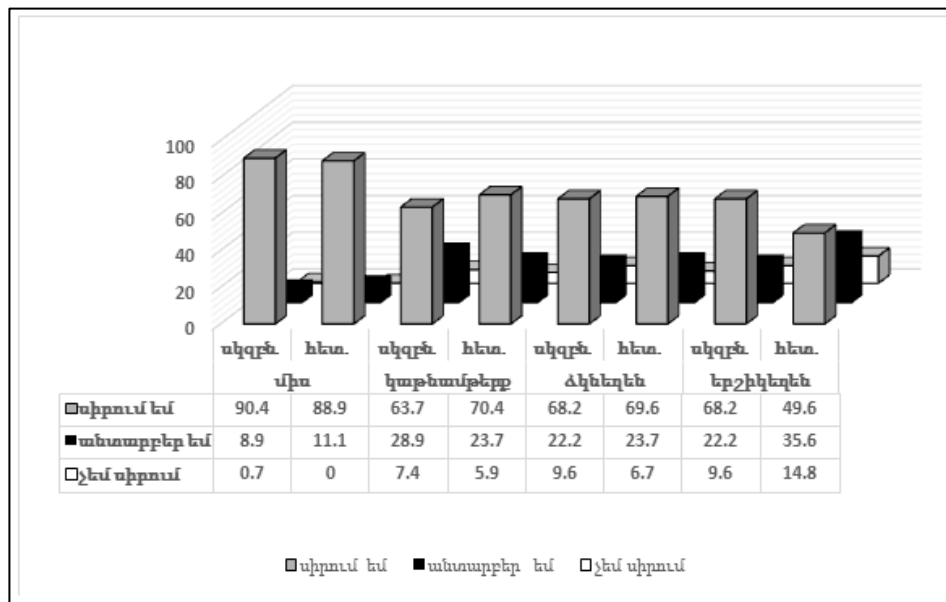
Այսպիսով, ամփոփելով սննդի մշակույթի տարրերի կիրառման և սննդային վարքագծի համեմատական բնութագրերը, կարելի է եզրակացնել, որ ուսանողների սննդակարգում տեղի են ունեցել դրական փոփոխություններ՝ ըստ ներկայացված հատկանիշների, և կան նաև համանման միտումներ հետագայում:

Սննդի որոշակի տեսակներ պարունակում են մեծ քանակությամբ սպիտակուցներ և կոչվում են սպիտակուցային սննդամթերքներ:

Սպիտակուցային սննդատեսակների պաշարների կառուցվածքը ձևավորվում է երկու հիմնական խմբերի բաժանման սկզբունքով՝ բուսական և կենդանական ծագման: Կենդանական սպիտակուցը պարունակում է բոլոր անհրաժեշտ ամինաթթուները և մեծ քանակությամբ առկա է հետևյալ մթերքներում՝ միս, ձուկ, ձու, կաթնամթերք, որոնց մեջ կան նաև հազեցած ճարպաթթուներ:

Այդ իսկ պատճառով սննդակարգում պետք է պահպանել կենդանական և բուսական սպիտակուցների հավասարակշռություն: Բացառություն է սոյայի սպիտակուցը, որն ամինաթթուների բաղադրությամբ նման է մսի սպիտակուցին: Սոյան ունի ամինաթթուների հավասարակշռած կազմ և յուրացման բարձր աստիճան:

Բուսական սպիտակուց պարունակում են հատիկները (ոսպ, սիսեռ, լոբի, ոլոռ, սոյա), ընկուզեղենը և սերմերը: Բուսական ծագման որոշ սննդամթերքներում (ընկուզեղեն, հատիկներ) սպիտակուցի պարունակությունն ավելի բարձր է, քան կենդանականում, բայց նրանք ավելի դժվարամարս են. կոշտ բջջանյութային թաղանթները մնում են անհասանելի մարսողության համար:



Նկար 2. Սպիտակուցային սննդատեսակների նախընտրանքի համեմատական բնութագիրը

Միս սիրում է ուսանողների 90,4%-ը, անտաքբեր են 8,9%-ը և չեն սիրում 0,7%-ը: Հետադարձ դիտարկումն էական փոփոխություններ գրեթե չի արձանագրել:

Կաթնամթերքի նկատմամբ նախասիրությունների ամփոփումը մտահոգող էր. 63,7%-ը սիրում են, անտաքբեր են 28,9%-ը և չեն սիրում 7,4%-ը նախքան դասընթացների սկիզբը (նկ. 2): Կաթնամթերք սիրողների մեջ զգալի մաս են կազմում հիմնականում յոգուրտ նախընտրողները: Կաթնամթերք չսիրողների թվում շատ են ուսանողները, որոնք չեն սիրում կամ ընդհանրապես մերժում են կաթն ու

կաթնաշոռը: Առանձին դեպքերում ուսանողները նշում են սննդային անհանդուրժողականություն բոլոր տեսակների կաթնամթերքների նկատմամբ և հակակրանք սպիտակ գույնի մթերքների հանդեպ:

Սպիտակուցային սննդատեսակների նախընտրանքի կառուցվածքի փոփոխությունները պայմանավորված են դիտարկման ժամանակաշրջանում ուսանողների կողմից կատարված սննդակարգի բարելավմամբ. 6,7%-ով ավելացել է կաթնամթերք սիրողների տեսակարար կշիռը: Կաթնամթերք չսիրողների և անտարբերների տեսակարար կշիռը նվազել է՝ համապատասխանաբար 1,5% և 5,2%-ով:

Ձկնեղեն սիրում են ուսանողների 68,2%-ը, անտարբեր են 22,2%-ը և չեն սիրում 9,6%-ը: Ձկնեղենի նախընտրանքի ցուցանիշներում տեղի են ունեցել նվազագույն դրական փոփոխություններ (չսիրողների թիվը կրճատվել է 1,4 անգամ), (նկ. 2):

Կենդանական սպիտակուցները սննդակարգից բացառելիս պետք է հիշել, որ բուսական սպիտակուցների յուրացման աստիճանն ավելի ցածր է, քան կենդանականներինը, ուստի օրվա ընթացքում տարատեսակ սպիտակուցային մթերքների ընտրությունը կարևոր է [2]: Սպիտակուցների նյութափոխանակության որակը բարելավելու համար խորհուրդ է տրվում սննդակարգ ներառել ձկնեղեն ու ծովամթերք [1]:

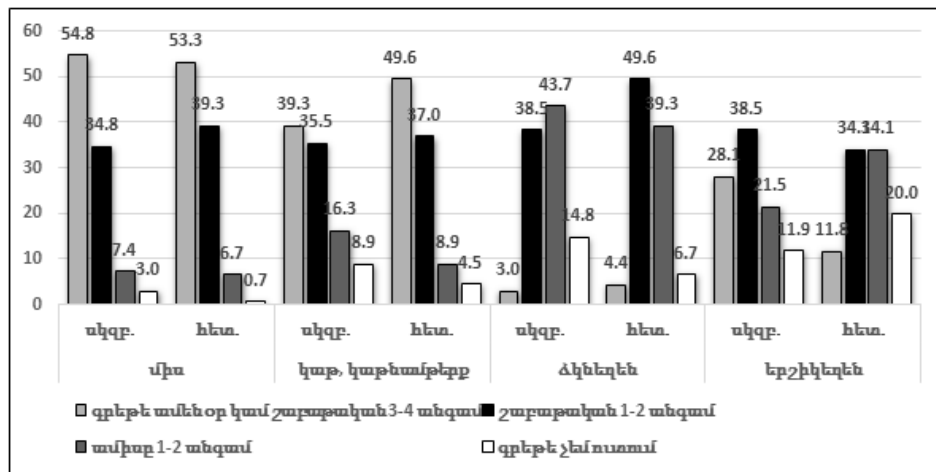
Արձանագրվել են սպիտակուցային սննդատեսակների նախընտրանքի զգալի դրական փոփոխություններ. երշիկեղեն սիրողների տեսակարար կշիռը նվազել է 18,5%-ով, անտարբերներինը և չսիրողներինը աճել է՝ համապատասխանաբար 13,4% և 5,2%-ով (նկ. 2):

Բուսական սպիտակուց օգտագործողների տեսակարար կշիռը կազմել է 55,6%, անտարբեր են 31,1%-ը և չեն սիրում 13,3%-ը:

Ամփոփելով սպիտակուցային սննդատեսակների նախընտրանքի համեմատական արդյունքները՝ կարելի է եզրակացնել, որ դասընթացի ժամանակահատվածում ուսանողների սննդային նախասիրությունները ենթարկվել են էական դրական փոփոխությունների:

Նկար 3-ից տեսնում ենք, որ գրեթե ամեն օր կամ շաբաթական 3-4 անգամ կաթնամթերք և ձկնեղեն սպառողների տեսակարար կշիռն ավելացել է համապատասխանաբար 10,3% և 11,1%-ով: Մսի օգտագործման ցուցանիշները մնացել են գրեթե նույնը, իսկ երշիկեղենի դեպքում ցուցանիշը կրճատվել է 16,3%-ով:

Շաբաթական 1-2 անգամ միս, կաթնամթերք, ձկնեղեն օգտագործողների տեսակարար կշիռն աճել է՝ համապատասխանաբար 4,5, 1,5 և 11,1%-ով: Շաբաթական 1-2 անգամ երշիկեղեն օգտագործողների թիվը նվազել է 4,4 %-ով:



Նկար 3. Սպիտակուցային սննդամթերքի օգտագործման հաճախականության բնութագիրը

Գովելի չէ այն փաստը, որ սպիտակուցային սննդատեսակներն օգտագործվում են հազվադեպ՝ ամիսը 1-2 անգամ: Հետադարձ դիտարկման արդյունքում արձանագրվել է, որ այդ ցուցանիշի առումով ևս դասընթացն ունեցել է դրական նշանակություն, քանզի մսի, կաթնամթերքի, ձկնեղենի դեպքում ցուցանիշը կրճատվել է համապատասխանաբար 0,7, 7,4 և 4,4%-ով: Երջիկեղենի վերաբերյալ համեմատական տվյալները փաստում են, որ ուսանողներն այն սկսել են օգտագործել հազվադեպ՝ ամիսը 1-2 անգամ (34,1%), սկզբնական 21,5%-ի համեմատ, ինչը ևս նշանակալի արդյունք է:

Նկար 3-ից ակնհայտ է, որ միս գրեթե չօգտագործողների տեսակարար կշիռը նվազել է 2,3%-ով, կաթնամթերքի դեպքում՝ 4,4%-ով, ձկնեղենի դեպքում՝ 8,1%-ով: Ողջունելի է նաև այն արդյունքը, որ երջիկեղեն չօգտագործողների տեսակարար կշիռը հետադարձ դիտարկումներում աճել է 8,1%-ով (նկ. 3):

Այսպիսով, հարցվողների շրջանում սննդանյութերի հիմնական խմբերի սպառման կառուցվածքի համեմատական վերլուծությունների արդյունքում եկել ենք այն եզրահանգման, որ սպիտակուցային սննդամթերքի օգտագործման հաճախականությունը մասնակի կարգավորվել է, և օգտակար կենդանական ծագման սպիտակուցների տեսակարար կշիռը սննդակարգում համեմատաբար բարելավվել է:

Նշենք նաև, որ ուսանողների կողմից վնասակար մթերքներից երջիկեղենի օգտագործումը դարձել է հազվադեպ, կամ ընդհանրապես դադարել են օգտագործել այն:

Հաշվի առնելով այն փաստը, որ սննդային սովորություններն ու վարքագիծը ձևավորվում են որպես կարծրատիպ տարիների ընթացքում, հետևաբար՝ կիսամյակի ժամանակահատվածում հնարավոր չէ լիարժեք և հիմնովին վերափոխել սննդակարգը: Միայն սննդային վարքագծի հետևողական ու նպատակային փոփոխությունները կարող են կատարելության հասցնել կենսակերպն ու բարելավել սննդային շղթան դեպի առողջ, որակյալ և ոչ վնասակար սննդակարգը:

Ամփոփելով երկամյա դիտարկումների, ուսումնասիրությունների արդյունքները և վերլուծելով դրանք՝ ուրախությամբ փաստում ենք, որ ուսանողները ոչ միայն ձեռք են բերել գիտելիքներ, այլ նաև բարելավել են սննդակարգը, դարձել են կիրթ, գրագետ սովելու հարցերում, ընկալել են սննդի դերն ու նշանակությունը՝ որպես առողջության ու կենսագործունեության վրա ազդող հիմնական գործոն և կենսակերպի բարելավման ու պահպանման գլխավոր երաշխիք:

Սննդային վարքագծի բարեփոխումները, սննդի մշակույթի կանոնների օգտագործումը, ինչպես նաև դասընթացից ձեռք բերված տեսագործական գիտելիքների և հմտությունների կիրառումը սննդակարգում հիմնավորում են «Սննդագիտություն» առարկայի դասավանդման անհրաժեշտությունն ու արդյունավետությունը:

Ընդունված է 28.03.23

Пищевое поведение студентов и использование белковых продуктов

А.В. Егизарян, А.А. Тирацвян, Ш.А. Бахшецян

Питание – важный и незаменимый компонент здорового образа жизни.

Потребление пищи является основной необходимостью для полного обеспечения жизнедеятельности человека.

Целью нашего исследования является изучение пищевого поведения и культуры питания студентов, а также особенностей и предпочтений по употреблению белковых продуктов.

Исследование было проведено среди студентов действующей системы образования бакалавриата факультета технологий продовольствия НАУА за 2019-2021 уч. годы. Опрос проводился по специально разработанной «Карте исследования образа жизни» до и после прохождения курса «Нутрициология».

Из 309 студентов факультета в опросе приняли участие 135 (43,7%). Характер питания и его улучшения были изучены посредством первоначальной и обратной связи.

Наблюдения за проявлениями пищевого поведения проводились по следующим показателям: оценка аппетита, частота и регулярность приема пищи в течение дня, случайные приемы и время последнего приема пищи.

Применение элементов культуры питания позволило студентам улучшить характер питания: темпы улучшения аппетита увеличились на 9,1%, удельный вес

студентов, питающихся 4 раза в день, увеличился на 25,2%, а доля питающихся регулярно увеличилась на 31,9%.

Отмечены значительные положительные изменения в предпочтениях, потреблении, а также в регулировании частоты приема белковых продуктов, в частности, мясных, молочных, рыбных и растительных.

Удельный вес любителей колбасных изделий уменьшился на 18,5%, а 8,1% студентов полностью исключили их из основного рациона питания.

Анализ итогов двухлетних наблюдений показал, что студенты не только получили знания, но и улучшили свой рацион, стали более образованными, грамотными в вопросах питания, осознали роль и значение питания как фактора, влияющего на здоровье и жизнедеятельность.

Nutritional Behaviour and Consumption of Protein Products among Students

H. V. Yeghiazaryan, H. H. Tiratsvyan, Sh. A. Bakhshetsyan

Food is a vital and indispensable component of a healthy lifestyle.

Consumption of food is a basic necessity for ensuring the full vitality of a person.

The aim of our research is to study the eating behaviour and nutrition culture of students, as well as the characteristics and preferences for the consumption of protein products.

The research was conducted among students of current undergraduate education system of the Faculty of Food Technologies of ANAU for the 2019-2021 academic years. The survey was conducted using a specially designed "Lifestyle Research Card" before and after completing the "Nutrition" course.

Out of 309 students of the faculty, 135 (43,7%) took part in the survey. The nature of nutrition and improvements were examined through initial feedback observations.

Observations of manifestations of eating behaviour were carried out according to the following indicators: appetite assessment, frequency and regularity of food intake during the day, casual meals and time of the last meal.

The use of nutritional culture elements allowed students to improve the character of nutrition: the rate of improvement in appetite increased by 9,1%, the proportion of students eating 4 times a day increased by 25,2% and the proportion of those eating regularly increased by 31,9%.

Significant positive changes were noted in preferences, consumption, as well as in regulating the frequency of intake of protein products, in particular, meat, dairy, fish and vegetables.

The proportion of sausage lovers decreased by 18,5%, and 8,1% of students completely excluded them from the main diet.

Analysis of the results of two-year observations showed that students not only gained knowledge, but also improved their diet, became more educated, literate in eating, realized the role and importance of nutrition as the main factor affecting health and life.

Գրականություն

1. Батури́н А.К., Мартинчик А.Н., Камбаров А.О. Структура питания населения России на рубеже XX и XXI столетий . Вопросы питания, 2020, т. 89, 4, с. 60-70. DOL:<https://doi.org/10.2411/0042-8833-2020-10042>.
2. Богатырь В.Б. Что? Когда? Зачем? Не есть. Настольная книга по заправке организма пищей. Киев, 2018.
3. Мартинчик А.Н., Батури́н А.К., Михайлов Н.А. и др. Разработка и оценка достоверности базового индекса здорового питания населения России. Вопросы питания, 2019, т. 88, 6, с. 34-44.
4. Мартинчик А.Н., Михайлов Н.А., Кешабянц Э.Э., Кудрявцева К.В. Оценка информативности и достоверности индекса здорового питания для характеристики структуры питания и пищевого поведения. Вопросы питания, 2021, т. 90, 5, С. 77-86. DOL:<https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-5-77-86>.
5. Попова А.Ю., Тутельян В.А., Никитюк Д.Б. О новых нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах различных групп населения Российской Федерации. Вопросы питания, 2021, т. 90, 4, с. 6-19. DOL:<https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-6-19>.
6. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Батури́н А.К., и др. Нутриом как направление "главного удара": определение физиологических потребностей в макро- и микронутриентах, минорных биологически активных веществах пищи. Вопросы питания, 2020, т. 89, 4, с. 24-34. DOL:<https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10039/>.
7. Griffin P. Rodgers, MD, Francis S. Collins, MD, PhD. Precision Nutrition—the Answer to “What to Eat to Stay Healthy”. JAMA. 2020;324(8). pp. 735-736. doi:10.1001/jama.2020.13601/.
8. Joo J., Williamson S. A., Vazquez A. I, et.al. Advanced dietary patterns analysis using sparse latent factor models in young adults. J. Nutr., 2018, v. 148, N 12. pp. 1984-1992.
9. Zhang F., Tapera T. M., Gou J. Application of a new dietary pattern analysis method in nutritional epidemiology. BMC Med. Res. Methodol., 2018, v. 18, N 1, p. 119.

УДК 616.7-08

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.4-146

Применение бальзама «Здоровые суставы» в комплексном лечении обострений хронических артритов

А.К.Оганесян¹, Е.А.Меликян², К.А.Оганесян¹, Л.А.Оганесян¹,
Н.А. Айрапетян³, А.А.Асланян⁴, М.С.Григорян², Р.В.Шамоян³

¹ООО «А.К.Л. Оганесяны»

0018, Ереван, ул. Тигран Меци, 29а-77,

²НИИ кардиологии им. Л.А.Оганесяна

0014, Ереван, ул. Паруйра Севака, 5,

³«Медлайн Клиник» МЦ

0054, Ереван, Давидашен, 25а,

⁴«Медлайн Клиник» МЦ

0008, Ереван, ул. Ростовян, 17/1

Ключевые слова: артрит, болевой синдром, локальная терапия, медикаментозная терапия

Актуальность. Заболевания опорно-двигательного аппарата в настоящее время являются довольно широко распространенной патологией. Хронические воспалительные, а также метаболические заболевания суставов и соединительной ткани полностью взаимосвязаны и взаимозависимы.

Характерным проявлением при хронических заболеваниях суставов, независимо от этиологии, является болевой синдром, а также припухлость суставов, что снижает качество жизни и зачастую приводит к инвалидности больного [6,9,13]. До настоящего времени отсутствуют вразумительные предложения касательно обоснованного применения широко рекламируемых тех или иных патентованных средств, зачастую наносящих непоправимый вред людям [2,5]. Предлагаемые ныне препараты сами по себе требуют от врача постоянного мониторинга во избежание непредсказуемых последствий. Поэтому желательно, чтоб менее токсичные средства природного происхождения применялись бы шире, хотя они и не всегда могут кардинально решить проблему, но могут позволить снизить дозы основных средств и смягчить их нежелательные действия [1,3,4,7,9,11,12].

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности бальзама «Здоровые суставы» при хронических заболеваниях суставов –

артритов, приготовленного на основе природных ингредиентов с соблюдением всех необходимых требований.

Материал и методы

Были изучены результаты применения бальзама «Здоровые суставы» в виде аппликаций у 50 пациентов, страдающих ревматоидным артритом – 70%, спондилоартритом – 20%, полиартикулярной подагрой – 10%, в период обострения заболевания. Возраст больных от 25 до 55 лет; 37 женщин и 13 мужчин в течение 1 месяца находились под наблюдением. Все больные получали необходимое лечение – НПВС, при необходимости кортикостероиды, витамины, соли кальция.

Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (плацебо) и 2-я группа (активный препарат). Для оценки результата эффективности применяемого лечения у больных использовался критерий DAS 28-4, рекомендованный Американской и Европейской Ассоциациями ревматологов – международный стандарт оценки артритов [8,10]. Метод основан на определении числа болезненных суставов (индекс Риччи), величины СОЭ, и оценки боли по шкале ВАШ (визуальная аналоговая шкала). Для субъективной оценки степени боли предложена формула, по которой можно получить достоверные, сопоставимые данные. Оценивали показатели СРБ, СОЭ, ЧВС (число воспаленных суставов), интенсивность боли по ВАШ, ЧБС (число болезненных суставов) [14]. Результат оценивался до и после лечения с применением t- критерия Стьюдента, с использованием эмпирической формулы $t = (M1 - M2) / \sqrt{sd^2 + sd^2/n}$.

Результаты и обсуждение

В 1-й группе принимавших плацебо умеренное улучшение наблюдалось у 13, значительное – у 2, не было результата у 10; t-критерий в значимой зоне, $p = 0,05 - 0,01$.

Во 2-й группе принимавших бальзам «Здоровые суставы» умеренное улучшение наблюдалось у 9, значительное – у 14 и без изменений – у 2 пациентов; t-критерий = 7,5 в значимой зоне; $p = 0,01 - 0,001$.

Показатели DAS 28 вычислялись до и после лечения. Помимо всего не прекращался прием медикаментов – НПВС, препаратов кальция, витамина D 3.

Полученные показатели демонстрируют статистически значимое улучшение у больных в группе принимавших бальзам «Здоровые суставы», по сравнению с плацебо, а именно – смягчение болевого синдрома и снижение количества болезненных суставов.

Таким образом, учитывая экологическую чистоту бальзама, а также его безопасность, можно рекомендовать его в комплексном применении при хронических заболеваниях суставов – артритах.

Желательно также проведение дополнительного исследования на большем объеме у пациентов со сходной патологией в течение длительного времени, для определения отдаленных результатов.

Поступила 16.10.23

Քրոնիկական արթրիտների սրացման համալիր բուժում «Առողջ հոդեր» բալզամի կիրառմամբ

**Ա.Կ.Հովհաննիսյան, Է.Ա.Մելիքյան, Կ.Ա.Հովհաննիսյան,
Լ.Ա. Հովհաննիսյան, Ն.Ա. Հայրապետյան, Ա.Ա.Ասլանյան,
Մ.Ս.Գրիգորյան, Ռ.Վ.Շամոյան**

Հետազոտվել է բնական, էկոլոգիապես մաքուր «Առողջ հոդեր» բալզամի ազդեցությունը քրոնիկ արթրիտներով 50 հիվանդների վրա, բուժման սկզբին և վերջում: Արդյունքը գնահատվել է ԴԱՍ 28 ցուցանիշով: Գրանցվել է զգալի դրական փոփոխություն բալզամի օգտագործման ժամանակ: Ինչը թույլ է տալիս առաջարկել այն կոմպլեքսային բուժման ժամանակ:

Complex Treatment for Exacerbation of Chronic Arthritis Using “Healthy Joints” Balm

**A. K. Hovhannisyan, E. A. Melikyan, K. A. Hovhannisyan,
L. A. Hovhannisyan, N. A. Hayrapetyan, A. A. Aslanyan, M. S. Grigoryan,
R. V. Shamoyan**

The effect of natural, environmentally friendly "Healthy Joints" balm on 50 patients with chronic arthritis was studied at the beginning and at the end of the treatment. The result was evaluated with DAS 28 indicators. A significant positive change, which was recorded when using the balm, allows us to recommend it during complex treatment.

Литература

1. Балабанова Р.М., Запругаева Н.Е. Патогенетическое обоснование локальной терапии при ревматических заболеваниях. Рус. мед. журн., 2002, т. 10, 22 с. 1041-1096.
2. Ивашкин В.К., Султанов В.К. Болезни суставов. М., 2005, с. 381-396.

3. *Оганесян А.К., Меликян Е.А., Саркисов А.Р., Оганесян К.А., Оганесян Л.А., Шамоян Р.В.* Применение «Бальзама Оганесяна» при заболеваниях опорно - двигательного аппарата. Мед.наука Армении НАН РА, 2019, т. LIX, 2, с. 123-126.
4. Ревматология. М., 2010 .
5. *Стерлинг Дж. Вест.* Секреты ревматологии. СПб.,1999, с. 515-540.
6. *Травел Дж., Симонс Д.Г.* Миофасциальные боли. Том 1, М., 1989, с. 115.
7. *Хеглин Ю.* Хирургическое обследование. М., 1991, с. 76-91.
8. *Bakker M. F., Jacobs J. W. et al.* Tight control in the treatment of rheumatoid arthritis efficacy and feasibility. Ann. Rheum. Dis., 2007, 66(3), 56-60.
9. *Currey H. L. F. Mason and Curreys* Clinikal Rheumatology. Church Livingst, 1986, pp.283-312, 397-401.
10. *Goecoop-Ruiteman Y. P., de Vriesend et al.* DAS – driven therapy versus routine care in patients with recent onset active rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 2010, 69(1):65.
11. *Kelly W., Harris E., Ruddy S., Sledge L.* Textbook of Rheumatologi. 1989; Wibaunders com., pp. 442-550.
12. *Kroll M. P., Wiseman R. L. et al.* Aclinikal evaluation gel application in treatment of acute musculoskeletal disorders. Clin. Ther., 1989, v.11.13:382-391.
13. *Moore R. A., Tramer M. R. et al.* Quantitative systematic revise of topically applied antiinflammation drugs. BNJ, 1998, 316:333-338.
14. *Van Gestel A. M., Van Riel P. L.* Improvement criteria-clinical and statistical significance. Arthr. Rheum., 2000, Jul., 43(7):1658-60.

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Ակնարկներ

<i>Շահրազյան Ս. Ս., Տեր-Ավետիքյան Զ. Ա.</i> Առավել հաճախ կիրառվող բարիատրիկ վիրաբուժական միջամտությունների ժամանակակից միջազգային փորձը	3
<i>Մինասյան Է. Ա., Պետրոսյան Մ. Տ., Հակոբյան Լ. Ս., Թամամյան Գ. Ն., Դանեղյան Ս. Հ., Սարգսյան Լ. Ռ.</i> Եզակի օջախային Կաստեմանի հիվանդության ախտորոշման և բուժման ժամանակակից մոտեցումները	19
<i>Գասպարյան Ա. Ա., Հարությունյան Ս. Ա.</i> Զգարգացող հղիության պատճառների և կանխատեսման հարցի շուրջ....	27
<i>Հարությունյան Լ. Ա.</i> Թիրախային թերապիայի և իմունաթերապիայի դերը ռեցիդիվող ձվաբանների քաղցկեղի բուժման մեջ	41

Փորձարարական և կանխարգելիչ բժշկություն

<i>Ալչուջյան Ն. Խ., Հովհաննիսյան Մ. Ռ., Մովսիսյան Ն. Հ., Մինասյան Գ. Հ., Ավագիմյան Ա. Ա.</i> Տրիմետազոլինի ազդեցությունը L-արգինինի նյութափոխանակության վրա լեյկոցիտներում և ենթաստամոքսային գեղձում AC- քիմիաթերապիայի ռեժիմում	49
<i>Հովսեփյան Մ. Ե., Պողոսյան Մ. Վ., Դանիելյան Մ. Ա., Կարապետյան Կ. Վ., Ավետիսյան Զ. Ա., Սարգսյան Զ. Ս.</i> Դրող և արգելակող սինապտիկ պրոցեսների հարաբերակցությունը հականոցիցեպտիվ կորիզներում PAG և RMG փոխադարձ հարաբերություններում անձեռնմխելի պատրաստուկում հիդրոկորտիզոնի ազդեցության ներքո	59
<i>Մարկոսյան Ա. Ս., Լողյագին Ա. Ն., Նազարյան Օ. Հ., Պողոսյան Մ. Վ., Կարապետյան Ք. Վ., Դանիելյան Ս. Հ.</i> Պեպտիդային դեղամիջոցների արդյունավետության ուսումնասիրությունը սուր, ծանր էթանոլային թունավորման ժամանակ	71
<i>Քեշիշյան Ա. Շ., Ցականյան Ա. Վ., Խաչատրյան Տ. Ս., Սարգսյան Ա. Վ., Ակինյան Ա. Շ., Վանյան Ա. Վ., Մելիք-Անդրեասյան Գ. Գ.</i> Տոքսոպլազմոզով վարակվածության ուսումնասիրությունը Հայաստանի Հանրապետության բնակչության շրջանում	82
<i>Կարապետյան Ա. Գ., Դալլաքյան Ա. Ս., Պետրոսյան Ժ. Հ., Գրիգորյան Վ. Ս.</i> C ₁₀ H ₁₄ CuO ₄ մետաղական համալիրի ազդեցությունը III-AB աստիճանի այրվածքներով կենդանիների ապրելունակության, բջջագենետիկ և արյան ցուցանիշների վրա	89

Կլինիկական բժշկություն

<i>Խանդանյան Գ. Լ., Պետրոսյան Գ. Ի., Շուքրյան Ա. Ջ., Բալասանյան Ս. Վ., Անանյան Գ. Գ., Շուքրյան Ա. Կ.</i> Քթի միջնապատի ուղղումը մանկական տարիքում	98
--	----

<i>Եղունյան Ս. Մ., Սմոլանկա Վ. Բ., Սմոլանկա Ա. Վ., Եղունյան Ս. Ա.</i> Ուղեղիկ-կամրջային անկյան նորագոյացությունների հեռացման ժամանակ վնասված դիմային նյարդի վիրահատական բուժումը, տարբերակների համեմատական գնահատականը	109
<i>Սոցկի Պ. Օ., Սոցկյա Օ. Լ., Հայրապետյան Հ. Ս., Սաֆարյան Մ. Դ.</i> Կանանց մոտ վերարտադրողական ելքերի համեմատական բնութագիրը միջերկրածովյան ընտանեկան տենդի և ստուգիչ օրինակի միջև	117
<i>Ազատյան Վ. Յու., Եսայան Լ. Գ., Պարունակյան Բ. Գ., Շմալոնյան Մ. Վ.</i> Վիրուսային հեպատիտ В-ով հիվանդների բերանի լորձաթաղանթի բնութագրումը համալիր բուժումից առաջ և հետո	125
<i>Եղիազարյան Հ. Վ., Տիրացվյան Հ. Հ., Բախշեցյան Շ. Ա.</i> Ուսանողների սննդային վարքագիծը և սպիտակուցային սննդատեսակների օգտագործումը	136
<i>Հովհաննիսյան Ա. Գ., Մելիքյան Է. Ա., Հովհաննիսյան Գ. Ա., Հովհաննիսյան Լ. Ա., Հայրապետյան Ն. Ա., Ասլանյան Ա. Ա., Գրիգորյան Մ. Ս., Շամոյան Ռ. Վ.</i> Քրոնիկական արթրիտների սրացման համալիր բուժում «Առողջ հոդեր» բալզամի կիրառմամբ	146

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

<i>Шахбазян С.С., Тер-Аветикян З.А.</i> Современный международный опыт применения наиболее распространенных бариатрических оперативных вмешательств	3
<i>Минасян Э.А., Петросян М.Т., Акопян Л.С., Тамамян Г.Н., Даниелян С.О., Саргсян Л.Р.</i> Современные подходы к диагностике и лечению уницентрической болезни Кастлемана	19
<i>Гаспарян А.А., Арутюнян С.А.</i> К вопросу об этиологии и прогнозе неразвивающейся беременности	27
<i>Арутюнян Л.А.</i> Роль таргетной терапии и иммунотерапии в лечении рецидива рака яичников..	41

Экспериментальная и профилактическая медицина

<i>Алчуджян Н.Х., Оганнисян М.Р., Мовсесян Н.О., Минасян Г.Г., Авагимян А.А.</i> Влияние триметазида на метаболизм L-аргинина в лейкоцитах и панкреасе в АС- режиме химиотерапии	49
<i>Овсепян М.Е., Погосян М.В., Даниелян М.А., Карапетян К.В., Аветисян З.А., Саркисян Дж.С.</i> Соотношение возбуждательных и тормозных синаптических процессов в антиноцицептивных ядрах PAG и RMG в их реципрокных взаимоотношениях в интактном препарате с воздействием гидрокортизона	59
<i>Маркосян А.М., Лодягин А.Н., Назарян О.А., Погосян М.В., Карапетян К.В., Даниелян М.А.</i> Изучение эффективности применения пептидных препаратов при острых тяжёлых отравлениях этанолом	71

<i>Кешишян А.Ш., Цаканян А.В., Хачатрян Т.С., Маргарян А.В., Акинян А.Ш., Ванян А.В., Мелик-Андреасян Г.Г.</i>	
Изучение инфицированности населения Республики Армения токсоплазмозом	82
<i>Карапետян А.Г., Даллакян А.М., Петросян Ж.Г., Григорян В.С.</i>	
Влияние металлокомплекса $C_{10}H_{14}CuO_4$ на выживаемость, цитогенетические показатели и показатели крови животных с ожогами III-AB степени	89
Клиническая медицина	
<i>Ханданян Г. Л., Петросянц Г. И., Шукрян А. Дж., Баласанян С. В., Ананян Г. Г., Шукурян А. К.</i>	
Коррекция перегородки носа в детском возрасте	98
<i>Егунян С.М., Смоланка В.И., Смоланка А.В., Егунян М.А.</i>	
Хирургическое лечение поврежденного лицевого нерва при удалении новообразований мостомозжечкового угла, сравнительная оценка вариантов	109
<i>Соцкий П.О., Соцкая О.Л., Айрапетян А.С., Сафарян М.Д.</i>	
Сравнительная характеристика перинатальных исходов у женщин с семейной средиземноморской лихорадкой и в контроле	117
<i>Азатян В.Ю., Есаян Л.К., Парунакян И.К., Шмавонян М.В.</i>	
Характеристика слизистой оболочки рта пациентов с вирусным гепатитом В до и после проведенного комплексного лечения	125
<i>Егизарян А.В., Тиравян А.А., Бахшецян Ш.А.</i>	
Пищевое поведение студентов и использование белковых продуктов	136
<i>Оганесян А.К., Меликян Е.А., Оганесян К.А., Оганесян Л.А., Айрапетян Н.А., Асланян А.А., Григорян М.С., Шамоян Р.В.</i>	
Применение бальзама «Здоровые суставы» в комплексном лечении обострений хронических артритов	146

CONTENTS

Reviews

<i>Sahbazyan S. S., Ter-Avetikyan Z. A.</i>	
Contemporary International Experience of the most Commonly Used Bariatric Surgical Interventions	3
<i>Minasyan E. A., Petrosyan M. T., Hakobyan L. S., Tamamyanyan G. N., Danelyan S. H., Sargsyan L. R.</i>	
Modern Approaches to Diagnosis and Management of Unicentric Castleman Disease	19
<i>Gasparyan A. A., Harutiunian S. A.</i>	
On the Issue of Etiology and Prognosis of Non-Developing Pregnancy	27
<i>Harutyunyan L. A.</i>	
The Role of Targeted Therapy and Immunotherapy in the Treatment of Relapsed Ovarian Cancer	41

Experimental and Preventive Medicine

<i>Alchujyan N. Kh., Hovhannisyan M. R., Movsesyan N. H., Minasyan G. H., Avagimyan A.A.</i>	
Effect of Trimetazidine on the Metabolism of L-arginine in Leukocytes and	

Pancreas in AC- Chemotherapy Regimen	49
<i>Hovsepyan M. E., Poghosyan M. V., Danielyan M. H., Karapetyan K. V., Avetisyan Z. A., Sarkissian J. S.</i>	
The Ratio of Excitatory and Inhibitory Synaptic Processes in the Antinociceptive Nuclei PAG and RMG in Their Reciprocal Relationships in an Intact Preparation with the Action of Hydrocortisone	59
<i>Markosyan A. M., Lodyagin A. N., Nazaryan O. H., Poghosyan M. V., Karapetyan K. V., Danielyan M. H.</i>	
Study of Effectiveness of Peptide Drugs in Acute Severe Ethanol Intoxication	71
<i>Keshishyan A.Sh., Tsakanyan A. V., Khachatryan T. S., Margaryan A. V., Akinyan A.Sh., Vanyan A. V., Melik-Andreasyan G. G.</i>	
Investigation of the toxoplasmosis infection among population in the Republic of Armenia	82
<i>Karapetyan A. G., Dallakyan A. M., Petrosyan Zh. H., Grigoryan V. S.</i>	
Influence of C10H14CuO4 Metal Complex on Survival, Cytogenetic Parameters and Blood Parameters of Animals with III-AB Degree Burns	89
Clinical Medicine	
<i>Khandanyan G. L., Petrosyants G. I., Shukryan A. J., Balasanyan S. V., Ananyan G. G., Shukuryan A. K.</i>	
Septoplasty in the Pediatric Age	98
<i>Yeghunya S. M., Smolanka V. I., Smolanka A.V., Yeghunya M. A.</i>	
Surgical Treatment of Damaged Facial Nerve during the Removal of Neoplasms of the Cerebellopontine Angle, Comparative Evaluation of Methods	109
<i>Sotskiy P. O., Sotskaya O. L., Hayrapetyan A. S., Safaryan M. D.</i>	
Comparative Characterization of Female Reproductive Outcomes between Familial Mediterranean Fever and a Control Sample.....	117
<i>Azatyanyan V. Yu., Yessayan L. K., Parunakyan I. K., Shmavonyan M. V.</i>	
Characteristics of the Oral Mucosa in Patients with Viral Hepatitis B before and after Complex Treatment	125
<i>Yeghiazaryan H. V., Tiratsvyan H. H., Bakhshetsyan Sh. A.</i>	
Nutritional behavior and Consumption of Protein Products among Students.....	136
<i>Hovhannisyan A.K., Melikyan E.A., Hovhannisyan K.A., Hovhannisyan L.A., Hayrapetyan N.A., Aslanyan A.A., Grigoryan M.S., Shamoyan R.V.</i>	
Complex Treatment for Exacerbation of Chronic Arthritis Using “Healthy Joints” Balm	146

Հանդեսի ուղղվածությունը (պրոֆիլը)

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

Հոդվածների ձևավորումը

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

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

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

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

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

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

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

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

Профиль журнала

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

Оформление статей

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

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

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

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

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

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

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

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

Profile of the journal

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

Design of the articles

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Изд. заказ N 1277
Сдано в производство 30.11.2023г.
Формат 70x100¹/₁₆. 9.75 печ. лист
Тираж 150
Цена договорная

0019, Ереван, пр. Маршала Баграмяна, 24/4. Тел.: 560831,
E-mail: veraparyanxoreni@mail.ru, www.flib.sci.am, <https://medical.sci.am/>:
Типография НАН РА