



ԲԺՇԿՈՒԹՅՈՒՆ

ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ԿՐԹՈՒԹՅՈՒՆ

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

ISSN 1829-1775



Թ. 28 ՆՈՅԵՄԲԵՐ 2019



- ➔ ԿՈԼՈՒԵԿՏԱԼ ԶԱՂՅԵՂԻ ԲՈՒԺՄԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ԱՊՐԵԼԻՈՒԹՅԱՆ ԱՌԱՆՁՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ՝ ՊԱՅՄԱՆԱԿՈՐԿԱԾ ԱՌԱՋՆԱՅԻՆ ՈՒՈՒՑՔԻ ՏԵՂԱԿԱՅՄԱՄԲ **ԷԶ 20**
- ➔ ԼՈԳՈՊԵՂԱԿԱՆ ԹԵՐԱՊԻԱՆ ԳԼԽՈՒՂԵՂԻ ԾԱՆՐ ՎՆԱՍԿԱԾՔ ՈՒՆԵՑՈՂ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՎԵՐԱԿԱՆԳՆՄԱՆ ՀԱՄԱԼԻՐ ԳՈՐԾԸՆԹԱՅՈՒՄ **ԷԶ 71**
- ➔ ՖԱՎՈՆՈՒԴՆԵՐԻ ՕԳՏԱԳՈՐԾՄԱՆ ՄԱԿԱՐԴԱԿՆԵՐԸ ԵՎ ՍՆՆԴԱՅԻՆ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ԱՐԲՅՈՒՐՆԵՐԸ ՀՀ ԲԺՇԿ-ՕՐԴԻՆԱՏՈՐՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ **ԷԶ 75**





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

ԲԺՇԿՈՒԹՅՈՒՆ
ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ԿՐԹՈՒԹՅՈՒՆ
ԳԻՏԱՏԵՂԵԿԱՏՎԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ

MEDICINE
SCIENCE AND EDUCATION
SCIENTIFIC AND INFORMATIONAL JOURNAL

ՆՈՅԵՄԲԵՐ - № 28
NOVEMBER - No. 28

ԵՐԵՎԱՆ - 2019
YEREVAN - 2019

ԽՄԲԱԳՐԱԿԱՆ ԿԱԶՄ

Գլխավոր խմբագիր, խորհրդի նախագահ՝
Մուրադյան Ա.Ա. (Հայաստան)

Գլխավոր խմբագրի տեղակալ, խորհրդի նախագահի տեղակալ՝
Տեր-Մարկոսյան Ա.Ա. (Հայաստան)

Պատասխանատու քարտուղար՝
Բայկով Ա.Վ. (Հայաստան)

Խմբագրական խորհուրդ՝

- Ավետիսյան Ա.Ա. (Հայաստան)
- Ավագյան Տ.Գ. (Հայաստան)
- Բաբոյան Ա.Ա. (Հայաստան)
- Ենկոյան Կ.Բ. (Հայաստան)
- Էսկանդարյան Զ.Ա. (Շվեյցարիա)
- Հակոբյան Վ.Պ. (Հայաստան)
- Միրզոյան Ռ.Ս. (Ռուսաստան)
- Սկրտչյան Լ.Ա. (Հայաստան)
- Սկրտչյան Ա.Լ. (Շվեդիա)
- Նավասարդյան Գ.Ա. (Հայաստան)
- Շաքարյան Ա.Ա. (Հայաստան)
- Շուբուրով Ֆ.Ա. (Տաջիկստան)
- Պետրոսյան Ե. (Կանադա)
- Սահակյան Լ.Ա. (Հայաստան)
- Սիսակյան Զ.Ա. (Հայաստան)
- Ստեփանյան Ա.Ա. (Հայաստան)
- Մուքիսյան Զ.Վ. (Հայաստան)
- Տատինջյան Վ.Գ. (Հայաստան)
- Տուրլեյսկի Կ. (Լեհաստան)

Սրբագրիչներ՝
Հարությունյան Ա.Ա. (Հայաստան)
Մարդիյան Ս.Ա. (Հայաստան)

Համակարգչային ձևավորող-օպերատոր՝
Աղաջանյան Ա.Ա. (Հայաստան)

EDITORIAL BOARD

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

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

Executive secretary: Baykov A.V. (Armenia)

Editorial advisory board:

- Avetisyan S.A. (Armenia)
- Avagyan T.G. (Armenia)
- Babloyan A.S. (Armenia)
- Yenkoyan K.B. (Armenia)
- Eskandaryan H.A. (Switzerland)
- Hakopyan V. P. (Armenia)
- Mirzoyan R.S. (Russia)
- Mkrtchyan L.N. (Armenia)
- Mkrtchian S.L. (Sweden)
- Navasardyan G.A. (Armenia)
- Shakaryan A.A. (Armenia)
- Shukurov F.A. (Tajikistan)
- Petrosyan Y. (Canada)
- Sahakyan L.A. (Armenia)
- Sisakyan H.S. (Armenia)
- Stepanyan S.A. (Armenia)
- Sukiasyan H.V. (Armenia)
- Tatintsyun V.G. (Armenia)
- Turlejki K. (Poland)

Technical Editors: Harutyunyan A.S. (Armenia)
Mardiyani M.A. (Armenia)

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

Լրատվական գործունեություն իրականացնող՝
«Երևանի Մ. Զեբաջու անվան պետական բժշկական համալսարան»
հիմնադրամ
Հասցե՝ Երևան, Կոռյունի 2, 0025
Հեռախոս՝ (+374 10) 58 25 32
Էլ. փոստ՝ msej@ysmu.am
Գրանցման համար՝ 222.160.840254
Պետոնեգիստորի վկայականի համար՝ 03Ա990254,
տրված՝ 23.12.2014թ.
Տպաքանակ՝ 200
Համարի թողարկման պատասխանատու՝
Բայկով Ա.Վ.
Թողարկման տարեթիվ՝ 2019

Տպագրումը՝ «Վարդան Սկրտչյան» ԱԶ
Հասցե՝ ք. Երևան, Երվանդ Զոչյար 7-62
Հեռ.՝ (+374 55) 02 06 27

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ	
INFLUENCE OF VARIOUS DURATION OF HYPOKINETIC STRESS ON INTESTINAL MICROFLORA OF RATS	3
ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИПОТИРЕОЗА И ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА	8
ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА И ПАРОДОНТА У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ	15
ԿՈՆՈՒԵՎՏԱԼ ԶԱՐԳԵՐԻ ԲՈՒԺՄԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆԱԿԵՏՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ԱՊՐԵԼԻՈՒԹՅԱՆ ԱՌԱՆՁԱՅԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ՝ ՊԱՅՄԱՆԱԿՈՐՎԱԾ ԱՌԱՋՆԱՅԻՆ ՈՒՈՒՄՔԻ ՏԵՐԱԿԱՅՄԱՄԲ	20
ԲՈՒԺԳԻՄՆԱՐԿՆԵՐ ԴԻՄԱԾ ՍԵԿՈՒՄԱՑՎԱԾ ԳԱՆՊՈՒԵՐԱՅԻՆ ՎՆԱՍՎԱԾՔՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ԶՂՈՍՊԻՏԱԼԱՑՄԱՆ ՊԱՏՃԱՌՆԵՐԸ. ԲԺՇԿԱԿԱԶՄԱԿԵՐՊԱԿԱՆ ՄՈՏԵՑՈՒՄՆԵՐԻ ՀԱՍԵՄԱՏՎԱԿԱՆ ԳՆԱՀԱՏՎԱԿԱՆԸ	28
ТРЕХРОСТКОВОЕ УГНЕТЕНИЕ КРОВЕТВОРЕНИЯ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ КОЛХИЦИНОМ У БОЛЬНОГО ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И АМИЛОИДНОЙ НЕФРОПАТИЕЙ В СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	36
БИПОЛЯРНЫЕ ЛИЧНОСТНЫЕ ТИПЫ КАК ПРЕДИКТОРЫ И ФАКТОРЫ РИСКА АГРЕССИИ И ВРАЖДЕБНОСТИ	39
ՍՈՒՐ ՏՈՆԶԻԼԻՏԻ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ԵՎ ԲՈՒԺՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ՄՈՏԵՑՈՒՄՆԵՐԸ	52
ԿՐԾԶԱԳԵՐՁԻ ՆԵՐՇՈՐԱՆԱՅԻՆ ՊԱՊԻԼՈՄԱՆԵՐԻ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ԵՎ ԲՈՒԺՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ՄՈՏԵՑՈՒՄՆԵՐԸ (ԱԿՆԱՐԿ)	65
ԼՈԳՈՊԵՐԱԿԱՆ ԹԵՐԱՊԻԱՆ ԳԼՍՈՒԵՐԻ ԾԱՆԵՐ ՎՆԱՍՎԱԾՔ ՈՒՆԵՑՈՂ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՎԵՐԱԿԱՆՂՆԱՆ ՀԱՄԱԼԻՐ ԳՈՐԾԸՆԹԱՑՈՒՄ	71
ՖԼԱՎՈՆՈՒԴՆԵՐԻ ՕԳՏԱԳՈՐԾՄԱՆ ՄԱԿԱՐԴԱԿՆԵՐԸ ԵՎ ՍՆԵԴԱՅԻՆ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ԱՐՔՏՈՒՐՆԵՐԸ ՀՀ ԲԺՇԿ-ՕՐԴԻՆԱՏՈՐՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ	75
ԿՐԹՈՒԹՅՈՒՆ	
ВОПРОСЫ ИНТЕГРИРОВАННОГО ОБУЧЕНИЯ РУССКОМУ И ЛАТИНСКОМУ ЯЗЫКАМ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ	82
ՄԻՋԱԶԳԱՅԻՆ ԴԵՐԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ԳԻՏԱԺՈՂՈՎ. ԴԵՐԵՐԻ ՍՏԵՐՇՄԱՆ ԱՌԱՋԸՆԹԱՑԸ. ՆԱԽԱԳԾՈՒՄԻՑ ՄԻՆԶԵՎ ՍՊԱՌՈՒՄ (DDDC 2019)	
ՄԻՋԱԶԳԱՅԻՆ ԴԵՐԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ԳԻՏԱԺՈՂՈՎ. ԴԵՐԵՐԻ ՍՏԵՐՇՄԱՆ ԱՌԱՋԸՆԹԱՑԸ. ՆԱԽԱԳԾՈՒՄԻՑ ՄԻՆԶԵՎ ՍՊԱՌՈՒՄ (DDDC 2019)	87

UDC: 579:616-009.2:616.34-008.87+616-092.19

INFLUENCE OF VARIOUS DURATION OF HYPOKINETIC STRESS ON INTESTINAL MICROFLORA OF RATS

Shekoyan V.A., Gevorgyan Z.H., Zalinyan S.Yu., Abgaryan K.H., Muradyan D.M., Hovhannisyan M.S., Manukyan K.Gh., Stepanyan A.H., Elbakyan A.V., Poghosyan G.M.*

Department of Medical Microbiology, YSMU after M. Heratsi

Received: 10.06.2019, Reviewed: 02.07.2019, Accepted: 15.09.2019

Keywords: stress, hypokinesia, intestinal biotope, luminal microflora.

The state of the normal microflora of the intestinal biotope is an important part of the system that maintains constancy of homeostasis, since its role has been established in many physiological reactions of the body, including digestion, metabolism, synthesis of vitamins, enzymes, amino acids, participation in the colonization resistance, in ensuring detoxification function and anti-infective protection [4, 5, 7, 12, 13, 25], and it also significantly affects the functional activity of the immune system [16, 18, 21].

Changes in the quantitative and qualitative composition of intestinal microflora, the causes of which are the effects of various exogenous and endogenous factors on the body (infectious and non-infectious diseases, stress loads and immunodeficiency states, irrational antibiotic therapy, etc.), contribute to the formation and development of pathological processes. Among the various factors that have a negative impact on the state of the microflora of the body, stress plays an important role [9, 11, 14], a type of which - hypokinesia (limitation of motor activity) is of particular relevance and according to WHO [24] has become a serious problem, especially for developed countries.

Hypokinetic stress is characterized by a multi-component pathogenetic effect on the body, which reflects on the functioning of various components of homeostasis: the central nervous system, cardiovascular and neuroendocrine systems [11, 14, 20].

Profound changes in the functioning of the most important systems of the body under hypokinetic stress have expressed effect on the functional activity of the

immune system [1, 6, 15, 19, 23]. Limitation of motor activity of various durations from several hours to 30 days has a significant negative impact on the factors of innate and adaptive immunity, morphological changes in the organs of immunogenesis, the functional activity of macrophages, T-lymphocytes and the level of IL-1,2,6,10, TNF- α .

Stress, being the cause of the development of various disorders and pathological conditions in different systems of the body, can lead to a significant change in the microflora of the intestinal biotope.

Culture-based studies in rodents have demonstrated that stressor exposure alters the types and abundance of bacteria found in the intestines [22]. Mice that were housed in the cages lacking bedding, as well as mice that were exposed to horizontal shaking for 3 consecutive days were found to have reduced number of lactobacilli cultured from the stool.

Studies have shown that a prolonged limitation of motor activity during the night (for 3, 5 or 7 days), which is a widely used stressor, including a physical component, causes a violation of the intestinal microbiota and contributes to an increase in susceptibility to intestinal infection, which was manifested by a significant increase in *Citrobacter rodentium* colonization [3].

In a state of long-lasting antiorthostatic hypokinesia for a period of 180 days, an increase in dysbiotic disorders accompanied by a decrease in the number of bifidobacteria and lactobacilli are noted in the human intestinal microbiocenosis, followed by an increase in the role of proteus, enterobacteria and escherichia, which is most expressed from day 45 [17].

Qualitative and quantitative changes in the luminal microflora of the intestine contribute to the violation of the intestinal barrier and reduce colonization resistance.

The aim of this research is to study the qualitative and quantitative composition of the luminal (fecal) microflora of the intestinal biotope of rats under the conditions of motor activity limitation (hypokinesia) of different duration.

* ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

G.M. Poghosyan

YSMU, Department of Medical Microbiology

Address: 2 Koryun Street, Yerevan 0025, Armenia

E-mail: gayanep5@yandex.ru

Phone: (+374) 93 63 39 10

Material and methods

Studies were conducted on 75 outbred white male rats weighing 150-170 g. Control (intact) and experimental (subjected to 3, 7, 14, and 30 day hypokinesia) animals (15 rats in each group) were kept on a normal diet under the usual conditions of vivarium.

The experimental model of hypokinesia was obtained by placing the animals into special ventilated plexiglass individual cages limiting their mobility in all directions without interfering with respiratory movements and availability of food and water. Under conditions of hypokinesia, the animals were kept for 22 hours and were transferred to usual cages only for 2 hours.

The experiments were carried out in accordance with the criteria of evidence-based medicine and in compliance with the ethical standards that received a positive opinion of the Committee on Bioethics of YSMU after M. Heratsi.

The animals were decapitated under Nembutal anesthesia (40 mg/kg, i.p.).

The qualitative and quantitative composition of the fecal microflora was studied by bacteriological method [8], identification was carried out on the basis of tinctorial, cultural and biochemical properties and using the API 50 Test System (bioMerieux, France).

The investigating material was weighed under the aseptic conditions and placed in sterile saline at a ratio of 1:10 for up to 2 hours. Then, dilutions of feces were prepared to a concentration of 10^{-2} - 10^{-6} and 0.1ml of each dilution was transferred to the surface of the corresponding nutrient medium: Endo agar, SS agar (Himedia, India), MRS agar (Biomark, India), MSA, Schaedler agar (Biolab, Hungary), Saburo, TSI agar, Bismuth-sulfite agar (SRI, Obolensk, Russia); media were incubated at 37°C under aerobic and anaerobic conditions.

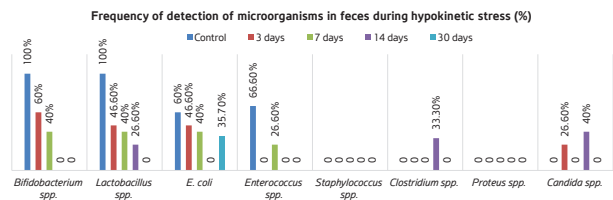
The most common microbes of human intestine have been isolated: *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *E.coli*, *Enterococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus spp.* and *Candida spp.*

The frequency of detection of microorganisms in % and average concentration of them expressed in lg CFU/g was determined. The concentration of microbes less than 10^2 CFU/g was not taken into account. Distribution of variables was tested for normality using the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. For intergroup comparison of outcomes the Non-Parametric Mann-Whitney U test was used. All analyses were performed using the SPSS statistical software, version 16 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The level of statistical significance for all tests was $P \leq 0.05$.

Results and discussion

Experiments have shown that significant changes occur in the qualitative and quantitative composition of the intestinal microbiocenosis under the conditions of hypokinetic stress.

In particular, it was found out that in all experimental groups of animals a significant decrease in the number of the bacteria most typical for feces was observed compared with the controls, up to their complete disappearance during 14 and 30 days of limitation of motor activity (see the Figure).



Figure

According to the figure, under the conditions of early hypokinesia (3, 7 days), the frequency of *E. coli* detection in % decreased by 13.4% and 20%, respectively, compared with the control (60%), and on the 14th day of the restriction of the motor activity of rats *E. coli* was not isolated from feces.

On the 30th day of hypokinesia, *E. coli* was isolated from 35.7% of animals, not reaching the values of the control group.

Significant changes occur with *Enterococcus spp.*: in the complete absence of them in the feces on the 3rd, 14th and 30th days of hypokinesia, they were isolated from 26.6% of animals on the 7th day, not reaching the control values (66.6%).

More pronounced changes were noted with dominant colon microsymbionts, such as *Bifidobacterium spp.* and *Lactobacillus spp.*: at 100% of detection in the control, these bacteria were isolated in the feces on day 3 and 7 of hypokinesia by 40-60% less, with complete disappearance of *Bifidobacterium spp.* on days 14 and 30; detection of *Lactobacillus spp.* on 14th day decreased by 3.8 times compared with the control, and completely absent on day 30.

Clostridium spp. and *Candida spp.* were isolated only on the 14th day of motor activity restriction in 40% and 33.3% of experimental animals, respectively, and the rest of the studied bacteria (*Staphylococcus spp.* and *Proteus spp.*) were either not isolated or were detected as single colonies upon cultivation.

In accordance with a significant decrease in the fre-

Table Number of microbial cells in lg CFU/g (Mean±SE) in feces during hypokinetic stress

Source Group	Feces				
	Control	3 days hypokinesia	7 days hypokinesia	14 days hypokinesia	30 days hypokinesia
Microflora					
<i>Bifidobacterium spp.</i>	2.93±0.18	1.73±0.4 ^a	0.93±0.32 ^a	0 ^{abc}	0 ^{abc}
<i>Lactobacillus spp.</i>	3.00±0.17	1.27±0.37 ^a	0.87±0.29 ^a	0.6±0.27 ^a	0 ^{abcd}
<i>E. coli</i>	1.8±0.43	1.4±0.42	0.93±0.32	0 ^{abc}	1.14±0.43 ^d
<i>Enterococcus spp.</i>	1.87±0.39	0 ^a	0.6±0.27 ^{ab}	0 ^{ac}	0 ^{ac}
<i>Staphylococcus spp.</i>	0	0	0	0	0
<i>Clostridium spp.</i>	0	0	0	0.87±0.34 ^{abc}	0 ^d
<i>Proteus spp.</i>	0	0	0	0	0
<i>Candida spp.</i>	0	0.67±0.3	0	1±0.34 ^{ac}	0 ^{bd}

Note: a Significant difference between control group and 3, 7, 14, 30 days of hypokinesia*, b Significant difference between 3 and 7, 14, 30 days of hypokinesia*, c Significant difference between 7 and 14, 30 days of hypokinesia*, d Significant difference between 14 and 30 days of hypokinesia*

*=P<0.05

quency of detection of the studied representatives of the microbiocenosis of rat feces under hypokinesia, there is also a change in the average concentration of dominant and associative microorganisms expressed in lg CFU/g feces (see the Table).

According to the table, the number of bifidobacteria decreases by 1.7–3.2 times in the luminal microflora in comparison with the control group on days 3 and 7 of the study, and as the duration of stress exposure increases (days 14 and 30), they disappear from the feces completely.

Compared with the control, the same is observed with lactobacilli on the 30th day of hypokinesia against gradual decrease in their average concentration by 2.4–5 times during the limitation of motor activity from 3 to 14 days. In all experimental groups of animals during the 3-30 days of the study there was almost complete absence of enterococci in the feces, compared with the control, whereas a significant decrease in the concentration of *E. coli* was observed only on the 14th day of stress.

Against pronounced decrease in the concentration of dominant bacteria in the luminal flora, a significant increase in the average concentration of rare microorganisms (*Clostridium spp.*, *Candida Spp.*) occurs on the 14th day of hypokinesia, which speaks about deep dysbiotic changes in the fecal microbiocenosis.

Summarizing the results of the studies conducted under the conditions of hypokinesia of various durations, it can be stated that the increase in negative effects in the luminal intestinal microflora depends on the duration of the limitation of motor activity, most pronounced on

the 14th and 30th days of hypokinesia, which manifests primarily a significant decrease not only in the quantitative content, but also in the frequency of detection of dominant fecal bacteria (*E. coli*, bifidobacteria, lactobacilli and enterococci). These changes are accompanied by an increase in the content of such representatives of associative microflora as clostridia and candida.

Revealed significant dysbiotic changes in the microbiocenosis of feces during hypokinetic stress can contribute to the violation of the endoecological intestinal barrier with a subsequent decrease in the colonization resistance of the organism, which is provided by a complex of constitutional and adaptive mechanisms with the leading participation of representatives of normal intestinal microflora.

These processes are largely promoted by the negative effect of hypokinesia on concrete immune, endocrine, and mediator factors that directly and/or indirectly participate in maintaining bacterial homeostasis.

Conclusion

Thus, the revealed dysbiotic disorders in the quantitative and species composition of the intestinal microflora can lead to an increase in the permeability of the intestinal barrier and promote the translocation of intestinal microbiota into the internal environment of the body, infection of parenchymatous organs with the development of pathological processes and conditions in them, which necessitates further study of the influence of hypokinetic stress on the state of the intestinal microbiota to identify the etiopathogenetic component of infectious process.

REFERENCES

1. Abgaryan K., Zalinyan S., Poghosyan G. et al. Shifts in contents of TNF-α, IL-2 and prolactin in blood serum and organs of immunogenesis under conditions of long-term hypokinesia. *NAMJ*, 2010, 4(1):7-8
2. Bailey M.T., Dowd S.E., Galley J.D. et al. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain Behav Immun.*, 2011;25(3):397-407. doi: 10.1016/j.bbi.2010.10.023
3. Bailey M.T. Influence of stressor-induced nervous system activation on the intestinal microbiota and the importance for immunomodulation. *Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease, Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2014;817: 255-276. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4_12
4. Baumgart D.C., Dignass A.U. Intestinal barrier function. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2002;5(6):685-694
5. Canny G.O., McCormick B.A. Bacteria in the intestine, helpful residents or enemies from within? *Infect. Immun.*, 2008, 76(8):3360-3373. doi: 10.1128/IAI.00187-08. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2493210/>
6. Chuian O.M., Temur'iants N.A., Makhonina M.M. et al. Effect of hypokinetic stress and low intensity electromagnetic field of extremely high frequency on changes of cytokine concentration in rat blood. *Fiziol Zh.*, 2005;5:170-78
7. Ding L.A., Li J.S. Gut in diseases: physiological elements and their clinical significance. *World J. Gastroenterol.*, 2003;9(11):2385-2389. doi: 10.3748/wjg.v9.i11.2385
8. Efimov B.A., Kafarskaya L.I., Korshunov L.I. Nowadays methods for the Evaluation of qualitative and quantitative changes in the characteristics of intestinal and vaginal microflora [Published in Russian]. *Zh. Mikrobiol.*, 2004;4:72-78
9. Foster J.A., Rinaman L., Cryan J.F. Stress and the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress*. 2017;19(7):124-136. doi: 10.1016/j.ynstr.2017.03.001. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5736941/>
10. Galley J.D., Nelson M.C., Yu Z. et al. Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota. *BMC Microbiol.*, 2014. doi: 10.1186/1471-2180-14-189. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4105248/>
11. Hakopian V.P. Hypokinesia and cerebral blood circulation. National and Kapodistrian University of Athens, 2002, 197 p.
12. Hering N.A., Fromm M., Schulzke J-D. Determinants of colonic barrier function in inflammatory bowel disease and potential therapeutics: *J. Physiol.*, 2012;590(5):1035-1044. doi: 10.1113/jphysiol.2011.224568. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3381811/>
13. Huang X.Z., Zhu L.B., Li Z.R. et al. Bacterial colonization and intestinal mucosal barrier development. *World J. Clin. Pediatr.*, 2013;2(4):46-53. doi: 10.5409/wjcp.v2.i4.46. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4145654/>
14. Joo Y., Choi K.M., Lee Y.H. et al. Chronic immobilization stress induces anxiety- and depression- like behaviors and decreases transthyretin in the mouse cortex. *Neurosci Lett.*, 2009;461(2):121-12. doi: 10.1016/j.neulet.2009.06.025
15. Kim H.R., Moon S., Lee H.K. et al. Immune dysregulation in chronic stress: a quantitative and functional assessment of regulatory T cells. *Neuroimmunomodulation*, 2012;19(3):187-94. doi: 10.1159/000331586
16. Levy M., Kolodziejczyk A.A., Thaiss C.A. et al. Dysbiosis and the immune system. *Nat. rev. Immunol.*, 2017;17(4):219-232. doi: 10.1038/nri.2017.7
17. Lizko N.N. Microecological aspects of space flight [Published in Russian]. *Vestnik RAMN*. 1996;8:31-34
18. Maranduba C.M., De Castro S., de Souza G.T. et al. Intestinal Microbiota as Modulators of the Immune System and Neuroimmune System: Impact on the Host Health and Homeostasis. *J. Immunol Res.*, 2015; ID 931574. doi: 10.1155/2015/931574. Retrieved from: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2015/931574/>
19. Muradyan D., Vardanyan L., Alekyan N. et al. Immunomorphological shifts in organs of immunogenesis of experimental animals in hypokinesia. *NAMJ*. 2010;4(1):101-102
20. Nayanatara A.K., Tripathi Y., Nagaraja H.S. et al. Effect of Chronic Immobilization Stress on some selected Physiological, Biochemical and Lipid Parameters in Wistar Albino Rats. *RJPBCS*. 2012;3(1):34-42
21. Round J.L., Mazmanian S.K. The gut microbiome shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2009;9(5):313-323. doi: 10.1038/nri2515
22. Sacuma K., Funabashi H., Matsuoka H. et al. Potential use of Lactobacillus cell density in feces as a non-invasive bio-indicator for evaluating environmental stress during mouse breeding. *Biocontrol Sci*. 2013;18(2):101-104
23. Uchakin P.N., Stowe R., Paddon-Jones D. et al. Cytokine secretion and latent herpes virus reactivation with 28 day of horizontal hypokinesia. *Aviat Space Environ Med*. 2007;78(6):608-612
24. WHO Regional Office for Europe Steps towards a more physically-active Europe. Promoting physical activity for health. A framework for action in the Copenhagen, 2006
25. Zilfyan A.V. System of Intracorporal Resident Associations of Microorganisms. Monograph. Lap Lambert Academic Publishing, Germany, 2016, 81 p.

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՏԱՐԲԵՐ ՏԵՎՈՂՈՒԹՅԱՆ ՀԻՊՈԿԻՆԵՏԻԿ ՍԹՐԵՍԻ ԱՉՂԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ԱՂԻՔԱՅԻՆ ՄԻԿՐՈՖՆՈՐԱՅԻ ՎՐԱ

Շելոյան Վ.Ա., Գևորգյան Չ.Հ., Չալինյան Ս.Յու., Աբգարյան Զ.Հ., Մուրադյան Դ.Ս., Հովհաննիսյան Ս.Ս., Մանուկյան Կ.Ղ., Ստեփանյան Ա.Հ., Էլբակյան Ա.Վ., Պողոսյան Գ.Ս. ԵՊԲՀ, բժշկական մանրէաբանության ամբիոն

Բանալի բառեր՝ սթրես, հիպոկինետիկա, աղիքային բիոտոպ, լուսանցքային միկրոֆլորա:

Աղիքային բիոտոպի միկրոֆլորան, իրականացնելով կարևոր ֆիզիոլոգիական գործառնություններ, օրգանիզմի հոմեոստազի կայունությունն ապահովող համակարգի էական նշանակություն ունեցող բաղադրիչ է:

Հիպոկինետիկ սթրեսը, բնութագրվելով հոմեոստազի տարբեր օղակների գործառնությունների վրա պաթոգենետիկ ազդեցության բազմաբաղադրիչությամբ, կարող է հանգեցնել աղիքների կղանքային միկրոֆլորայի կազմի նշանակալի փոփոխությանը՝ հետագայում առաջացնելով ախտաբանա-

կան վիճակներ:

Սույն հետազոտության նպատակն է ուսումնասիրել առնետների աղիքների կղանքային (լուսանցքային) միկրոբիոցենոզի բանակական և որակական կազմի փոփոխությունները տարբեր տևողության հիպոկինետիկայի պայմաններում:

Հետազոտությունները իրականացվել են 75 սպիտակ անցեղ սեռահաս 150-170 գ քաշով արու առնետների վրա, որոնք բաժանվել են 5 խմբի (յուրաքանչյուր խմբում 12 առնետ)՝ ինտակտ (ստուգիչ) և 3, 7, 14 ու 30 օր սակավաշարժության ենթարկված: Փորձարարական սակավա-

շարժության մոդելավորումն իրականացվել է՝ կենդանիներին տեղավորելով պլեքսիդիասային անհատական վանդակ-խցիկներում օրական 22 ժամով՝ սահմանափակելով դրանց շարժումները տարբեր ուղղություններով և չխոչընդոտելով կերի ու ջրի հասանելիությունը: Կենդանիներն օրական 2 ժամով տեղափոխվել են սովորական վանդակներ:

Բակտերիաբանական մեթոդով համապատասխան միջավայրերից անջատվել են մարդու աղիքների նորմալ միկրոֆլորային առավել բնորոշ միկրոօրգանիզմները՝ *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *E. coli*, *Enterococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Candida spp.*: Տարբերակումն իրականացվել է ստանդարտ մեթոդով և API 50 (bioMerieux, France) թեստ համակարգի միջոցով:

Որոշվել է մանրէների հայտնաբերման հաճախականությունը (%) և անջատված մանրէների միջին կոնցենտրացիան՝ արտահայտված Ig CFU/g-ով:

Հաստատվել է, որ հիպոկինետիկ սթրեսի դեպքում կենդանիների բոլոր փորձարարական խմբերում նկարագրվում է կղանքին առավել բնորոշ մանրէների (բիֆիդոբակտերիաներ, լակտոբացիլներ, էստերոկոկեր, աղիքային

ցուպիկ) հայտնաբերման և միջին կոնցենտրացիայի արտահայտված հավաստի ($p < 0,05$) ճնշում ստուգիչ խմբի համեմատ ընդհուպ դրանց լիով անհետացում հիպոկինետիկայի 14 և 30 օրերին: Լուսանցքային միկրոֆլորայի դոմինանտ բակտերիաների պարունակության նվազմանը զուգընթաց հիպոկինետիկայի 14-րդ օրը նկատվում է հազվադեպ մանրէների (կլոստրիդիումներ, կանդիդա) կոնցենտրացիայի հավաստի խտացում, իսկ ուսումնասիրված մյուս մանրէները (ստաֆիլոկոկեր, պրոտեաներ) կոկտիվացման ժամանակ կամ չեն անջատվել, կամ հայտնաբերվել են եզակի զաղութներով:

Այսպիսով, հիպոկինետիկ սթրեսի դեպքում կղանքի նորմալ միկրոբիոցենոզում հայտնաբերված նշանակալի դիսբիոտիկ փոփոխությունները կարող են հանգեցնել ներէկոլոգիական պատնեշի խախտմանը, դրա թափանցելիության մեծացմանը և աղիքային միկրոֆլորայի ներկայացուցիչների տրանսլոկացիային օրգանիզմի ներքին միջավայրում պարենխիմային օրգաններում ախտաբանական պրոցեսների ու ծանր հիպոկինետիկայի զարգացմանը:

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ГИПОКИНЕТИЧЕСКОГО СТРЕССА РАЗЛИЧНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ НА МИКРОФЛОРУ КИШЕЧНИКА КРЫС

Шекоян В.А., Геворкян З.У., Залинян С.Ю., Абгарян К.Г., Мурадян Д.М., Оганесян М.С., Манукян К.Г., Степанян А.А., Элбакян А.В., Погосян Г.М.

ЕГМУ, Кафедра медицинской микробиологии

Ключевые слова: стресс, гипокинезия, кишечный биотоп, просветная микрофлора.

Нормальная микрофлора кишечного биотопа, выполняющая важные физиологические функции, является существенным звеном системы, поддерживающей постоянство гомеостаза.

Гипокинетический стресс, характеризуемый многокомпонентностью патогенетического влияния на функционирование различных звеньев гомеостаза, может способствовать значительному изменению состава фекальной микрофлоры кишечника с последующим развитием патологических состояний.

Целью настоящего исследования является изучение количественного и качественного состава фекального (полостного) микробиоценоза кишечника крыс в условиях гипокинезии различной длительности.

Эксперименты проведены на 75 белых беспородных крысах-самцах весом 150-170 г, разделенных на 5 групп (по 15 крыс в каждой группе): интактные (контрольные) и подвергнутые 3-, 7-, 14- и 30-дневной гипокинезии.

Экспериментальную модель гипокинезии вызывали путем помещения животных в вентилируемые специальные плексигласовые индивидуальные клетки-камеры, ограничивающие их двигательную активность по всем координатам в течение 22 часов, не препятствующие дыхательным движениям и доступности пищи и воды. Только на 2 часа они переносились в обычные клетки.

Бактериологическим методом на соответствующих средах выделяли микроорганизмы, наиболее типичные для микрофлоры человеческого организма: *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *E. coli*, *Enterococcus spp.*, *Clostridium spp.*,

Staphylococcus spp., *Candida spp.*, *Proteus spp.*; идентификацию проводили по стандартной методике и с помощью тест-системы API 50 (bioMerieux, France).

Определялась частота обнаружения (%) и средняя концентрация выделенных микроорганизмов, которая выражалась в Ig КОЕ/г.

Установлено, что в условиях гипокинетического стресса во всех подопытных группах животных наблюдается выраженное достоверное ($p < 0,05$) подавление высеваемости и средней концентрации наиболее типичных для фекалий бактерий (бифидобактерии, лактобациллы, энтерококки, кишечная палочка) по сравнению с контролем, вплоть до полного исчезновения на 14-й и 30-й дни гипокинезии. На фоне такого уменьшения содержания доминантных бактерий полостной микрофлоры на 14-й день гипокинезии наблюдается достоверное повышение концентрации редко встречающихся микробов (кlostридии, кандиды), а остальные изученные бактерии (стафилококки, протей) либо не выделялись, либо обнаруживались в виде единичных колоний при культивировании.

Таким образом, выявленные значительные дисбиотические изменения в нормальном микробиоценозе фекалий в условиях гипокинетического стресса могут привести к нарушению эндозоологического барьера, повышению его проницаемости и способствовать транслокации представителей кишечной микробиоты во внутреннюю среду организма с последующим развитием в паренхиматозных органах патологических процессов и тяжелых заболеваний.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИПОТИРЕОЗА И ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Мкоян Г.Ю. *

Медицинский центр «Измайрян», г. Ереван

Получена: 13.08.2019г., рецензирована: 23.10.2019г., принята: 11.11.2019г..

Ключевые слова: гипотиреоз, гиперплазия эндометрия, полипы эндометрия.

Среди женщин репродуктивного возраста заболевания щитовидной железы (ЩЖ) встречаются чаще, чем в других популяциях; при этом, репродуктивная система и ЩЖ имеют общие механизмы центральной регуляции [30]. Так, эстрогены и тиреоидные гормоны могут изменять секрецию тиреотропного гормона (ТТГ) и пролактина посредством воздействия на различные уровни регуляции образования и секреции тиреотропного рилизинг-гормона (ТРГ) и на специфические гормональные реакции передней доли гипофиза [6, 38, 45]. По этой причине патология ЩЖ оказывает прямое влияние на состояние репродуктивной системы у женщин [15].

Гипотиреоз – одна из частых патологий эндокринной системы, – клинический синдром, вызванный длительным, стойким недостатком тиреоидных гормонов в организме или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне. Патогенетически гипотиреоз классифицируется на: первичный (тиреогенный), вторичный (гипофизарный), третичный (гипоталамический) и тканевой (транспортный, периферический). По степени тяжести первичный гипотиреоз подразделяют на: латентный или субклинический, который характеризуется повышенным уровнем ТТГ при нормальном уровне тироксина (T_4); манифестный (гиперсекреция ТТГ, сниженный уровень T_4 , клинические проявления); компенсированный; декомпенсированный; тяжелого течения (осложненный) [2, 7].

Заболеваемость субклиническим гипотиреозом варьирует в разных популяциях и колеблется от 3 до 15%, причем более высокая заболеваемость связана

с увеличением возраста, женского пола и неоптимальным состоянием йода [39].

Субклинический гипотиреоз представляет собой состояние, связанное с повышенной сывороточной концентрацией ТТГ, но с нормальным содержанием свободного тироксина в сыворотке ($свT_4$). Его частота среди женщин может достигать 10%. Аутоиммунные процессы служат наиболее распространенной причиной субклинического гипотиреоза. У 2,5% пациентов с субклиническим гипотиреозом заболевание прогрессирует до клинически выраженного гипотиреоза каждый год; скорость прогрессирования выше у пациентов с аутоантителами к ЩЖ и более высоким уровнем гормонов, стимулирующих ЩЖ. Тем не менее, функция ЩЖ нормализуется спонтанно в 40% случаев [40].

В основе лабораторной диагностики гипотиреоза лежит определение в крови уровня ТТГ и $свT_4$. Основное значение при этом отводится уровню ТТГ. Определение $свT_4$ является дополнительным, а определение трийодтиронина (T_3) нецелесообразно. Обнаружение изолированного повышения уровня ТТГ при нормальном уровне $свT_4$ свидетельствует о субклиническом гипотиреозе, а одновременное повышение уровня ТТГ и снижение $свT_4$ – о явном или манифестном гипотиреозе [10].

В большинстве случаев оценка тестов функционального состояния ЩЖ не вызывает трудностей. Зачастую по результатам гормонального исследования можно сделать вывод о наличии субклинического или манифестного гипотиреоза [9].

Однако, в то же время, уровни ТТГ 0,4-4 мЕ/л объединяют, по сути дела, два диапазона: зону благополучия (0,4-2,5 мЕ/л) и зону латентной патологии (2,5-4 мЕ/л). Предложение снизить верхнюю границу референсного интервала (РИ) вызвало много споров и в итоге не было принято. Единодушия по этому вопросу достичь не удастся. Специалисты настороженно относятся к интервалу 2,5-4 мЕ/л. Ставится вопрос о целесообразности использования популяционных РИ

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Г.Ю. Мкоян

Медицинский центр «Измайрян»

Адрес: ул. Агароняна 6, 0069, Ереван

Эл. почта: gayane_mkoyan@mail.ru

Тел.: (+374) 77 55 33 77

в отношении ТТГ [19].

Как следствие отмеченной позиции рассматривается и ряд нерешенных вопросов в лечении гипотиреоза. Каким является оптимальный уровень ТТГ на фоне заместительной терапии? Каковы отдаленные результаты поддержания разных целевых уровней ТТГ? Есть ли необходимость использования дополнительных периферических маркеров в оценке адекватности проводимой заместительной терапии? [7].

Принципы терапии гипотиреоза базируются на ежедневном приеме синтетических препаратов левотироксина (L-тироксина). Адекватной дозе L-тироксина соответствует поддержание уровня ТТГ в рамках 0,4-4,0 мЕ/л. Рекомендации Европейской тиреоидной ассоциации рекомендуют сужение целевого диапазона в пределах 0,4-2,5 мЕ/л, хотя уровень доказательности этой рекомендации пока еще недостаточно высок [21, 22]. Контроль уровня ТТГ рекомендуется через 6-8 недель после назначения терапии или изменения дозы препарата. После достижения эутиреоза рекомендован периодический контроль уровня ТТГ, как правило, 1 раз в 12 месяцев [29].

При широкой распространенности дисфункций ЩЖ, которая у женщин в 5-10 раз выше, чем у мужчин, установлена ее причинная роль в широком спектре патологических состояний организма, в том числе и канцерогенных процессах [32].

С отмеченных позиций весьма актуальным представляется рассмотрение влияния гипотиреоза на такую патологию, как гиперплазия эндометрия (ГЭ), характеризующаяся увеличением соотношения эндометриальной ткани и стромы. Причем клиническое значение ГЭ заключается в ее оценке как предракового состояния и в сопутствующем риске прогрессирования до рака эндометрия [42].

Исходя из отмеченных позиций цель нашей работы заключалась в анализе и обобщении данных литературы о взаимосвязи гипотиреоза и гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста.

Одним из первых сообщений о связи патологии эндометрия и дисфункции ЩЖ служит работа Sharma D. N. et al., в которой сообщается, что среди 113 наблюдений, где присутствовал рак эндометрия, сопутствующие заболевания (сахарный диабет, гипертония, астма и т. д.) были выявлены у 24 пациенток. Причем гипотиреоз был диагностирован у 5 женщин. На основании данного факта авторы предположили, что гипотиреоз является фактором риска развития патологии эндоме-

трия. Исследователи признали, что о данной особенности никогда не сообщалось в литературе, и последняя нуждается в дальнейшем клиническом подтверждении [44].

В более поздних работах отмечено, что патология эндометрия была ассоциирована с предшествовавшей дисфункцией ЩЖ (ОР = 1,52, 95% ДИ 1,17-1,98). Однако, к сожалению, не приведена структура заболеваний ЩЖ и не сообщается о влиянии степени тиреоидных нарушений на степень риска развития патологии эндометрия [28].

Далее, в 2014 году среди 335 пациенток с раком эндометрия у 220 (65,7%) имели место сопутствующие заболевания. Дисфункция ЩЖ была второй по частоте сопутствующей патологией после метаболического синдрома и наблюдалась у 8,2% женщин, а частота гипотиреоза составила 4,2% [46].

Сообщается, что при патологии эндометрия установлено значительное повышение уровней ТТГ в сыворотке по сравнению с таковыми у здоровых женщин ($2,63 \pm 1,09$ против $2,31 \pm 0,97$ мМЕ/л, $p=0,012$) [33].

В исследованиях других авторов найдены еще более выраженные изменения ТТГ при рассматриваемой патологии - $3,9 \pm 0,36$ против $2,4 \pm 0,65$ нг/мл ($p < 0,0001$) [51].

Точку зрения о влиянии дисфункции ЩЖ, в частности гипотиреоза, на состояние эндометрия разделяют и другие исследователи, отмечая при этом, что уровень ТТГ в сыворотке при малигнизации патологии эндометрия до лечения является независимым прогностическим маркером исхода заболевания [43].

В то же время, в большом когортном исследовании с участием 1314 пациенток с патологией эндометрия был получен противоречивый результат: гипотиреоз или гипертиреоз в анамнезе не были достоверно связаны с риском возникновения патологии эндометрия. Однако методологический подход в данной работе не предполагал определения уровней ТТГ на момент обследования, а основывался на анамнестических данных [34].

Таким образом, у пациенток с патологией эндометрия часто выявляется гипотиреоз, что позволяет предположить, что функция ЩЖ и стероидные гормоны могут быть взаимосвязаны. Но данное обстоятельство нуждается в более подробном изучении [49].

Вызывают несомненный интерес и механизмы воздействия патологии ЩЖ на эндометрий. Некоторые эксперты считают, что ТТГ может действовать непосредственно на эндометрий. Подтверждением

данного мнения служат результаты экспериментов на животных, в результате которых выявлено большое количество рецепторов гормонов ЩЖ и тиреотропина в женских репродуктивных органах [41].

Некоторые исследователи предположили опосредованное воздействие ТТГ на эндометрий через взаимодействие с другими признанными факторами риска развития патологии эндометрия [48]. Факторы риска развития патологии эндометрия включают ожирение, сахарный диабет, заместительную гормонотерапию в постменопаузе, дисфункцию яичников, бесплодие. Воздействие перечисленных факторов укладывается в гипотезу, согласно которой длительное воздействие эстрогена приводит к возрастанию митотической активности клеток эндометрия и повышению количества ошибок репликации ДНК. Кроме того, из-за отсутствия дифференцировки, опосредованной прогестероном, эндометрий подвергается трансформации, заключающейся в развитии гиперплазии и озлокачествления [27, 36].

Основываясь на экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что развитие патологии эндометрия при гипотиреозе является не таким уж редким состоянием, а повышенный уровень ТТГ в сыворотке крови может служить неблагоприятным прогностическим признаком для больных с патологией эндометрия. Выдвинуто предположение, что гипотиреоз может влиять на эндометрий опосредованно или путем прямого воздействия на рецепторы к гормонам ЩЖ в органах-мишенях, связанных с ЩЖ, и влиять на заболевание неизвестными механизмами [11, 48].

Дисбаланс тиреоидных гормонов может менять концентрацию активных стероидов внутри клеток-мишеней гипоталамуса и гипофиза, нарушая механизм положительных и отрицательных обратных связей. Нарушения физиологической секреции тиреоидных гормонов, являющихся модулятором действия эстрогенов на клеточном уровне, могут способствовать прогрессированию нарушений гисто- и органогенеза гормонозависимых структур и формированию гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) [17, 31]. В свою очередь, изменения уровня половых, стероидных и гонадотропных гормонов могут быть одним из факторов прогрессирования патологии ЩЖ [24].

Некоторые исследователи считают, что ТТГ может действовать непосредственно на эндометрий. Эксперименты на животных выявили экспрессию рецепторов ТРГ и ТТГ, и тироксина в матке обезьяны и позволили установить, что повышение их уровней обусловлено

половыми гормонами [41]. Рецепторы ТТГ и йодтиронин дейодиназа были обнаружены в эндометрии у здоровых женщин, причем рецепторы ТТГ связываются с ТТГ независимо от оси гипоталамус-гипофиз-ЩЖ. Таким образом, ТТГ, по-видимому, действует непосредственно на эндометрий, но конкретный механизм еще предстоит определить [25].

Высказано мнение, что механизм воздействия гипотиреоза на эндометрий заключается в опосредованном развитии ановуляции при данной патологии, что и служит источником гиперэстрогении [20]. Нарушения синтеза тиреоидных гормонов связаны с нарушениями фолликулогенеза. Патофизиология данной особенности остается в значительной степени неизвестной, поскольку данные носят ограниченный характер и включают в себя исследования с использованием небольших размеров выборки, и часто ограничены экспериментальными исследованиями на животных [47].

С отмеченных позиций пристального внимания заслуживает сообщение о том, что среди больных с нарушениями менструального цикла 44% женщин имели заболевания ЩЖ. Структура патологии ЩЖ была представлена субклиническим гипотиреозом в 20% наблюдений, гипотиреозом с клиническими проявлениями в 14% случаев, а выраженный гипертиреоз диагностирован у 8% женщин. Аутоиммунные антитела ЩЖ выявлены у 30% женщин с нарушениями менструального цикла. При этом, в наблюдениях, где был диагностирован гипотиреоз, в основном отмечен пролиферативный эндометрий (42,85%), тогда как при гипертиреозе присутствовал атрофический эндометрий (60%) [26].

Дисфункция ЩЖ приводит к возрастанию содержания децидуальных клеток и коллагеновых волокон в эндометрии, без достоверного влияния на эстральный цикл. Гипотиреоз сопровождается повышением фолликулогенеза и лейкоцитарной инфильтрацией яичников и эндометрия стромы. Эндометрий более восприимчив к дисфункции ЩЖ, чем яичники [37].

Известно, что ЩЖ секретирует трийодтиронин (T_3), тироксин (T_4), кальцитонин. T_3 , T_4 - йодсодержащие гормоны. Гормональное действие оказывает свободная фракция T_3 ; 10-15% T_3 поступает в кровь из ЩЖ, а 85-90% образуется в тканях-мишенях (печень, почки, мышцы) путем дейодирования [1]. Известно, что T_3 участвует в метаболизме, пролиферации и дифференцировке клеток посредством воздействия на ядерные рецепторы к тиреоидным гормонам [13].

Несмотря на столь выраженное влияние патоло-

гии ЩЖ на состояние эндометрия частота ГПЭ среди женщин, в том числе и с гипотиреозом, трудно поддается изучению, так как у многих женщин клинические проявления болезни отсутствуют и за медицинской помощью они не обращаются. Сведения о характере течения ГПЭ у женщин репродуктивного возраста с патологией ЩЖ, в частности с гипотиреозом, малочисленны, а результаты противоречивы [3, 24].

Сообщается, что у женщин репродуктивного возраста, страдающих гипотиреозом, в 55% случаях выявляется железистая ГЭ; железисто-кистозная ГЭ встречается в 2,3 раза чаще, чем у женщин, не имеющих патологии ЩЖ [14].

С простой формой ГЭ без атипии у 39,0% пациенток была отмечена патология ЩЖ, с комплексной гиперплазией без атипии - у 58,3% женщин и при атипической ГЭ - у 58,3% пациенток. У 17,8% пациенток выявлены сочетанные формы пролиферативных состояний эндометрия на фоне заболеваний щитовидной и молочных желез. Частота развития пролиферативных процессов эндометрия и степень их тяжести более выражены в группе пациенток с патологией ЩЖ. Патология ЩЖ и молочной железы не выявлялась только у 6,9% женщин с различными формами ГЭ. Это свидетельствует о существовании взаимосвязи в регуляции функций ЩЖ и репродуктивной системы [4].

Основным вариантом ГПЭ у женщин с гипотиреозом является железисто-кистозная гиперплазия (79,3%) по сравнению с железистыми и железисто-фиброзными полипами эндометрия (20,7%). При сочетании ГПЭ и гипотиреоза имеет место отягощенный гинекологический анамнез: ювенильные (13,5%) и дисфункциональные маточные кровотечения (73,9%), а также сочетания с лейомиомой матки (63,3%), хроническими воспалительными процессами малого таза (55,0%) и гиперплазией железистой ткани грудных желез (72,0%) [16].

ГЭ является основной причиной развития обильных маточных кровотечений у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста [23, 50]. Эндометриальный полип также является одной из распространенных причин маточных кровотечений в репродуктивной и постменопаузальной возрастных группах [35]. С отмеченных позиций важную роль играет тот факт, что уровень тиреоидных гормонов - существенный фактор, влияющий на свертывающую систему крови. Дисфункция ЩЖ влияет на баланс между коагуляцией и фибринолизом, увеличивая риск кровотечений при гипотиреозе. Нарушения коагуляции

и фибринолиза при дисфункциях ЩЖ являются следствием прямого воздействия тиреоидных гормонов на синтез различных гемостатических ферментов. Кроме того, ЩЖ, посредством аутоиммунных процессов, может влиять на вторичный гемостаз [13].

У 40,7±7,0% женщин с множественными гиперпластическими процессами органов репродуктивной системы выявляется патология ЩЖ: диффузный нетоксический зоб (11,1±4,3%), диффузно-узловой нетоксический зоб (11,1±4,3%), узловой зоб (13,0±4,6%) и аутоиммунный тиреоидит (13,0±4,6%) [5].

Для женщин с ГПЭ в сочетании с гипотиреозом характерно наличие ановуляции, обусловленное выраженными изменениями центральной регуляции выделения ФСГ и ЛГ при преобладании уровня ЛГ над ФСГ, что приводит к хронической гиперэстрогемии и проявляется в виде железисто-кистозной ГЭ в 53% случаев, чаще выявляемой у женщин с явным («манифестным») гипотиреозом. При этом, частота рецидивов ГПЭ зависит от продолжительности тиреоидной дисфункции [14].

В то же время имеются сообщения о том, что у большинства женщин (94,4±3,1%) с множественными гиперпластическими процессами органов репродуктивной системы функция ЩЖ не нарушена. Содержание свободного тироксина в их крови не отличается от его уровня в крови здоровых женщин, что не дает основания связывать развитие пролиферативных заболеваний органов малого таза и молочных желез с нарушением функции ЩЖ [5].

Отмеченные точки зрения позволяют заключить, что вопрос о взаимосвязи патологии ЩЖ и состояния эндометрия остается нерешенным. Но, к сожалению, следует признать, что при лечении доброкачественных гиперпластических заболеваний матки обменные и эндокринные нарушения традиционно учитываются, но не анализируются, равно как и не проводится их коррекция в целях лечения и профилактики рецидивов и прогрессирования гиперпластических заболеваний. Однако своевременная коррекция эндокринно-обменных нарушений является ключевым компонентом комплексного лечения и вторичной профилактики доброкачественных гиперпластических заболеваний матки [8].

В рассматриваемом плане необходимо помнить, что дисфункция ЩЖ является важным причинным и этиологическим аспектом менструальных нарушений. Оценка функции ЩЖ должна проводиться у всех пациенток с расстройствами менструального цикла, чтобы

избежать ненужных оперативных вмешательств, таких как кюретаж и гистерэктомия [26].

Женщинам с гиперпластическими процессами органов репродуктивной системы необходимо проводить гормональное и эхографическое обследования не только с целью выявления и коррекции овариальной недостаточности, но и для определения характера функционирования ЩЖ с последующей консультацией эндокринолога при выявлении патологии [5].

Лечение ГПЭ у женщин репродуктивного периода при гипотиреозе должно быть комплексным и включать гормонотерапию с использованием эстроген-гестагенов или прогестагенов, и заместительную гормонотерапию препаратами тиреоидных гормонов, препаратами йода с учетом характера нарушений функции ЩЖ. Терапия включает коррекцию имеющихся метаболических нарушений, противовоспалительную терапию [14].

Так, при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) на фоне субклинического гипотиреоза рекомендуется повторное гормональное исследование через 3–6 месяцев с целью подтверждения стойкого характера нарушения функции ЩЖ. Заместительная терапия левотироксином, показанная при стойком субклиническом гипотиреозе и манифестном гипотиреозе, включает лечение левотироксином в средней дозе 1,6–1,8 мкг/

кг массы тела [12]. Следует отметить, что вопросы лечения СПКЯ остаются весьма актуальной проблемой. Основные цели терапии – нормализация стероидогенеза в яичниках, что приводит к устранению ановуляции, снижению гиперандрогенемии и предупреждению развития поздних осложнений СПКЯ, в том числе рака эндометрия [18].

Учет отмеченных факторов, прогностических и лечебно-профилактических мероприятий позволяют повысить эффективность лечения ГПЭ у женщин с гипотиреозом, снизить число рецидивов и дают возможность восстановления репродуктивной функции [16].

Таким образом, изучение современной литературы, посвященной влиянию патологии ЩЖ, в частности гипотиреоза, на состояние эндометрия, позволило нам сформулировать следующие рекомендации:

- ◆ концентрация ТТГ при онкологической патологии эндометрия может быть использована в качестве прогностического маркера течения заболевания;
- ◆ обследование женщин с патологией эндометрия целесообразно проводить с обязательным определением состояния ЩЖ, дисфункция которой должна быть учтена при выработке тактики лечения данного контингента женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вербовой А.Ф. Гипотиреоз: клиническая картина и лечение. // Врач, 2015, N 10, С. 21-24
2. Вербовой А.Ф. Синдром гипотиреоза. // Фарматека, 2015, N 10, с. 8-11
3. Горин В.С., Резниченко Е.В., Портнова А.В., Кугушев А.В. Патогенез гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного периода с патологией щитовидной железы. // Сибирский медицинский журнал, 2008, N 4, с. 16-23
4. Коваленко Е.П. Взаимосвязь гиперплазии эндометрия и эндокринных нарушений у женщин раннего и позднего репродуктивного возраста. // Таврический медико-биологический вестник. Научно-практический журнал, 2014, т. 17, N 3 (67), с. 1-12
5. Кузнецова И.А. Функциональное состояние щитовидной железы у женщин с множественными гиперпластическими процессами органов репродуктивной системы: автореф. дис. ... канд. мед. наук., Санкт-Петербург, 2009, 24 с.
6. Кузнецова И.В., Тамилова М.В. Патогенез гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном периоде. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2006, т. 5, N 4, с. 58-63
7. Мадиярова М.Ш., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Лечение первичного гипотиреоза: нерешенные вопросы. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология, 2015, т. 11, N 1, с. 22-34
8. Масыкина А.В., Кудрина Е.А. Диагностика и лечение доброкачественных гиперпластических заболеваний матки у женщин с эндокринно-обменными нарушениями. // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, 2015, N 3, с. 20-24
9. Мельниченко Г.А., Рыбакова А.А. Как оценивать функциональное состояние щитовидной железы и что делать в ситуации, когда тесты оказываются неадекватными. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология, 2018, N 2, с. 86-91
10. Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Гипотиреоз: современные принципы диагностики и лечения. // Медицинский совет, 2016, N 3, с. 79-81
11. Озолия Л.А., Патрушев Л.И., Болдина Е.Б. Современные представления о патогенезе гиперпластических процессов эндометрия и возможности их лечения. // Лечение и профилактика, 2013, N 2, с. 106-112
12. Парамонова О.В., Коренская Е.Г., Трофименко А.С., Зборовская И.А. Современные взгляды на методы диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников. // Медицинский альманах, 2012, N 5 (24), с. 66-69
13. Платонова Н.М., Свиридонова М.А. Трошина Е.А. Нарушения функции щитовидной железы и система гемостаза. // Терапевтический архив, 2014, N 10, с. 92-96
14. Резниченко Е.В. Оптимизация ведения женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия и гипотиреозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук, Иваново, 2009, 26 с.
15. Сметник А.А., Сазонова А.И. Влияние щитовидной железы и ее патологии на репродуктивную функцию женщин. // Акушерство и гинекология, 2019, N 3, с. 46-52
16. Степанова Е.В. Тактика ведения женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия на фоне гипотиреоза. // Здоровье женщины, 2013, N 5, с. 107-108
17. Стрижаков А.Н. Избранные лекции по акушерству и гинекологии / Под ред. А.Н. Стрижакова, А.И.Давыдова, Л.Д. Белоцерковцевой, Ростов-на-Дону, 2000, 512 с.
18. Сухонослова Е.Л. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение

синдрома поликистозных яичников. // Дальневосточный медицинский журнал, 2015, N 4, с. 128-133

19. Теряева Н.Б., Мошкин А.В. Граница референсного диапазона ТТГ: многолетняя дискуссия и возможности современной постанализики. // Клиническая лабораторная диагностика, 2016, N 11, с. 748-754

20. Ткаченко Л.В., Гущина М.Ю. Роль гормонального статуса при выборе объема оперативного лечения гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузе. // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН, 2009, N 3, с. 52-56

21. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации по лечению гипотиреоза. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология, 2014, N 4, с. 9-19

22. Фадеев В.В. Принципы заместительной терапии гипотиреоза. // Consilium medicum, 2014, N 4, с. 48-50

23. Юлдашева Д.Ю. Роль матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов при развитии гиперплазии эндометрия. // Фундаментальные исследования, 2015, N 1, с. 845-847

24. Юнусов А.А. Гормональный статус женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия и гипотиреозом. // Репродуктивная медицина. Женское здоровье, 2015, 1 (22), с. 15-17

25. Aghajanova L., Stavreus-Evers A., Lindeberg M. et al. Thyroid-stimulating hormone receptor and thyroid hormone receptors are involved in human endometrial physiology. // Fertil. Steril., 2011, V. 95, N 1, P. 230-237, e. 1-2

26. Ajmani N.S., Sarbhai V., Yadav N. et al. Role of Thyroid Dysfunction in Patients with Menstrual Disorders in Tertiary Care Center of Walled City of Delhi. // J. Obstet. Gynaecol., India, 2016, V. 66, N 2, P. 115-119

27. Akhmedkhanov A., Zeleniuch-Jacquotte A., Toniolo P. Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer: review of the evidence and research perspectives. // Ann. N. Y. Acad. Sci., 2001, 943:296-315

28. Brinton L.A., Sakoda L.C., Frederiksen K. et al. Relationships of uterine and ovarian tumors to pre-existing chronic conditions. // Gynecol. Oncol., 2007, V. 107, N 3, P. 487-494

29. Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. // Endocr. Pract., 2012, V. 18, N 6, P. 988-1028

30. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. // Thyroid, 2016, V. 26, N 1, P. 1-133

31. Inuwa I.M., Williams M.A. A morphometric study on the endometrium of rat uterus in hypothyroid and thyroxine treated hypothyroid rats. // Ups. J. Med. Sci., 2006, V. 111, N 2, P. 215-225

32. Journy N.M.Y., Bernier M.O., Doody M.M. et al. Hyperthyroidism, Hypothyroidism, and Cause-Specific Mortality in a Large Cohort of Women. // Thyroid., 2017, V. 27, N 8, P. 1001-1010

33. Kanat-Pektas M., Yenicesu O., Gungor T., Bilge U. Predictive power of sexual hormones and tumor markers in endometrial cancer. // Arch. Gynecol. Obstet., 2010, V. 281, N 4, P. 709-715

34. Kang J.H., Kueck A.S., Stevens R. et al. A large cohort study of hypothyroidism and hyperthyroidism in relation to gynecologic cancers. // Obstet. Gynecol. Int., 2013, 743721

35. Kanthi J.M., Remadevi C., Sumathy S. et al. Clinical Study of Endometrial Polyp and Role of Diagnostic Hysteroscopy and Blind Avulsion of Polyp. // J. Clin. Diagn. Res., 2016, V. 10, N 6, QC01-4

36. Lacey J.V.Jr., Ioffe O.B., Ronnett B.M. et al. Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan. // Br. J. Cancer, 2008, V. 98, N 1, P. 45-53

37. Lutsyk A., Sogomonian E. Structural, functional, and lectin histochemical characteristics of rat ovaries and endometrium in experimental hyper- and hypothyroidism. // Folia. Histochem. Cytobiol., 2012, V. 50, N 3, P. 331-339

38. Morreale de Escobar G., Obregon M.J., Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. // Eur. J. Endocrinol., 2004, V. 151, Suppl. 3, U. 25-37

39. Peeters R.P. Subclinical Hypothyroidism. // N. Engl. J. Med., 2017, V. 376, N 26, P. 2556-2565

40. Redford C., Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? // Post. Reprod. Health, 2017, V. 23, N 2, P. 55-62

41. Rodríguez-Castelán J., Anaya-Hernández A., Méndez-Tepepa M. et al. Distribution of thyroid hormone and thyrotropin receptors in reproductive tissues of adult female rabbits. // Endocr. Res., 2017, V. 42, N 1, P. 59-70

42. Sanderson P.A., Critchley H.O., Williams A.R. et al. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. // Hum. Reprod. Update, 2017, V. 23, N 2, P. 232-254

43. Seebacher V., Hofstetter G., Polterauer S. et al. Does thyroid-stimulating hormone influence the prognosis of patients with endometrial cancer? A multicentre trial. // Br. J. Cancer, 2013, V. 109, N 1, P. 215-218

44. Sharma D.N., Chander S., Gairola M. et al. Medical disorders associated with endometrial carcinoma. // J. Assoc. Physicians, India, 2001, N 49, P. 630-633

45. Simionescu C., Florescu M., Niculescu M. et al. Histopathologic aspects of the limited endometrial hyperplasias - a study concerning 149 cases. // Rom. J. Morphol. Embryol., 2005, V. 46, N 1, P. 51-55

46. Tangjitgamol S., Khunnarong J., Srijaipracharoen S. Medical morbidities in endometrial cancer patients. // Int. J. Gynecol. Cancer, 2014, V. 24, N 9, P. 1623-1627

47. Vissenberg R., Manders V.D., Mastenbroek S. et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. // Hum. Reprod. Update, 2015, V. 21, N 3, P. 378-387

48. Wang Y., Nisenblat V., Tao L. et al. Combined estrogen-progestin pill is a safe and effective option for endometrial hyperplasia without atypia: a three-year single center experience. // J. Gynecol. Oncol., 2019, V. 30, N 3, e49

49. Wang Y., Zhou R., Wang J. Relationship between Hypothyroidism and Endometrial Cancer. // Aging. Dis., 2019, V. 10, N 1, P. 190-196

50. Wouk N., Helton M. Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women. // Am. Fam. Physician, 2019, V. 99, N 7, P. 435-443

51. Yurkovetsky Z., Ta'asan S., Skates S. et al. Development of multimarker panel for early detection of endometrial cancer. High diagnostic power of prolactin. // Gynecol. Oncol., 2007, V. 107, N 1, P. 58-65

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՀԻՊՈԹԻՐԵՈԶԻ ԵՎ ԷՆԴՈՍԵՏՐԻՈԻԿԱԿԱՆ ՀԻՊԵՐՊԼԱՍՏԻԿ ԴՐՈՑԵՍՆԵՐԻ ՓԱԽԿԱՊԱԿՑՎԱԾՈՒԹՅՈՒՆԸ ՎԵՐԱՐՏԱԴՐՈՂԱԿԱՆ ՏԱՐԻՔԻ ԿԱՆԱՆՑ ՇՐՋԱՆՈՒՄ

Մկրյան Գ.Յու.

«Իվիրյան» բժշկական կենտրոն, ք. Երևան

Բանալի բառեր՝ հիպոթիրեոզ, Էնդոմետրիումի հիպերպլազիա, Էնդոմետրիումի պոլիպներ:

Ժամանակակից մասնագիտական գրականության մեջ ներկայացված են տվյալներ Էնդոմետրիումի վրա վահանաձև գեղձի դիսֆունկցիայի (մասնավորապես հիպոթիրեոզի) ազդեցության մասին: Կա կարծիք, որ հիպոթիրեոզը

Էնդոմետրիումի ախտաբանության զարգացման ռիսկի գործոն է: Սակայն այս խնդրին առնչվող տեղեկատվությունը շատ չէ և սահմանափակ բնույթ ունի:

Ըստ վերը նշվածի՝ մեր աշխատանքի նպատակը վերարտադրողական տարիքի կանանց շրջանում հիպոթիրեոզի և Էնդոմետրիումի հիպերպլաստիկ պրոցեսների փոխկա-

պակցվածության մասին մասնագիտական գրականության տվյալների վերլուծումն է և ամփոփումը:

Էնդոմետրիումի վրա ՎԳ ախտաբանության, հատկապես հիպոթիրեոզի ազդեցությանը վերաբերող ժամանակակից գրականության ուսումնասիրությունը մեզ հնարավորություն է տալիս ձևակերպելու հետևյալ ցուցումները.

ԹՏՅ քանակը Էնդոմետրիումի օնկոլոգիական ախտա-

բանության դեպքում կարող է օգտագործվել որպես հիվանդության ընթացքի կանխատեսումային ցուցում:

Էնդոմետրիումի ախտաբանությամբ հիվանդ կանանց հետազոտումը նպատակահարմար է կատարել ՎԳ վիճակի պարտադիր որոշմամբ, որի դիսֆունկցիան պետք է հաշվի առնել կանանց այս խմբի բուժման մարտավարության ընտրության ժամանակ:

SUMMARY

RELATIONSHIP OF HYPOTHYROIDISM AND HYPERPLASTIC PROCESS OF ENDOMETRIUM IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Mkoyan G.Yu.

"Izmirlian" Medical Center, Yerevan

Keywords: *hypothyroidism, endometrial hyperplasia, endometrial polyps.*

In the contemporary literature, there are some data on the influence of thyroid dysfunction (in particular hypothyroidism) on the condition of endometrium. A view was expressed that hypothyroidism is a risk factor for the development of endometrial pathology. However, reports on this problem are few in number and fragmented.

Proceeding from the noted standpoint, the objective of our study was to analyze and generalize literature data on the relationship of hypothyroidism and hyperplastic process of endometrium in women of reproductive age.

The study of the contemporary literature on the influence of the pathology of thyroid (in particular hypothyroidism) on the condition of the endometrium allowed us to formulate the following recommendations:

- ◆ concentration of TSH with oncological pathology of endometrium can be used as a prognostic marker of the disease progression,
- ◆ examination of the women with endometrium pathology should be carried out with obligatory assessment of the thyroid condition, the dysfunction of which should be taken into account when developing treatment tactics for the given group of women.

УДК: 616.311.2:616.36-002

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА И ПАРОДОНТА У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Азатян В.Ю.^{1*}, Есаян Л.К.¹, Хачатрян Г.А.², Худавердян М.Д.³

¹ЕГМУ, Кафедра терапевтической стоматологии

²ЕГМУ, Центр непрерывного и специализированного образования

³ЕГМУ, Стоматологический образовательный центр превосходства

Статья получена 15.03.2019г., рецензирована 17.04.2019г., принята 20.05.2019г.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, пародонт, гингивит, кандидоз, волосатая лейкоплакия, саркома Капоши.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ, HIV-human immunodeficiency virus) вызывает медленно прогрессирующее заболевание- HIV-инфекцию, в терминальной стадии которой развивается синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Заболевание проявляется снижением общей резистентности больных к условнопатогенным микроорганизмам и повышенной склонностью к онкологическим заболеваниям.

ВИЧ относится к семейству ретровирусов, обладает лимфотропностью и цитопатическим действием, поражает клетки-хелперы Т4 субпопуляции лимфоцитов и вызывает их гибель. В результате нарушается система клеточного иммунитета и организм, пораженный вирусом, теряет резистентность к условнопатогенной флоре, становится восприимчивым к ряду оппортунистических инфекций и опухолей [2, 3, 5, 6, 16].

По оценочным данным, число людей в мире, живущих с ВИЧ/СПИДом, составляет более 46 миллионов человек. Глобальная эпидемия этого заболевания уже унесла более 30 миллионов жизней. Ежегодно в мире заражается 5 млн человек, умирает более 3 млн взрослых и детей. Молодежь особо уязвима к ВИЧ-инфекции: 65% вновь выявленных случаев инфицирования ВИЧ в развивающихся странах приходится на молодых людей в возрасте от 15 до 24 лет. Поэтому данную инфекцию называли «чумой XX века». Уже сегодня ее можно отнести к «глобальным катастрофам», ибо она грандиозна по своим масштабам и представляет угрозу не только для отдельных регионов, но и для

населения планеты в целом. Полагают, что если в ближайшее время дальнейшее распространение ВИЧ-инфекции не удастся остановить, то это может привести к снижению продолжительности жизни на 10-20 лет [6, 7, 8, 9, 13].

В настоящее время установлено, что поражения в полости рта являются самыми ранними индикаторными признаками ВИЧ-инфекции и могут быть первыми доступными симптомами заболевания [4, 9, 10, 19]. Проявления ВИЧ-инфекции в полости рта отличаются широким разнообразием [13, 14, 21]. Считают, что полиморфизм стоматологических проявлений ВИЧ-инфекции может быть обусловлен как прямым действием вируса на организм, так и вторичными изменениями, связанными с развитием иммунодефицита [3, 6]. Вместе с тем установлено, что некоторые поражения слизистой оболочки рта (СОР) и пародонта четко связаны с начальными стадиями ВИЧ-инфекции и являются ранними клиническими маркерами инфекции, а некоторые заболевания можно рассматривать в качестве предикторов перехода ВИЧ в СПИД [14]. Появление первых признаков иммунодефицита именно в полости рта вполне понятно: сопутствующее снижение иммунитета способствует пролиферации условно патогенных микроорганизмов, что вызывает характерные поражения этой локализации [11, 15].

В настоящее время в Армении, как и во всем мире, среди стоматологических заболеваний взрослого населения одними из доминирующих являются воспалительные заболевания пародонта (ВЗП) и заболевания СОР. В литературе описано множество причин возникновения ВЗП и заболеваний СОР, однако, решающая роль отводится нарушению баланса между агрессивной бактериальной инвазией, локальной реакцией тканей полости рта и системной реактивностью организма, включающей неспецифические и иммунологические факторы защиты [1, 10, 12, 20]. Эта сложная саморегулирующаяся система защиты находится в норме в динамическом равновесии, нарушение кото-

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

В.Ю. Азатян

ЕГМУ, Кафедра терапевтической стоматологии

Адрес: ул. Корюна 2, 0025, Ереван, Армения

Эл. почта: vahe.azatyan@gmail.com

Тел.: (+374) 91 32 67 73

рой приводит к патологии пародонта и СОР, в частности при ВИЧ-инфицировании [7, 17, 18].

Наиболее часто при ВИЧ-инфекции встречаются такие типичные поражения СОР, как кандидоз ротоглотки, герпетический стоматит, волосатая лейкоплакия языка [9, 10].

Целью исследования явилось изучение особенностей поражения СОР и пародонта у больных с ВИЧ-инфекцией.

Материал и методы исследования

Для изучения состояния СОР и пародонта было обследовано 90 больных (81 мужчина и 9 женщин) с ВИЧ-инфекцией, возраст которых составил от 24 до 62 лет. Больные находились на стационарном лечении в клиническом центре «Арменикум» города Еревана в 2016-2018 годах. Клиническое стоматологическое обследование включало опрос больного, внешний осмотр, обследование полости рта. Уровень гигиены полости рта оценивался по индексу гигиены Грина-Вермиллиона (ОHI-S- oral hygiene index simplified), используя индикаторы зубного налета (2% раствор метиленового синего, 5% раствор эритрозина розового). Состояние тканей пародонта оценивали при помощи стандартных клинических методов: осмотр полости рта, зондирование и определение глубины зубодесневых карманов пародонтальным зондом. Пародонтальный индекс (ПИ) позволил выявить наличие других симптомов патологии пародонта – подвижность зубов, глубину клинических карманов. Симптом кровоточивости десневой бороздки определяли при помощи зондовой пробы по Мюллеману-Коуэллу. Нуждаемость в лечении заболеваний пародонта оценивали с использованием индекса СРITN, рекомендованного ВОЗ. По результатам обследования устанавливали диагноз: гингивит или пародонтит, с указанием формы, локализации, степени тяжести и стадии.

При обследовании СОР изучали общие симптомы: диффузную гиперемию, отек слизистой оболочки рта и их выраженность. На основании осмотра полости рта и губ, на фоне общих симптомов определяли первичные (пятна, узелки, бугорки, узлы, волдыри, пузыри, пузырьки, гнойнички), а также вторичные элементы поражения СОР (пятна гипер- и депигментации, эрозии, язвы, трещины, корки, рубцы, чешуйки, лихенизации, вегетации), специфичные при ВИЧ-инфекции. Кроме элементов поражения, отмечали наличие налета на слизистой оболочке, его характер, цвет и распространенность, а также целостность рельефа СОР.

Все обследованные пациенты были разделены на три возрастные группы согласно новой классификации ВОЗ: I группу составили молодые пациенты (24-43 года), II – среднего возраста (44-59 лет), III – пожилые (60-75 лет).

Данные заносили в специально разработанные нами стоматологические карты.

Контрольную группу составили 50 человек в возрасте от 25 до 75 лет, обратившиеся в стоматологическую поликлинику N1 ЕГМУ города Еревана с поражениями СОР и пародонта, не являющиеся носителями ВИЧ-инфекции.

Результаты и их обсуждение

Анализ данных показал, что наибольшее число больных (50) оказалось во II возрастной группе (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных по возрасту и полу

I возрастная группа 24- 43 года	II возрастная группа 44-59 лет	III возрастная группа 60-75 лет
n=37	n=50	n=3
мужчин - 32 женщин - 5	мужчин - 46 женщин - 4	мужчин - 3 женщин - 0

Результаты обследования больных с ВИЧ-инфекцией показали, что наиболее часто предъявлялись жалобы на неприятный запах изо рта (84,4%), кровоточивость десен (I-, II-, III- степени, что соответствовало 64,2%, 90,2%, и 87,8%) и патологическую подвижность зубов (88,5%). В результате проведенного стоматологического обследования лиц данной группы с ВЗП диагноз: ВИЧ-гингивит был установлен у преобладающего большинства – 84 человек (93,3%); ВИЧ-некротический гингивит – у 47 (52,2%); пародонтит – у 85 человек (94,4%). Легкая форма воспаления пародонта выявлена у 5 (5,5%) обследованных, при этом ПИ составил $0,83 \pm 0,17$. Пародонтит средней тяжести (ПИ – $1,87 \pm 0,18$) с выраженной деструкцией, подтвержденной рентгенологически, наблюдали у 71 пациента (78,9%), то есть у большинства обследуемых. Тяжелый пародонтит отмечен у 19 пациентов (21,1% от общего числа обследуемых больных). ПИ в этих случаях составил $2,47 \pm 0,32$. Зубные отложения наблюдались у 85% обследуемых; глубина клинических карманов составила в среднем 5,6мм, что соответствует 3 баллам по шкале СРITN. Для изучения нуждаемости в пародонтологическом лечении использовали индекс СРITN (табл. 2).

Таблица 2

Распространенность заболеваний пародонта у больных с ВИЧ-инфекцией по возрастным группам (СПИТН) (в % к числу обследованных)

Обследованные больные (n=90)	Здоровый пародонт	Подвижность зубов	Кровоточивость I степени	Кровоточивость II степени	Кровоточивость III степени	Зубные отложения	Клинические карманы*
I возрастная группа (n=37)	-	23,4%	26,4%	37,1%	36,1%	34,9%	41,1%
II возрастная группа (n=50)	-	47,3%	35,7%	50,1%	48,8%	47,2%	55,5%
III возрастная группа (n=3)	-	17,8%	2,1%	3,0%	2,9%	2,8%	3,3%

* В среднем 5,6 мм

Таблица 3

Распределение больных по поражениям слизистой оболочки рта

Поражения СОР	I возрастная группа (n=37)	II возрастная группа (n=50)	III возрастная группа (n=3)
Кандидоз	40,5%	60,0%	66,7%
Волосатая лейкоплакия	18,9%	24,0%	33,3%
ВИЧ-гингивит	24,3%	30,0%	33,3%
Саркома Капоши	-	6,0%	-

Учитывая вышеизложенное, нами проведена оценка уровня гигиены полости рта у обследуемых пациентов с помощью индекса гигиены Грина-Вермилиона (ОНИ-S). По полученным данным значимых различий в уровне гигиены полости рта больных с ВИЧ-инфекцией (вне зависимости от схемы лечения) и в группе контроля практически не выявлено. Средний показатель индекса гигиены Грина-Вермилиона во всех исследуемых группах составляет $3,2 \pm 1,1$ ($p < 0,05$).

В результате осмотра ротовой полости у обследуемых больных отмечались различные патологические изменения, которые, согласно классификации поражений СОР, связанных с ВИЧ-инфекцией, принятой на заседании Контрольного центра ЕЭС по оральным проблемам ВИЧ-инфекции в Амстердаме (30-31 августа, 1990), были разделены на определенные группы (табл. 3).

Как следует из таблицы 3, во всех возрастных группах наиболее часто (40,5%; 60,0% и 66,7% соответственно) наблюдался кандидоз псевдомембранозной формы, при котором определялись приподнятые над уровнем слизистой оболочки мягкие серовато-белые очаги налета диаметром в 1-3 мм. Очаги поражения, в основном, локализовались на слизистой щек, дна полости рта, языке, небе и деснах. Следует отметить, что псевдомембранозная форма кандидоза встречается только в детском возрасте, а у взрослых больных является диагностическим признаком ВИЧ-инфекции и

свидетельствует о значительной иммунной недостаточности организма. Гингивит у обследованных больных с ВИЧ-инфекцией встречался во всех трех возрастных группах (24,3%; 30,0% и 33,3% соответственно). Волосатая лейкоплакия, которую связывают с высоким уровнем репликации вируса Эпштейна-Барр в клетках эпителия языка, также встречалась у больных всех возрастных групп (18,9%; 24,0% и 33,3% соответственно). Изменения СОР характеризовались односторонним поражением боковых поверхностей языка в виде белых складок, которые распространялись на спинку языка, слизистую щек, вследствие чего наблюдалось нарушение рельефа слизистой последних.

Саркома Капоши (выявлена у 3 больных (6,0%) из II возрастной группы) – нередко встречающееся злокачественное новообразование полости рта, связанное с ВИЧ-инфекцией, локализующееся на слизистой твердого неба в виде мягких, безболезненных при пальпации рыхлых узелков синюшного цвета.

Выводы

Таким образом, иммунодефицитное состояние, обусловленное ВИЧ-инфекцией, способствует развитию ВЗП, а именно, язвенно-некротической формы гингивита и тяжелой формы пародонтита, которые установлены у 90,5% обследуемых больных. Кровоточивость десен, а также наличие пародонтальных карманов свидетельствуют о необходимости в пародонтологическом

лечении. Поражение слизистой оболочки рта у лиц, зараженных ВИЧ, характеризуется большой частотой и разнообразием. Определение стоматологического статуса у ВИЧ-инфицированных больных является первоочередной задачей для организации своевременного и целенаправленного оказания стоматологической помощи.

Поражения слизистой оболочки рта, а также воспалительные заболевания пародонта должны насторожить стоматологов в отношении более тщательного сбора анамнеза и, при необходимости, исследования крови пациентов на ВИЧ-инфекцию с целью раннего выявления ВИЧ-инфицированных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Есаян Л.К. Основные закономерности сдвигов кислотно-основного равновесия в полости рта при некоторых заболеваниях слизистой оболочки и общей патологии. Автореферат дис. д. м. н., Ереван, 2017, 36 с.
2. Есаян Л.К., Азатян В.Ю. Изучение распространенности поражения твердых тканей зубов и пародонта у больных с HIV- инфекцией. Проблемы стоматологии, т. 14, N 3, Екатеринбург, 2018, с. 17-21
3. Исакова М.К., Жартыбаев Р.Н., Джандаулетова Н.Б., Бедрикова Е.А., Мырзахметова Г.Б., Орманова А.А. Ретроспективный анализ стоматологического здоровья у ВИЧ-инфицированных детей. Вестник КазНМУ, N 4, 2016, с. 39-53
4. Максимовская Л.Н. Распространенность и интенсивность воспалительных заболеваний пародонта у лиц с ВИЧ-инфекцией. Российский стоматологический Журнал, Москва, 2005, № 2, с. 24-26
5. Максютенко А.С. Клинические проявления ВИЧ/СПИД в полости рта. Вестник Украинской медицинской стоматологической академии, т. 7, выпуск 4, с. 376-378
6. Мезгильбаева Д.М., Исакова М.К., Бакбаев Б.Б. и соавт. Проявления ВИЧ-инфекции в полости рта. Наука и мир, 2014, № 4, с. 102-107
7. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство-М: ГЭОТАР-Медиа, 2013, 603 с.
8. Сундикова К.А., Кисельникова Л.П., Гаджикулиева М.М. Проявление ВИЧ-инфекции в полости рта у детей (обзор литературы). Российский медицинский журнал, 22 (6), 2016, с. 329-331
9. Чешко Н.Н., Походенько-Чудакова И.О., Жаворонок С.В. Проявление ВИЧ-инфекции в полости рта и челюстнолицевой области. Оказание специализированной помощи, профессиональная профилактика. Учебное пособие, Минск: БГМУ, 2012, 31 с.
10. Ярова С.П., Максютенко А.С. Клинические проявления ВИЧ/СПИД в полости рта. Вестник Украинской медицинской стоматологической академии, т. 7, выпуск 4, с. 376-378
11. Abdollahi A., Shoar T.S. Hyperhomocysteinemia in HIV-infected individuals. Oman Med. J. 2012, May, 27 (3):224-7
12. Azazpazhooh A. et al. The effect of photodynamic therapy for periodontitis: a systematic review and meta-analysis. J. Periodontol., 2010, v. 81, № 4, p. 14
13. Greenspan J.S., Greenspan D. The epidemiology of the oral lesions of HIV infection in the developed world. Oral Diseases, 2002, 8 (s2), pp. 34-39
14. Kerdpon D., Pongsiriwet S., Pangsomboon K., Iamaroon A., Kampoo K., Sretrirutchai S., Geater A., Robison V. Oral manifestations of HIV infection in relation to clinical and CD4 immunological status in northern and southern Thai patients // Oral Diseases, 2004, 10 (3), pp. 138-144
15. Moyes D.L., Islam A., Kohli A., Naglik J.R. Oral epithelial cells and their interactions with HIV-1. Oral Dis., 2016 Apr; 22 Suppl. 1:66-72
16. Pavan P., Pereira V.T., Souza R.C., Souza C.O. et al. Levels of HIV-1 in subgingival biofilm of HIV-infected patients. J. Clin. Periodontol., 2014 Nov; 41(11):1061-8
17. Sereti I., Krebs S.J., Phanuphak N., Fletcher J.L., Slike B. et al. Persistent, Albeit Reduced, Chronic Inflammation in persons starting antiretroviral therapy in acute HIV- infection. Clin. Infect. Dis., 2017 Jan 15; 64 (2): 124-131
18. Shelmanov A.O., Smirnov L.V., Vishneva E.A. Information extraction from clinical text in Russian// Computatation Linguistics and Intellectual Technologies: Papers from the Annual International Conference "Dialogue-2015" , Issue 14 (21), 2015, v. 1, pp.560-572
19. Si Y Fan H., Song Y. et al. Association between periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease in a Chinese population// J. Periodont., 2012, v. 83 (10), pp. 1288-1296
20. Tenorio A.R., Zheng Y., Bosch R.J., Krishnan S., Rodriguez B., Hunt P.W., Plants J., Seth A., Wilson C.C. et al. Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non- AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment. J. Infect. Dis., 2014 Oct 15; 210 (8): 1248-59
21. Volberding P.A., Green W.C., Lange J.M.A., Gallant J.E., Sewankambo N. (Editors) Sandes HIV/AIDS 2013, Elsevier, 2012, 580 p.

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ԲԵՐԱՆԻ ԽՈՌՈՉԻ ԼՈՐՁԱԹԱՂԱՆԹԻ ԵՎ ՊԱՐՕՂՈՆՏԻ ԱՆՏԱՅԱՐՄԱՆ ԱՈՒՆՁՆԱԳՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՄԻԱՎ-ՎԱՐԱԿՎԱԾ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՇՐջԱՆՈՒՄ

Ազատյան Վ.Յու.¹, Եսայան Լ.Կ.¹, Խաչատրյան Գ.Ա.², Խուղավերդյան Մ.Դ.³

¹ԵՊԲՀ, Թերապևտիկ ստոմատոլոգիայի ամբիոն

²ԵՊԲՀ, Մասնագիտական և շարունակական կրթության կենտրոն

³ԵՊԲՀ, Ստոմատոլոգիական կրթության գերապանծության կենտրոն

Բանալի բառեր՝ ՄԻԱՎ-վարակ, պարօղոնտ, գինգիվիտ, կանդիդոզ, մազավոր լեյկոպլակիա, Կապոշիի սարկոմա:

Իմունաանբավարարության վիճակները՝ պայմանավորված ՄԻԱՎ-վարակով, հանգեցնում են պարօղոնտի բորբոքային հիվանդությունների, մասնավորապես խոցամեռուկային գինգիվիտների և պարօղոնտիտի ծանր տեսակների առաջացմանը, որոնք արձանագրվում են 90,5% հետազոտվող հիվանդների դեպքում: Լնդերի արյունահոսությունը, ինչպես նաև պարօղոնտային լնդագրպանների առկայությունը վկայում են պարօղոնտոլոգիական բուժման անհրաժեշտության մասին: Բերանի խոռոչի ախտա-

հարումները ՄԻԱՎ-վարակակիրների շրջանում տարբեր բնութագրումներ ունեն: ՄԻԱՎ-ով վարակված հիվանդների ստոմատոլոգիական կարգավիճակը որոշելը առաջնային խնդիրներից մեկն է, որի դեպքում պետք է ժամանակին և նպատակաուղղված ստոմատոլոգիական օգնություն կազմակերպվի: Բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի ախտահարումները, ինչպես նաև պարօղոնտի բորբոքային հիվանդությունների առկայությունը պետք է ահազանգ լինեն ստոմատոլոգներին՝ անամնեզն ավելի մանրակրկիտ հավաքելու և անհրաժեշտության դեպքում ՄԻԱՎ-վարակը վաղ հայտնաբերելու նպատակով արյունը հետազոտելու համար:

SUMMARY

FEATURES OF THE LESION OF THE ORAL MUCOSA AND PARODONT AT PATIENTS WITH HIV INFECTION

Azatyán V.Yu.¹, Yessayan L.K.¹, Khachatryan G.A.², Khudaverdyan M.D.³

¹YSMU after M. Heratsi, Department of Therapeutic Dentistry

²YSMU after M. Heratsi, Center for Specialization and Continuing Education

³YSMU after M. Heratsi, The Center for Excellence in Dental Education

Keywords: *HIV infection, periodontium, gingivitis, candidiasis, hairy leukoplakia, Kaposi's sarcoma.*

Thus, the immunodeficiency condition caused by HIV infection contributes to the development of inflammatory diseases of parodont, namely, gingivitis of the ulcerous-necrotic form and severe periodontitis, which are registered in 90.5% of the examined patients. Bleeding gums, as well as the presence of periodontal pockets indicate the need for periodontal treat-

ment. The defeat of the oral lining in people infected with HIV is characterized by a high proportion and diversity. Determination of dental status in HIV-infected patients is a top priority for organizing timely and targeted dental care. Diseases of oral lining, as well as inflammatory diseases of parodont, should alert dentists to a more thorough medical history and, if necessary, examine the blood of patients for HIV infection for early detection. HIV infected.

ԿՈՆՈՒԵԿՏԱԼ ԶԱՂՑԿԵՂԻ ԲՈՒԺՄԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ԱՊՐԵԼԻՈՒԹՅԱՆ ԱՌԱՆՁՆԱՅԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ՝ ՊԱՅՄԱՆԱՎՈՐՎԱԾ ԱՌԱՋՆԱՅԻՆ ՈՒՌՈՒՑՔԻ ՏԵՂԱԿԱՅՄԱՍԲ

Բարդախյան Ա.Գ.^{1,2*}, Տանանյան Ա.Յ.¹, Մխիթարյան Ա.Գ.¹, Չոհրաբյան Դ.Գ.^{1,2,3}, Սաֆարյան Լ.Լ.^{1,2}, Ավագյան Ա.Տ.³, Հարությունյան Լ.Ա.³, Առաքելյան Ջ.Խ.²

¹ ԵՊԲՀ, Օնկոլոգիայի ամբիոն

² Առողջապահության նախարարության պրոֆ. Յոլյանի անվ. արյունաբանական կենտրոն

³ «Միքայելյան վիրաբուժության ինստիտուտ» ՓԲԸ

Ստացված է՝ 30.09.2019, գրախոսված է՝ 21.10.2019, ընդունված է 27.10.2019

Բանալի բառեր՝ կոյոռեկտալ քաղցկեղ, ուռուցքի տեղակայում, քիմիաթերապիա, թիրախային թերապիա, XELOX, FOLFOX, Bevacizumab:

Կոյոռեկտալ քաղցկեղը (ԿՌՔ) ամենատարածված չարորակ ուռուցքներից մեկն է ինչպես ողջ աշխարհում, այնպես էլ Հայաստանում: Այն աշխարհում 3-րդ տեղում է ըստ հիվանդացության և 3-րդ տեղում ըստ մահացության [19]: 2017թ.-ի դրությամբ ՀՀ-ում ԿՌՔ-ով հիվանդների քանակը հասնում է 4000-ի, իսկ տարեկան գրանցվում է հիվանդության շուրջ 650 նոր դեպք, որոնց 30%-ն ախտորոշվում է IV փուլում [1]:

ԿՌՔ-ի դեպքում ապրելիության ցուցանիշները զգալիորեն տարբերվում են՝ պայմանավորված ախտորոշման ժամանակ հիվանդության փուլով: Եթե I-II փուլերի դեպքում 5-ամյա ապրելիության տվյալները հասնում են մոտ 90%-ի, ապա III փուլի դեպքում այդ ցուցանիշները մոտ 60-70% են, իսկ IV փուլի դեպքում՝ ընդամենը 15%: Թեև այս ցուցանիշներն այսօր զգալիորեն բարելավվել են նախորդ դարի տվյալների համեմատ, որը գերազանցապես պայմանավորված է քիմիաթերապևտիկ և նորագույն թիրախային դեղերի կիրառմամբ, սակայն շարունակում են մնալ մտահոգիչ, հատկապես IV փուլի ԿՌՔ-ի դեպքում [16]:

Ըստ վերջին հետազոտությունների տվյալների՝ IV փուլի ԿՌՔ-ի դեպքում մեդիան ապրելիությունն անցած դարի 90-ականներին կազմել է մոտ 12 ամիս, իսկ այժմ հասել է մոտ 24 ամսվա [2, 9]: Այսպիսի ցուցանիշներ դիտվում են միայն զարգացած երկրներում, որտեղ հասանելի են նորագույն քիմիաթերապևտիկ, թիրախային և իմունոթերապևտիկ դեղամիջոցները:

Չարագոյր երկրներում, որտեղ նորագույն դեղերը բավական վատ են հասանելի, իրավիճակն այլ է: Սակայն նույնիսկ զարգացած երկրներում ոչ բոլոր հիվանդների դեպքում է հնարավոր լինում հասնել նման արդյունքների անգամ նորագույն դեղերի կիրառմամբ: Դրա պատճառները վերջնականապես հայտնի չեն, սակայն վերջին ժամանակներս կարևոր նշանակություն է տրվում այդ նորագույն դեղերի նշանակման համար հիվանդների ճիշտ ընտրությանը: Այսպես՝ բացահայտվել են մի շարք գործոններ և կենսացուցիչներ, որոնք կանխատեսում են այս կամ այն դեղի արդյունավետությունը յուրաքանչյուր հիվանդի դեպքում: Կարևոր նշանակություն է տրվում ուռուցքում մի շարք գենետիկ մուտացիաների (RAS, BRAF, MSI) որոշմանը՝ թիրախային կամ իմունոթերապևտիկ բուժում նշանակելուց առաջ [12, 13, 15]: Բացի այդ, վերջին տարիներին հայտնվել են տվյալներ, որոնք վկայում են հաստ աղիքում առաջնային ուռուցքի տեղակայման կարևոր կանխորոշիչ դերի մասին՝ այն համարելով առանձին կանխատեսումային գործոն և՛ հիվանդների ընդհանուր ապրելիության, և՛ որոշ հակաուռուցքային դեղերի արդյունավետության որոշման տեսանկյունից [3, 5-7, 10, 11, 14, 17]:

Այս հետազոտության նպատակն է ուսումնասիրել ԿՌՔ-ով հիվանդների բնութագրերը ՀՀ-ում, նրանց բաշխվածությունը ըստ տեղակայման և փուլերի, ինչպես նաև ապրելիության ցուցանիշները՝ պայմանավորված ստացած բուժմամբ՝ հիմնվելով առանձին կենտրոնից ստացված տվյալների վրա:

Նյութը և մեթոդները

Հետապոտված հիվանդների պոպուլյացիան

Այս ռետրոսպեկտիվ հետազոտության համար մենք հավաքագրել ենք Երևանի պետական բժշկական համալսարանի «Մուրացան» հիվանդանոցային համալիրի քիմիաթերապիայի բաժանմունքում 2010-2018թթ. ԿՌՔ ախտորոշմամբ բուժում ստացած

* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ

Ա.Գ. Բարդախյան

ԵՊԲՀ, օնկոլոգիայի ամբիոն

Հասցե՝ Կորյունի 2, 0025, ՀՀ, Երևան

Էլ. փոստ՝ bardakchyan-5samvel@yandex.ru

Հեռ.՝ (+374) 93 50 36 15

հիվանդներին: Յետազոտության մեջ ներառվել են 01.01.2010թ-ից հետո բուժում ստացած հիվանդները, և միայն նրանք, որոնց դեպքում ԿՌՔ ախտորոշվել է մինչև 01.07.2018թ.: Յետազոտվել են այդ ընթացքում ԿՌՔ-ով բոլոր հիվանդների հիվանդության պատմությունները: Ստացված արդյունքներից հանվել են այն հիվանդները, ում ուռուցքներն ունեցել են հյուսվածքաբանական այլ տեսակ, բացի ադենոկարցինոմայից: Մյուս հյուսվածքաբանական տեսակները չեն ներառվել հետազոտության մեջ՝ զգալիորեն տարբերվող կանխատեսումային ցուցանիշների և բուժական մոտեցումների պատճառով: Յետազոտությունից հանվել են նաև անալ շրջանի ուռուցքով հիվանդները՝ անկախ հյուսվածքաբանական տեսակից, այն հիվանդները, որոնց առաջնային ուռուցքի տեղակայումը հայտնի չի եղել, ինչպես նաև նրանք, որոնք ունեցել են սինխրոն կամ մետախրոն ուռուցքներ հաստ աղիքի երկու կեսերում էլ:

Այն հիվանդները, որոնց դեպքում առաջնային ուռուցքը տեղակայված է եղել կույր աղիքից մինչև միջաձիգ հաստ աղիքը եղած հատվածում, դասակարգվել են որպես աջակողմյան տեղակայման, իսկ նրանք, որոնց ուռուցքը եղել է հաստ աղիքի փայծաղային ծնկից մինչև ուղիղ աղիքը եղած հատվածում, ընդունվել են որպես ձախակողմյան տեղակայման:

ԿՌՔ-ի փուլավորումն իրականացվել է ըստ AJCC, UICC TNM 7-րդ վերանայման, 2009թ.[4]:

Քիմիաթերապիայի նեոփուները և հիվանդների հսկողությունը

Յիվանդների ստացած քիմիաթերապիայի նեոփուները եղել են օքսալիպլատինը, լեյկովորինը, 5-ֆտորուրացիլը (5-ՖՈՒ)՝ FOLFOX4 կամ մոդիֆիկացված FOLFOX6 (mFOLFOX6), կապեցիտաբինը և օքսալիպլատինը՝ XELOX, իրինոտեկանը, լեյկովորինը, 5-ֆտորուրացիլը՝ FOLFIRI, կապեցիտաբինը և իրինոտեկանը՝ XELIRI կամ այս դեղերից որևէ մեկը մոնոթերապիայով: Այս նեոփուներին երբեմն ավելացվել են թիրախային պրեպարատներ բևացիգումաբը (ավաստին) կամ ցետուքսիմաբը (երբիտուբս): FOLFOX4 նեոփունի յուրաքանչյուր կուրս բաղկացած է եղել օքսալիպլատինից՝ 85մգ/մ² 1-ին օրը, լեյկովորինից՝ 200մգ/մ² 1-ին օրը, բոլորս 5-ՖՈՒ-ից՝ 400 մգ/մ² 1-ին օրը և 5-ՖՈՒ-ի՝ 600 մգ/մ² 22-ժամյա շարունակական ներարկումից 1-ին և 2-րդ օրերին: Կուրսը կրկնվել է 2 շաբաթը մեկ հաճախականությամբ: mFOLFOX6 նեոփունի յուրաքանչյուր կուրս բաղկացած է եղել օքսալիպլատինից՝ 85մգ/մ² 1-ին օրը, լեյկովորինից՝ 400մգ/մ² 1-ին օրը, բոլորս 5-ՖՈՒ-ից՝ 400 մգ/մ² 1-ին օրը և 5-ՖՈՒ-ի՝ 1200 մգ/մ² 24-ժամյա շարունակական

ներարկումից 1-ին և 2-րդ օրերին: Կուրսը կրկնվել է 2 շաբաթը մեկ հաճախականությամբ: FOLFIRI նեոփունի յուրաքանչյուր կուրս բաղկացած է եղել իրինոտեկանից՝ 180մգ/մ² 1-ին օրը, լեյկովորինից՝ 400մգ/մ² 1-ին օրը, բոլորս 5-ՖՈՒ-ից 400 մգ/մ² 1-ին օրը և 5-ՖՈՒ-ի 1200 մգ/մ² 24-ժամյա շարունակական ներարկումից 1-ին և 2-րդ օրերին: Կուրսը կրկնվել է 2 շաբաթը մեկ հաճախականությամբ: XELOX նեոփունի յուրաքանչյուր կուրս բաղկացած է եղել օքսալիպլատինից՝ 130մգ/մ² 1-ին օրը և կապեցիտաբինից 1000մգ/մ² օրը 2 անգամ կուրսի 1-14-րդ օրերին: Կուրսը կրկնվել է 3 շաբաթը մեկ հաճախականությամբ: XELIRI նեոփունի յուրաքանչյուր կուրս բաղկացած է եղել իրինոտեկանից՝ 250մգ/մ² 1-ին օրը և կապեցիտաբինից 1000մգ/մ² օրը 2 անգամ կուրսի 1-14-րդ օրերին: Կուրսը կրկնվել է 3 շաբաթը մեկ հաճախականությամբ: Բևացիգումաբ թիրախային պրեպարատը երբեմն ավելացվել է այս կուրսերից որևէ մեկին 5մգ/կգ հաշվարկով՝ 2 շաբաթը մեկ անելու դեպքում, և 7,5մգ/կգ հաշվարկով՝ 3 շաբաթը մեկ անելու դեպքում: Ցետուքսիմաբ թիրախային պրեպարատը երբեմն ավելացվել է այս կուրսերից որևէ մեկին 500մգ/մ² հաշվարկով՝ 2 շաբաթը մեկ [8]: Այն հիվանդները, ում ստացած ՔՔ նեոփուները տարբերվել են վերոնշյալներից, դուրս են մնացել հետազոտությունից:

Յիվանդների առողջական վիճակի վերաբերյալ տեղեկություններ վերցվել են նրանց դիսպանսեր հսկողության քարտերից, իսկ մահվան վերաբերյալ տվյալները ստացվել են ՀՀ Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոնի քաղցկեղի ռեգիստրից: Պլանային այցերի չներկայացած հիվանդներին զանգահարելով ճշտվել է նրանց առողջական վիճակը 01.07.2019թ. դրությամբ: Այն հիվանդները, որոնց վիճակի վերաբերյալ չեն եղել հսկողության տվյալներ հետազոտության վերջնաժամկետին, դուրս են մնացել հետազոտությունից: Յետազոտության վերջնաժամկետը 01.07.2019թ. է, և հիվանդների տվյալների վերլուծությունը կատարվել է այդ օրով:

Վիճակագրական վերլուծությունը

Յետազոտվող պոպուլյացիայի ժողովրդագրական և կլինիկաախտաբանական հատկանիշները ստրատիֆիկացվել են ըստ առաջնային ուռուցքի տեղակայման: Կատեգորիկ փոփոխականներն արտահայտվել են թվերով և տոկոսներով, իսկ տարբերությունները ստուգվել են X² թեստի և Ֆիշերի կոնկրետ թեստի միջոցով՝ ըստ Յեյտցի ճշգրտման: Յիվանդների ընդհանուր ապրելիությունը հաշվվել է ԿՌՔ-ի ախտորոշման օրվանից մինչև ցանկացած պատճառից մահվան օրը կամ մինչև վերջին հսկողության օրը: Ապրելիության կորերը ստացվել են Կապլան-Մեյերի

Աղյուսակ 1 «Մուրացան» հիվանդանոցային համալիրի քիմիաթերապիայի բաժանմունքում 2010-2018թթ. կոլոնեկտալ բաղցկեղ ախտորոշմամբ բուժում ստացած հիվանդների դեմոգրաֆիկ և կլինիկաախտաբանական տվյալները

Հիվանդների դեմոգրաֆիկ և կլինիկաախտաբանական տվյալները	Բոլորը, n (104)
Մեղիան տարիքը, տարիներ (միջակայք)	60
Տարիք, (%)	
<50	22 (21,2%)
≥50	82 (78,8%)
Սեռ	
տղամարդ	46 (44,2%)
կին	58 (55,8%)
Ծխախոտի օգտագործում	
այո	17 (16,3%)
ոչ	45 (43,3%)
անհայտ	42 (40,4%)
Ժառանգականություն	
այո	37 (35,6%)
ոչ	52 (50%)
անհայտ	15 (14,4%)
Կարցինոմերի նալ անտիգեն՝ CEA^a	
<5 նգ/մլ կամ անհայտ	86 (82,7%)
≥5 նգ/մլ	18 (17,3%)
Առաջնային ուռուցքի տեղակայում	
աջակողմյան	26 (25%)
ձախակողմյան	78 (75%)
Ուռուցքի տարբերակվածության աստիճանը	
լավ և չափավոր (G1-G2)	74 (71,2%)
վատ (G3-G4)	22 (21,2%)
անհայտ	8 (7,7%)
Ուռուցքի հյուսվածաբանական տեսակը	
ադենոկարցինոմա	90 (86,5%)
մուցինոզ ադենոկարցինոմա	9 (8,7%)
մատանիաձև բջջային ադենոկարցինոմա	2 (1,9%)
ադենոսկվամոզ կարցինոմա	3 (2,9%)
Լիմֆոնոպատիայի ինվազիա	
այո	26 (25%)
ոչ	6 (5,8%)
անհայտ	72 (69,2%)

Հիվանդների դեմոգրաֆիկ և կլինիկաախտաբանական տվյալները	Բոլորը, n (104)
T փուլը	
T1-T3	74 (71,2%)
T4	21 (20,2%)
անհայտ	9 (8,7%)
N փուլը	
N0	25 (24%)
N 1,2,+	68 (65,4%)
Nx	11 (10,6%)
Աղեկվատ լիմֆոդիսեկցիա	
≥12 ավշային հանգույց	30 (28,8%)
<12 ավշային հանգույց	27 (26%)
անհայտ	47 (45,2%)
M փուլը	
M0	68 (65,4%)
M1	35 (33,7%)
անհայտ	1 (0,96%)
Ուռուցքի փուլը ըստ UICC TNM 7 դասակարգման	
տեղայնացված (I-II)	25 (24%)
ռեգիոնալ (III)	43 (41,3%)
մետաստատիկ (IV)	35 (33,7%)
անհայտ	1 (0,96%)
Դեղորայքային ռեժիմներ	
ՔՐ+Թիրախային թերապիա	25 (24%)
ՔՐ	79 (76%)
Մեղիան ապրեփութությունը բոլոր փուլերի դեպքում	24 ամսից ավել
I փուլ	56 ամսից ավել
II փուլ	25 ամսից ավել
III փուլ	33 ամսից ավել
IV փուլ	17 ամիս
Հիվանդների ստացած միջին ՔԹ կուրսերի քանակը	7,8 (միջակայք 1-24)

մեթոդով: Գործոնների միջև ազդեցությունների տարբերությունը որոշվել է Լոգ-ռանք թեստի միջոցով: Ներկայացված P ցուցանիշները եղել են երկկողմանի: Հավաստիության չափանիշ է ընդունվել P<0,05: Ողջ տվյալների վիճակագրական վերլուծությունն իրականացվել է SPSS version 20.0 վիճակագրական ծրագրակազմի միջոցով:

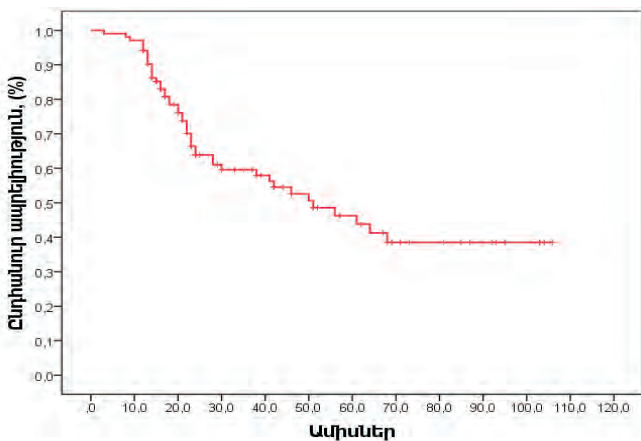
Արդյունքները

Մեր կողմից հիվանդության պատմագրերի ուսումնասիրությամբ հայտնաբերվել են վերոնշյալ ժամանակաշրջանում «Մուրացան» հիվանդանոցային համալիրի քիմիաթերապիայի բաժանմունքում ԿԴՔ ախտորոշմամբ բուժում ստացած 120 հիվանդ: Հի-

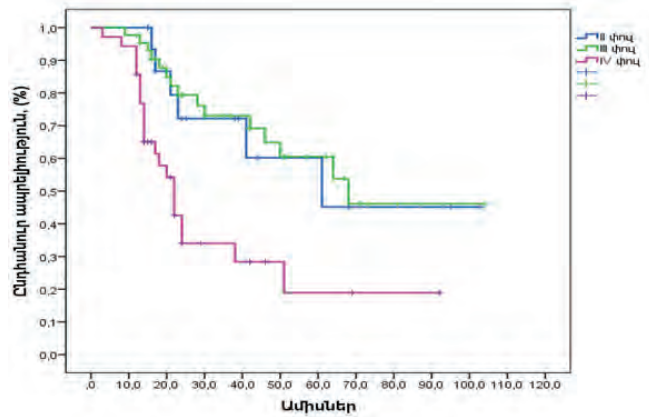
վանդներից 1-ի դեպքում զուգահեռ ախտորոշվել է նաև թոքի բաղցկեղ, և նա բուժում է ստացել վերջինիս կապակցությամբ: 1 հիվանդի դեպքում ախտորոշվել է հաստ աղիքի նեյրոէնդոկրին բաղցկեղ, 2-ի դեպքում անալ ադենոկարցինոմա, 3-ի դեպքում եղել է սինխրոն կամ մետախրոն բաղցկեղ հաստ աղիքի 2 կողմերում էլ, իսկ 2-ի դեպքում առաջնային ուռուցքի տեղակայումը հայտնի չի եղել: Եվս 7 հիվանդների համար մենք չենք կարողացել գտնել տվյալներ բուժումից հետո հսկողության վերաբերյալ: Թվարկված հիվանդներին հետազոտությունից բացառելուց հետո վերջնական վերլուծվել են 104 հիվանդների տվյալները: Վերջիններիս ժողովրդագրական և կլինիկաախտաբանական տվյալները ներկայացված են աղյուսակ 1-ում:

Այդ 104-ից 58-ը եղել են կին: Հիվանդության ախտորոշման միջին տարիքը եղել է 60տ.-ը: 26 հիվանդ ունեցել է աջակողմյան տեղակայման, իսկ 78-ը՝ ձախակողմյան տեղակայման ԿՌՔ: Հիվանդներից 90-ի դեպքում ուռուցքի հյուսվածաբանական տեսակը եղել է մաքուր ադենոկարցինոմա, իսկ մնացածի դեպքում՝ ադենոկարցինոմայի տարատեսակներ (ադենոսկվամոզ, մուցիկոզ, մատանիաձևաբջջային): 74-ի դեպքում ուռուցքը եղել է լավ կամ չափավոր տարբերակված (G1-2), 22-ի դեպքում՝ վատ տարբերակված կամ չտարբերակված (G3-4), իսկ 8-ի տարբերակվածության աստիճանն անհայտ է եղել: Հիվանդներից 25-ը ախտորոշման պահին ունեցել են տեղայնացված (I-II փուլի), 43-ը՝ տեղային տարածված (III փուլի), 35-ը՝ մետաստատիկ (IV փուլի) ԿՌՔ, իսկ 1-ի դեպքում հիվանդության փուլն ախտորոշվելիս անհայտ է եղել: Հիվանդներից 80-ը ստացել են միայն քիմիաթերապիա, իսկ 24-ը՝ քիմիաթերապիայի և թիրախային թերապիայի զուգակցում: Քիմիաթերապևտիկ կուրսերի միջին քանակը եղել է 7,8 (1-24), իսկ ՔԹ գծերի քանակը՝ 1,4 (1-4): Հիվանդների հսկողության միջին ժամանակը եղել է 24 ամիս (3-106): Հետազոտության վերջնաժամկետին ողջ են եղել հետազոտության մասնակիցներից 58-ը:

Մեղիան ընդհանուր ապրելիությունը (ԸԱ) բոլոր փուլերի դեպքում եղել է 24 ամսից ավելի: I փուլի դեպքում ԸԱ-ն եղել է 56 ամսից ավելի, II փուլի դեպքում՝ 25 ամսից ավելի, III փուլի դեպքում՝ 33 ամսից ավելի, իսկ IV փուլի դեպքում՝ 17 ամիս: Հետազոտված ողջ պոպուլյացիայի ապրելիության կորը ներկայացված է նկ. 1-ում, իսկ ապրելիության կորերը II, III և IV փուլերի դեպքում՝ նկ. 2-ում:



Նկ. 1. Հետազոտված պոպուլյացիայի ապրելիության կորը



Նկ. 2. Ապրելիության կորերը կողոռեկտալ քաղցկեղի II, III և IV փուլերի դեպքում

1 տարվա ԸԱ-ն I-II փուլերի դեպքում եղել է 100%, III փուլի դեպքում՝ 98%, IV-ի դեպքում՝ 94%: 2 տարվա ԸԱ-ն այն հիվանդների դեպքում, որոնք ունեցել են բավարար հսկողության ժամանակ (81 հիվանդ), I-II փուլերի դեպքում եղել է 75%, III փուլի դեպքում՝ 77%, IV-ի դեպքում՝ 40%: 3 տարվա ԸԱ-ն այն հիվանդների դեպքում, որոնք ունեցել են բավարար հսկողության ժամանակ (68 հիվանդ), I-II փուլերի դեպքում եղել է 67%, III փուլի դեպքում՝ 71%, IV-ի դեպքում՝ 27%:

Կանանց և տղամարդկանց ԸԱ-ի ցուցանիշների միջև եական տարբերություն չի դիտվել (23 ընդդեմ 26 ամսի, $P=0,49$):

Վիճակագրորեն հավաստի ապրելիության տարբերություն դիտվել է բարձր և միջին տարբերակված (G1-2) ԿՌՔ-ով հիվանդների դեպքում՝ ցածր տարբերակված (G3) ԿՌՔ-ով հիվանդների համեմատ ($P<0,0001$):

IV փուլի՝ մետաստատիկ, ԿՌՔ-ով հիվանդների դեպքում մեր կողմից գնահատվել է առաջնային ուռուցքի պալիատիվ վիրահատության դերը. նշանակալի տարբերություններ պալիատիվ վիրահատվածների և չվիրահատվածների ապրելիության ցուցանիշների միջև չեն դիտվել: Այսպես՝ մԿՌՔ-ով հիվանդներից 18-ին արվել է միայն առաջնային ուռուցքի պալիատիվ վիրահատություն, իսկ 8 հոգու դեպքում որևէ վիրահատություն չի արվել: Ապրելիության ցուցանիշները այս խմբերում եղել են 19 ամիս ընդդեմ 13-ի, $P=0,67$:

Առաջնային ուռուցքի տեղակայման դերն ուսումնասիրելիս հայտնաբերվել է, որ աջակողմյան տեղակայման ԿՌՔ-ներն ախտորոշվել են հիվանդության ավելի ուշ փուլերում (III-IV), քան ձախակողմյան տեղակայմանները, որոնք առավելապես ախտորոշվել են ավելի վաղ փուլերում (I-II): Այս տարբերությունը հա-

վաստի չի եղել, սակայն միտում է ունեցել դեպի վիճակագրորեն հավաստիություն ($P=0,091$):

Աջակողմյան և ձախակողմյան տեղակայման ուռուցքների միջև չի արձանագրվել էական տարբերություն հիվանդների ապրելիության տեսանկյունից: Մեդիան ապրելիության ցուցանիշները եղել են փոքրինչ ավելի բարձր ձախակողմյան տեղակայման դեպքում, սակայն այս տարբերությունները չեն եղել վիճակագրորեն հավաստի: Մեդիան ՇԱ-ն եղել է 19 ամսից ավելի աջակողմյան տեղակայման և 24 ամսից ավելի ձախակողմյան տեղակայման ԿՌԶ-ների դեպքում՝ բոլոր փուլերը միասին վերցրած ($P=0,57$): III փուլի դեպքում մեդիան ապրելիությունը եղել է 24 ամսից ավելի աջակողմյան և 34 ամսից ավելի ձախակողմյան ԿՌԶ-ի դեպքում ($P=0,92$): IV փուլի ԿՌԶ-ի դեպքում մեդիան ապրելիությունը եղել է 15 ամիս ընդդեմ 19-ի ($P=0,91$): Երբ համեմատվել է մեդիան ՇԱ-ն միայն մահացած հիվանդների պոպուլյացիայում, ցուցանիշները եղել են 16,5 և 22 ամիս՝ աջակողմյան և ձախակողմյան տեղակայման ուռուցքների դեպքում համապատասխանաբար ($P=0,83$), և տարբերությունը միտում է ունեցել դեպի վիճակագրորեն հավաստիություն ($P=0,093$): Միայն IV փուլի մահացածների պոպուլյացիայում մեդիան ՇԱ եղել է 13 և 15,5 ամիս աջակողմյան և ձախակողմյան տեղակայման ուռուցքների դեպքում համապատասխանաբար ($P=0,83$):

Մեր կողմից համեմատվել են նաև հիվանդների ստացած քիմիաթերապևտիկ ռեժիմները: Առաջին զծի դեղորայքային բուժման ռեժիմները համեմատելիս չեն արձանագրվել ապրելիության էական տարբերություններ: Որոշ փուլերի դեպքում XELOX-ն է ցույց տվել ավելի բարձր ապրելիություն, որոշ փուլերում՝ FOLFOX-ը: Սակայն այդ տարբերությունները չեն եղել հավաստի:

Համեմատվել է նաև ԶԹ-ին զուգակցված թիրախային թերապիան: Ընդհանուր առմամբ հետազոտության մեջ ընդգրկված հիվանդներից թիրախային թերապիա ստացել են միայն 25-ը, որոնցից բևազիգումաբ՝ 22-ը, ցետուքսիմաբ՝ 2-ը, և 1 հիվանդ, որ ստացել է և՛ բևազիգումաբ, և՛ ցետուքսիմաբ: Նրանցից 18-ն ի սկզբանե օրոշակաբար են եղել հիվանդության IV փուլում: Մենք առանձնացրել ենք այն հիվանդներին, որոնք ստացել են թիրախային թերապիայի առավելագույն 3 կուրս (13 հոգի): Այդ հիվանդների մեդիան ՇԱ-ն եղել է 14 ամիս, և երբ այն համեմատվել է IV փուլի այն հիվանդների հետ, որոնք ստացել են միայն ԶԹ՝ առանց թիրախային թերապիայի (մեդիան ՇԱ-ն 22 ամիս), դիտվել է վիճակագրորեն հավաստի ապրելիության

տարբերություն այդ խմբերի միջև՝ հոգուտ միայն ԶԹ ստացածների ($P=0,008$): Բացի այդ, համեմատելով ձախակողմյան տեղակայման ԶԹ+բևազիգումաբ ստացած IV փուլի ԿՌԶ-ով հիվանդների ՇԱ-ն (8 հիվանդ), ձախակողմյան տեղակայման IV փուլի այն հիվանդների հետ, որոնք ստացել են միայն ԶԹ բուժում (15 հիվանդ), բևազիգումաբ ստացածների դեպքում դիտվել է վիճակագրորեն հավաստի ավելի ցածր ՇԱ (14 ընդդեմ 24 ամսվա, $P=0,001$): Առաջնային ուռուցքի աջակողմյան տեղակայմամբ հիվանդների խմբում դեպքերի քանակը բավարար չի եղել նման համեմատություն իրականացնելու համար:

Զննարկումը

Վերջին տարիներին տպագրվում են բազմաթիվ հետազոտությունների արդյունքներ, որոնք ցույց են տալիս կապը հաստ աղիքում առաջնային ուռուցքի տեղակայման և հիվանդների ապրելիության, ինչպես նաև դեղորայքային բուժման տարբեր սխեմաների արդյունավետության միջև [11, 14]: Սա առավել հաճախ վերաբերում է IV փուլի ԿՌԶ-ով հիվանդներին, չնայած քիչ չեն տվյալները նաև հիվանդության ավելի վաղ փուլերի դեպքում առաջնային ուռուցքի տեղակայման կարևոր կանխատեսումային դերի մասին: Տեղակայմամբ պայմանավորված՝ ԿՌԶ-ն բաժանվում է երկու խմբի՝ աջակողմյան (կույր աղիքից մինչև միջածիք հաստ աղիքը ներառյալ) և ձախակողմյան (հաստ աղիքի փայծաղային ծնկից մինչև ուղիղ աղիք) տեղակայման: Այսպիսի բաժանման հիմքում ընկած են հաստ աղիքի երկու կեսերի էմբրիոգենետիկ ծագման առանձնահատկությունները. հաստ աղիքի աջ կեսը էմբրիոգենետիկ ընթացքում զարգանում է միջին աղիքից, իսկ ձախ կեսը՝ հետին աղիքից:

Ներկայումս կան բազմաթիվ հետազոտություններ, որոնք ցուցադրում են հաստ աղիքի աջ և ձախ կեսերի միջև եղած բազմաթիվ տարբերությունները: Դրանցից են՝ 1. սեռային տարբերությունները. աջ կեսի ուռուցքները ավելի հաճախ են հանդիպում կանանց, իսկ ձախ կեսինը՝ տղամարդկանց շրջանում, 2. աղիքային միկրոֆլորայի տարբերությունները. ինվազիվ բակտերիալ ագրեգատները (բակտերիալ բիոֆիլմերը) գրեթե բացառապես հանդիպում են հաստ աղիքի աջ կեսի քաղցկեղների դեպքում, 3. գենետիկ և մոլեկուլային առանձնահատկությունները. աջ կեսի ուռուցքներն առավելապես դիպլոիդ են, ասոցացվում են RAS, BRAF մուտացիաների, միկրոսատելիտային անկայունության (MSI), CpG կոդայակային մեթիլացված ֆենոտիպի, մինչդեռ ձախ կեսի ուռուցքներն առավելապես ասոցացվում են բրոմոսոմալ անկայունության,

KRAS, DCC, P53 մուտացիաների, Her1 և Her2 գեների ամպլիֆիկացայի, անեուալոիդիայի հետ և այլն [3, 5, 17]:

Այս բոլոր տարբերությունները ցույց են տալիս, որ հաստ աղիքում առաջնային ուռուցքի տեղակայումը կարող է հանդիսանալ առանձին կանխատեսումային գործոն և էական ազդեցություն ունենալ հիվանդների ապրելիության վրա՝ անկախ ստացած բուժումից:

Կատարված բազմաթիվ հետազոտություններում ապրելիության էական տարբերություն աջակողմյան և ձախակողմյան տեղակայման I և II փուլերի ԿՌԶ-ների միջև չի դիտվել: Հիվանդության III փուլի դեպքում որոշ հետազոտություններ ցույց են տվել միտում՝ հոգուտ աջակողմյան տեղակայման ուռուցքների, որոնք ցուցադրել են վիճակագրորեն հավաստի ավելի բարձր ապրելիություն ձախակողմյանի համեմատ: Ինչ վերաբերում է IV փուլի ուռուցքներին, ապա այս դեպքում դիտվել է հակառակ միտումը. աջակողմյան տեղակայման ԿՌԶ-ով հիվանդները ցուցադրել են վիճակագրորեն հավաստի ավելի ցածր ապրելիություն ձախակողմյանի համեմատ [18]:

Բացի այդ, մի շարք հետազոտություններ ցույց են տալիս, որ որոշ թիրախային դեղեր առավել արդյունավետ են կոնկրետ տեղակայմամբ ուռուցքների դեպքում [6, 10]:

Ավելի ու ավելի շատ գիտական փաստեր են կուտակվում այն մասին, որ մետաստատիկ ԿՌԶ-ով հիվանդների շրջանում առաջնային ուռուցքի տեղակայումը կարող է լինել կարևոր կանխորոշիչ գործոն հակա-EGFR պրեպարատների նկատմամբ զգայունության հարցում: Այս մասին ամենամեծ ապացույցը CALGB/SWOG 80405 III ֆազայի փորձարկումն է [11]: Այս հետազոտությամբ ցույց է տրվել, որ RAS մուտացիայից զուրկ, ուռուցքի աջակողմյան տեղակայմամբ հիվանդներն ունեցել են ավելի երկար ԸԱ, եթե ստացել են առաջին գծի ԶԹ բուժում բևազիզումաբի, քան ցետուքսիմաբի հետ զուգակցված (HR 1,36; 95CI 0,93-1,99; P=0,10), մինչդեռ RAS մուտացիայից զուրկ ձախակողմյան տեղակայմամբ ուռուցքներն ունեցել են ավելի երկար ԸԱ, եթե առաջին գծի ԶԹ բուժումը ստացել են ցետուքսիմաբի, քան բևազիզումաբի հետ զուգակցված (HR 0,77, CI 0,59-0,99, P=0,04): ԸԱ-ն երկարել է ցետուքսիմաբով բևազիզումաբի համեմատ, ձախակողմյան տեղակայման ուռուցքների դեպքում (39,3 ընդդեմ 32,6 ամսի), բայց պակասել է աջակողմյան տեղակայման ուռուցքների դեպքում (13,6 ընդդեմ 29,2 ամսի): Այս և բազմաթիվ այլ տվյալների վերլուծությունը հնարավորություն է տալիս եզրակացնելու, որ

EGFR ինհիբիտորները ունեն քիչ արդյունավետություն առաջնային ուռուցքի աջակողմյան տեղակայմամբ մետաստատիկ ԿՌԶ-ով հիվանդների դեպքում: Այդ պատճառով ներկայումս մի շարք միջազգային ուղեցույցներ խորհուրդ են տալիս կիրառել հակա-EGFR պրեպարատները՝ որպես առաջին գծի թիրախային բուժում միայն առաջնային ուռուցքի ձախակողմյան տեղակայմամբ, RAS մուտացիայից զուրկ հիվանդների դեպքում, իսկ առաջնային ուռուցքի աջակողմյան տեղակայմամբ հիվանդների դեպքում, որպես առաջին գծի թիրախային պրեպարատ կիրառել VEGF ինհիբիտոր բևազիզումաբը [11]:

Մեր կողմից իրականացված հետազոտության նպատակներից մեկն էլ եղել է այս խնդրի բազմակողմանի վերլուծությունը: Հետազոտության մեջ ներառված 104 հիվանդների շրջանում ստուգվել է կապը հաստ աղիքում առաջնային ուռուցքի տեղակայման և ապրելիության ցուցանիշների միջև, ինչպես նաև գնահատվել է ուռուցքի տեղակայման ազդեցությունը տարբեր դեղորայքային բուժման ռեժիմների ու թիրախային պրեպարատների արդյունավետության վրա:

Հիվանդների մեդիան ապրելիությունը բոլոր փուլերի դեպքում եղել է 24 ամսից ավելի, III փուլի դեպքում եղել է 33 ամսից ավելի, իսկ IV փուլի դեպքում՝ 17 ամիս:

Մեր հետազոտությունն ունեցել է մի քանի սահմանափակումներ: Այն եղել է ռետրոսպեկտիվ: Հետազոտության մեջ ընդգրկված մարդկանց քանակը եղել է բավական քիչ, իսկ թիրախային թերապիա ստացել է հիվանդների միայն մի փոքր մասը, և ոչ բոլոր հիվանդներն են ստացել թիրախային թերապիա բոլոր ԶԹ կուրսերի ընթացքում: Բացի այդ, մեր հիվանդներից միայն մի քանիսի դեպքում է ստուգված եղել RAS, BRAF, MSI մուտացիաների կարգավիճակը, որոնք ունեն կարևոր կանխորոշիչ նշանակություն:

Այնուամենայնիվ, մեր հետազոտության արդյունքում մենք չենք հայտնաբերել որևէ կապ առաջնային ուռուցքի տեղակայման և ԸԱ-ի միջև: Այս հետազոտության մեջ ընդգրկված պոպուլյացիայում և՛ աջակողմյան, և՛ ձախակողմյան տեղակայմամբ ԿՌԶ-ով հիվանդները ցուցաբերել են նման մեդիան ԸԱ յուրաքանչյուր փուլի դեպքում: Սակայն իրավիճակն այլ է եղել մետաստատիկ ԿՌԶ-ով այն հիվանդների ենթախմբում, որոնք ստացել են թիրախային թերապիա: Այս խմբի հիվանդների դեպքում մենք հայտնաբերել ենք ապրելիության ցուցանիշների նվազեցում այն հիվանդների համեմատ, որոնք չեն ստացել թիրախային թերապիա (14 ամիս ընդդեմ 22

ամսվա ՀԱ, $P=0,008$): Այս տարբերությունն առավել ակնհայտ է երևում հատկապես ձախակողմյան տեղակայմամբ մետաստատիկ ԿՌԶ-ով հիվանդների դեպքում, որոնց շրջանում դիտվել է մինչև 10 ամսվա ապրելիության ցուցանիշների նվազում (14 ընդդեմ 24 ամսվա, $P=0,001$): Եվ չնայած մեր կողմից ստացված տվյալները բավարար չեն վերջնական եզրակացություններ անելու համար, այս հետազոտությունը ցույց է

տալիս, որ թիրախային պրեպարատների և հատկապես բևացիզումաբի կիրառումը ոչ միայն չի բարելավել ապրելիությունը ձախակողմյան տեղակայմամբ մետաստատիկ ԿՌԶ-ով հիվանդների դեպքում, այլև նույնիսկ, հնարավոր է, հանգեցրել է ապրելիության ցուցանիշների վատթարացմանը: Անհրաժեշտ են ավելի լայնածավալ և ընդգրկուն հետազոտություններ այս խնդրի առավել խորթային վերլուծության համար:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Առողջություն և առողջապահություն: Վիճակագրական տարեգիրք, 2017:
2. Բարդախյան Ա.Գ., «Զիմիաթերապիայի և թիրախային բուժման դերը կլորմենտալ բաղադրիչով հիվանդների մոտ, գրականության վերլուծություն», Հայաստանի բժշկագիտություն, հ. LVIII, vol. 4, 2018:
3. Տանայան Ա.Յ., «Կոլոնեկտալ բաղադրիչ պրոգնոստիկ և պրեդիկտիվ գործոններ, գրականության վերլուծություն», Ուռուցքաբանության և կլինիկական բժշկության եվրասիական ամսագիր, vol 1. 2018:
4. "AJCC Cancer Staging Form Supplement AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition"
5. Aparicio T. "Prognostic survival associated with left-sided vs. right-sided Colon cancer: a systematic review and meta-analysis Petrelli F, et al (2017) JAMA Oncol 3:211-9," Colon & Rectum, V. 11, N 3, pp. 185-186, Aug. 2017
6. Boeckx N. et al. "Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal cancer: results from two randomized first-line panitumumab studies," Ann. Oncol., V. 28, N. 8, pp. 1862-1868, Aug. 2017
7. Boisen M.K. et al. "Primary tumor location and bevacizumab effectiveness in patients with metastatic colorectal cancer," Ann. Oncol., V. 24, N 10, pp. 2554-2559, Oct. 2013
8. "Colon Cancer NCCN.org NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) NCCN Evidence Blocks TM," 2019
9. De Divitiis C., Nasti G., Montano M., Fischella R., Iaffaioli R. V., and Berretta M., "Prognostic and predictive response factors in colorectal cancer patients: between hope and reality," World J. Gastroenterol., V. 20, N 41, pp. 15049-59, Nov. 2014
10. He W.-Z. et al. "Primary Tumor Location as a Predictive Factor for First-line Bevacizumab Effectiveness in Metastatic Colorectal Cancer Patients.," J. Can-
- cer, V. 8, N 3, pp. 388-394, 2017
11. "Impact of primary (1o) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance)"
12. Le D. T. et al. "PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency," N. Engl. J. Med., V. 372, N 26, pp. 2509-2520, Jun. 2015
13. Overman M. J. et al. "Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer.," J. Clin. Oncol., V. 36, N 8, pp. 773-779, Mar. 2018
14. Qin Q. et al. "Comparison of 627 patients with right- and left-sided colon cancer in China: Differences in clinicopathology, recurrence, and survival.," Chronic Dis. Transl. Med., V. 3, N 1, pp. 51-59, Mar. 2017
15. Seymour M. T. et al. "Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial.," Lancet. Oncol., V. 14, N 8, pp. 749-59, Jul. 2013
16. Siegel R. L. et al. "Colorectal cancer statistics, 2017," CA. Cancer J. Clin., V. 67, N 3, pp. 177-193, May 2017
17. Ulivi P. et al. "Right- vs. Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer: Differences in Tumor Biology and Bevacizumab Efficacy.," Int. J. Mol. Sci., V. 18, N 6, Jun. 2017
18. Weiss J. M. et al. "Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results-Medicare data.," J. Clin. Oncol., V. 29, N 33, pp. 4401-9, Nov. 2011
19. "Worldwide data | World Cancer Research Fund International." [Online]. Available: <https://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/worldwide-data>. [Accessed: 14-Apr-2018]

РЕЗЮМЕ

РАЗЛИЧИЯ В ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ

Бардахчян С.Г.^{1,2}, Тананян А.О.¹, Мхитарян С.Г.¹, Зограбян Д.Г.^{1,2,3}, Сафарян Л.Л.^{1,2}, Авагян А.Т.³, Арутюнян Л.А.³, Аракелян Д.Х.²

¹ ЕГМУ, Кафедра онкологии

² Гематологический Центр им. проф. Р.О. Еоляна МЗ РА

³ «Институт хирургии им. А.Л. Микаеляна» АОЗТ

Ключевые слова: колоректальный рак, локализация первичной опухоли, химиотерапия, таргетная терапия, XELOX, FOLFOX, Bevacizumab.

Колоректальный рак (КРР) является одним из самых распространеннейших видов рака в мире. Он находится на 3-ем месте по распространенности и смертности. В Армении КРР является 2-ым по распространенности среди женщин и 5-ым среди мужчин. Среди пациентов с КРР выживаемость широко различается даже у больных с одинаковыми стадиями болезни. Этому есть различные объяснения и одно из них – разница в локализации первичного очага. На основании некоторых исследований полагают, что локализация первичного очага влияет не только

на выживаемость, но и может быть предиктором чувствительности опухоли к различным лекарствам и, соответственно, эффективности лечения.

Для этого ретроспективного исследования были проанализированы данные пациентов с КРР, которые получали лечение в отделении химиотерапии университетской клиники «Мурацан» с 2010 по 2018 годы. Пациенты получали химиотерапию по схемам FOLFOX/XELOX или FOLFIRI/XELIRI ± таргетную терапию с бевацизумабом или цетуксимабом. По локализации первичной опухоли пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили пациенты с правосторонней (от слепой кишки до поперечноободочной кишки) локализа-

цией первичной опухоли, вторую – пациенты с левосторонней локализацией (от селезеночного угла до прямой кишки). Общая выживаемость (ОВ) и эффективность лечения изучались в этих группах и сравнивались со статистической системой.

В течение исследуемого периода 120 больных с КРП получали лечение в отделении химиотерапии университетской клиники “Мурацан”. Из этих 120 пациентов 104 были включены в окончательный анализ. У 25 пациентов КРП был диагностирован на I-II стадии (локализованный рак), у 43-х – с региональным распространением – на III стадии и у 35 пациентов был диагностирован метастатический КРП – на IV стадии. 26 пациентов имели правосторонний, а 78-левосторонний КРП. Среднее число курсов химиотерапии составило 7,8 (интервал 1-24). Только 25 больных получили таргетную терапию с бевацизумабом или цетуксимабом. Медиана времени наблюдения была 24 месяца (промежуток 3-106). Из общей популяции

к концу исследования были живы 58 пациентов. Медиана выживаемости для всех стадий вместе не была достигнута (> 24 месяцев). Медиана ОВ для IV стадии КРП была 17 месяцев. Медиана ОВ не различалась у пациентов с IV стадией левостороннего и правостороннего КРП (15 против 19 месяцев; $P=0,91$). Медиана ОВ значительно различалась среди пациентов с IV стадией, которые получали только химиотерапию и теми, кто получал комбинированную терапию (химиотерапия + таргетная) (22 и 14 месяцев соответственно; $P=0,008$). И это различие было более выражено у пациентов с левосторонним КРП, где ОВ была 14 месяцев в группе комбинированной терапии в противоположность 24 месяцам у больных, получивших только химиотерапию ($P=0,001$).

Заключение: наше исследование показало, что комбинированная терапия при IV стадии КРП (особенно левосторонней локализации) не превышала по эффективности сугубо химиотерапию и даже могла ухудшить выживаемость больных.

SUMMARY

THE ROLE OF PRIMARY TUMOR LOCATION IN TREATMENT EFFICACY AND SURVIVAL FEATURES OF COLORECTAL CANCER

Bardakhchyan S.^{1,2}, Tananyan A.¹, Mkhitarian S.¹, Zohrabyan D.^{1,2,3}, Safaryan L.^{1,2}, Avagyan A.³, Harutyunyan L.³, Arakelyan J.²

¹ Yerevan state medical university, department of oncology

² Haematology center after prof. R. Yeolyan, ministry of health of the Republic of Armenia

³ Mikaelyan institute of surgery

Keywords: Colorectal cancer, primary tumor location, chemotherapy, targeted therapy, XELOX, FOLFOX, Bevacizumab.

Colorectal cancer (CRC) is one of the most widespread cancers in the world. It is on 3rd place worldwide by incidence and mortality. In Armenia it is on 2nd place among women and on 5th place among men. Survival among people with CRC differs widely even in the same stage group. There are various explanations for it and one of them is the location of primary tumor in colon. Some studies suggest that primary tumor location plays a role not only in survival differences, but it also can predict cancer sensitivity to various drugs and therefore treatment efficacy.

For this retrospective hospital based study we collected data of CRC patients who received treatment in chemotherapy department of “Muratsan” university clinic during 2010-2018 years. Patients received chemotherapy FOLFOX/XELOX or FOLFIRI/XELIRI regimens ± targeted therapy with bevacizumab or cetuximab. The whole population was divided into two groups by tumor location: right sided (from caecum to transverse colon) and left sided (from splenic flexure to rectum). Overall survival (OS) and treatment effectiveness were studied among these groups and compared with statistical programs.

During mentioned period 120 patients with CRC were treated in chemotherapy department of “Muratsan” university clinic.

After data processing 104 patients were included in final analysis. From them 25 patients were diagnosed with localized CRC (I-II stage), 43 with regional spread CRC (III stage) and 35 with metastatic CRC (IV stage). 26 patients have right sided while 78 left sided CRC. Average number of chemotherapy cycles received was 7.8 (range 1-24). Only 25 patients received targeted therapy with bevacizumab or cetuximab. Median follow up time was 24 months (range 3-106). From the whole population 58 patients were alive by the end of study. Median survival for all stages combined was not reached (> 24 months). Median OS for IV stage CRC was 17 months. Median OS wasn't different between right and left sided IV stage CRC patients (15 vs 19 months; $P=0.91$). Median OS was significantly different between IV stage CRC patients who received only chemotherapy and those who received combined (chemotherapy+targeted) therapy (22 and 14 months respectively; $P=0.008$). And this difference was even more significant in left sided CRC patients group where OS was 14 months in combined therapy group vs 24 months in only chemotherapy group ($P=0.001$).

Conclusion: Our study shows that combined therapy for IV stage CRC patients (especially left sided ones) was not superior to chemotherapy alone and could even worsen survival.

ԲՈՒԺՅԻՄՆԱՐԿՆԵՐ ԴԻՄԱԾ ՄԵԿՈՒՍԱՑՎԱԾ ԳԱՆԳՈՒՂԵՂԱՅԻՆ ՎՆԱՍՎԱԾՔՈՎ ՅԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ԶՅՈՍԴԻՏԱԼԱՑՄԱՆ ՊԱՏՃԱՌՆԵՐԸ. ԲԺՇԿԱԿԱԶՄԱԿԵՐՊԱԿԱՆ ՄՈՏԵՑՈՒՄՆԵՐԻ ՀԱՄԵՄԱՏԱԿԱՆ ԳՆԱՅԱՏԱԿԱՆԸ

Միրզոյան Յ.Յ.^{1*}, Հայրապետյան Ա.Կ.²

¹ԵՊԲՀ, Նյարդավիրաբուժության ամբիոն

²ԵՊԲՀ, հանրային առողջության ամբիոն

Ստացված է 28.07.2019, գրախոսված է 29.08.2019, ընդունված է 19.09.2019:

Բանալի բառեր՝ գլխուղեղ, մեկուսացված գանգուղեղային վնասվածք, ամբուլատոր բուժօգնություն, բժշկականակերպական մոտեցումներ, գանգոսկրի վնասվածք, համակարգչային շերտագրություն, ռենտգենաբանական հետապոտություն:

Ամբողջ աշխարհում բնակչության շրջանում մահվան հանգեցնող հիմնական պատճառների շարքում ուրույն տեղ ունեն վնասվածքները: Դրան, լինելով աշխատունակ տարիքի բնակչության մահվան հիմնական պատճառները, գերազանցում են այդ տարիքային խմբում սիրտ-անոթային և քաղցկեղային հիվանդությունների մահացության ցուցանիշների մակարդակները: Վնասվածքներից մահացած հիվանդների գրեթե կեսի մահվան պատճառը մեկուսացված գանգուղեղային վնասվածքն (ՄԳՈՒՎ) է, որն Նշված տարիքային խմբում հաշմանդամության հանգեցնող հիմնական ախտաբանությունն է: Այն լրջագույն դեր ունի նաև ժամանակավոր անաշխատունակության առաջացման հարցում [2,4,7,11,12]: Սա պայմանավորված է նրանով, որ ՄԳՈՒՎ-ի դեպքում դիտվում են առաջնային և երկրորդային ախտահարումներ: Առաջնային ախտահարումն առաջանում է գանգոսկրի, ուղեղաթաղանթների, ուղեղայնույթի, գլխուղեղի անոթների, լիքվորային համակարգի վրա ունեցած վնասող գործոնի անմիջական ազդեցությամբ, իսկ երկրորդային վնասումն առաջանում է բարդ և բազմատիպ ախտաֆիզիոլոգիական գործընթացների արդյունքում, որոնք ծագում են վնասվածքի պահին և զարգանում ժամանակի ընթացքում՝ պայմանավորված տարաբնույթ գործոններով՝ ներզանգային (ներզանգային հիպերթենզիա,

գլխուղեղի այտուց, անոթակծկանք՝ վազոկոնստրիկտիվ անգիոպաթիա, գլխուղեղի տեղային և ամբողջական արյունահոսքի խանգարում, նյարդային բջիջների նյութափոխանակության խանգարումներ, հիդրոցեֆալիա, ներզանգային ինֆեկցիոն բարդություններ, տրանսմեմբրանային իոնային դիսբալանս, էքսայտոտոքսիկություն, բջիջների վնասումն ազատ ռադիկալներով) և արտագանգային (զարկերակային հիպոթենզիա, հիպօքսեմիա, սակավարյունություն, հիպերթերմիա, հիպերկամ հիպոկապնիա, էլեկտրոլիտային փոխանակության խանգարումներ, հիպերկամ հիպոգլիկեմիա, թթվահիմնային հավասարակշռության խանգարումներ, բորբոքային համակարգային պատասխանի համախտանիշ և այլն) [1,6,8,9]:

ՄԳՈՒՎ-ի ախտորոշման և բուժման գործընթացի կազմակերպման և իրականացման հարցում գործող մոտեցումների տարբերությունները հանգեցրել են նրան, որ բուժօգնության (ԲՅ) մի մասում հոսպիտալացվում են բոլոր այն հիվանդները, որոնց դեպքում ախտորոշվել է ՄԳՈՒՎ, կամ ենթադրվել է դրա հնարավոր առկայությունը, իսկ մյուսների դեպքում՝ միայն ծանր աստիճանի ՄԳՈՒՎ կամ ծանր և միջին աստիճանի ՄԳՈՒՎ [3, 5, 10, 13]:

Հաշվի առնելով վերը նշվածը՝ արդիական և կարևոր խնդիր է պարզել ԲՅ դիմած ՄԳՈՒՎ-ով հիվանդների չհոսպիտալացման պատճառները և նրանց ցուցաբերվող ամբուլատոր բուժօգնության կազմակերպման մոտեցումները, որն էլ սույն հետազոտության նպատակն է:

Հետազոտության նյութը և մեթոդները

Հետազոտության առաջնային նյութ են դարձել Հայաստանի Հանրապետության տարբեր քաղաքների՝ մայրաքաղաք Երևանի երկու նեղ մասնագիտացված ԲՅ-ներում և մարզկենտրոններ Գյումրիի, Վանաձորի, Հրազդանի, Աշտարակի համանուն ԲՅ-ներում ՄԳՈՒՎ-ով հիվանդներին ցուցաբերված բժշկական օգնության

* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ

Յ.Յ. Միրզոյան
ԵՊԲՀ, Նյարդավիրաբուժության ամբիոն
Հասցե՝ Մարզարյան 6, ՀՀ, Երևան
Էլ. փոստ՝ m.hayk@mail.ru
Հեռ.՝ (+374) 43 43 20 20

կազմակերպման և իրականացման տվյալները, որոնք գրանցված են համապատասխան փաստաթղթերում՝ հիվանդության նկարագրերում և ամբուլատոր դեպքերի գրանցամատյաններում: Ընտրված երկու նեղ մասնագիտացված ԲՅ-ներն են՝ «Արմենիա» ԲԿ և «Էրեբունի» ԲԿ (այսուհետ՝ «Արմենիա» ԲՅ և «Էրեբունի» ԲՅ), որոնք ունեն նյարդավիրաբուժական բաժանմունք և համակարգչային շերտագրություն (ՅՇ) իրականացնող սարքավորում:

Յետազոտության մեջ ընդգրկվել են 2845 հիվանդ, որոնցից 1927-ը՝ նեղ մասնագիտացված ԲՅ-ներում, 918-ը՝ մարզային ԲՅ-ներում: ՄԳՈՒԿ-ով հիվանդներից 1393-ը հոսպիտալացվել են և բուժվել ստացիոնար պայմաններում, իսկ 1452-ը՝ չեն հոսպիտալացվել: Նրանց ցուցաբերվել է ամբուլատոր բուժօգնություն:

ԲՅ-ներ դիմած ՄԳՈՒԿ-ով հիվանդների չհոսպիտալացման պատճառները երկուսն են եղել՝ հիվանդների հրաժարվելը ստացիոնար բուժումից առհասարակ և այլ ԲՅ տեղափոխվելը հիվանդների ցանկությամբ, իսկ մարզային ԲՅ-ներում նաև հերթապահ բուժանձնակազմի ցուցումով (թվով 61 հիվանդ): Նեղ մասնագիտացված ԲՅ-ներում 75 հիվանդ հրաժարվել է հոսպիտալացումից՝ պատճառաբանելով, որ ցանկանում են ստացիոնար բուժում ստանալ այլ ԲՅ-ում:

1115 հիվանդներ ամբուլատոր բուժօգնություն են ստացել նեղ մասնագիտացված ԲՅ-ներում, որոնցից 636-ը՝ «Արմենիա» ԲՅ-ում և 479-ը՝ «Էրեբունի» ԲՅ-ում, իսկ 337-ը՝ մարզային ԲՅ-ներում, որոնցից 135-ը՝ Գյումրիի ԲՅ-ում, 54-ը՝ Վանաձորի ԲՅ-ում, 69-ը՝ Աշտարակի ԲՅ-ում, 79-ը՝ Յրազդանի ԲՅ-ում:

ՄԳՈՒԿ-ի ախտորոշման համար իրականացվել է նյարդաբանական զննում, գանգի ռենտգենաբանական և գլխուղեղի ՅՇ հետազոտություններ, ինչպես նաև հարկլինիկական հետազոտություններ՝ Էխոէնցեֆալոսկոպիա (ԷխոԷՍ) և նյարդաօֆթալմոլոգիական հետազոտություն:

Նեղ մասնագիտացված ԲՅ-ներից «Արմենիա» ԲՅ-ում գանգի ռենտգենաբանական հետազոտություն է իրականացվել 444 հիվանդի դեպքում, գլխուղեղի ՅՇ հետազոտություն՝ 15 դեպքում, ԷխոԷՍ՝ 10 դեպքում, իսկ նյարդաօֆթալմոլոգիական հետազոտություն չի իրականացվել ամբուլատոր պայմաններում: «Էրեբունի» ԲՅ-ում գանգի ռենտգենաբանական հետազոտություն է իրականացվել 272 հիվանդի դեպքում, գլխուղեղի ՅՇ հետազոտություն՝ 204 դեպքում, ԷխոԷՍ՝ 2 դեպքում և նյարդաօֆթալմոլոգիական հետազոտություն՝ 8 դեպքում (աղ. 1):

Մարզային ԲՅ-ներում գանգի ռենտգենաբանական հետազոտություն իրականացվել է 45 հիվանդի

դեպքում՝ Գյումրիի ԲՅ-ում, 23-ի դեպքում՝ Վանաձորի ԲՅ-ում, 35-ի դեպքում՝ Աշտարակի ԲՅ-ում և 35 հիվանդի դեպքում՝ Յրազդանի ԲՅ-ում: Թեպետ Գյումրիի և Վանաձորի ԲՅ-ներում առկա է եղել գլխուղեղի ՅՇ հետազոտություն իրականացնող սարքավորում, սակայն այդ հետազոտությունը կատարվել է 1 հիվանդի դեպքում, որը դիմել էր Գյումրիի ԲՅ: Մարզային ԲՅ-ներում հարկլինիկական հետազոտություններ չեն իրականացվել ՄԳՈՒԿ-ով հիվանդների շրջանում ամբուլատոր բուժօգնություն ցուցաբերելիս:

ՄԳՈՒԿ-ի նյարդաբանական դրսևորումներով պայմանավորված հիվանդները բաժանվել են երկու խմբի, որոնցից առաջին խմբում ընդգրկվել են այն հիվանդները, որոնց դեպքում չեն հայտնաբերվել ուղեղաթաղանթային կամ օջախային ախտահարման նշաններ, երկրորդ խմբի հիվանդների դեպքում հայտնաբերվել են ուղեղաթաղանթային կամ օջախային ախտահարման նշաններ կամ ունեցել են գիտակցության խանգարում: Ըստ այդմ նեղ մասնագիտացված ԲՅ-ներ դիմած և չհոսպիտալացված հիվանդներից 1069-ը ընդգրկվել է առաջին խմբում, 46-ը՝ երկրորդ խմբում (աղ. 1):

Մեր կողմից հիվանդներն ըստ կլինիկական, անամնեստիկ և ռադիոլոգիական ախտանիշների բաժանվել են 3 խմբի. առաջին խմբի հիվանդների դեպքում առկա են եղել միայն ՄԳՈՒԿ-ին բնորոշ սուբյեկտիվ ախտանիշներ՝ հիվանդի գանգատները և անամնեսզը (գլխացավ, սրտխառնոց, գլխապտույտ, ամնեսիա): Մյուս խմբերում հիվանդներն ունեցել են ՄԳՈՒԿ-ին բնորոշ օբյեկտիվ ախտահարման նյարդաբանական կամ ռադիոլոգիական ախտանիշներ: Մասնավորապես երկրորդ խմբում ընդգրկվել են այն հիվանդները, որոնց դեպքում հայտնաբերվել են ակնաշարժ նյարդերի ախտահարման նշաններ, որովայնային ռեֆլեքսների ընկճում, հավասարաչափ հիպեր- կամ հիպոռեֆլեքսիա, ձեռքերի հիպերհիդրոզ, 6-րդ նյարդերի պարեզ, իսկ ռադիոլոգիական հետազոտության տվյալներով գանգոսկրի կամ ներգանգային տարածությունում որևէ վնասվածքային փոփոխություն չի հայտնաբերվել: Հիվանդների երրորդ խմբում են ընդգրկվել նրանք, որոնց դեպքում հայտնաբերվել են ուղեղաթաղանթային կամ օջախային ախտահարման նշաններ, գիտակցության խանգարում կամ գանգոսկրի կոտրվածք կամ ներգանգային վնասվածքային փոփոխություններ: Ըստ այդմ՝ նեղ մասնագիտացված ԲՅ-ներ դիմած և չհոսպիտալացված հիվանդներից 254-ը ընդգրկվել են առաջին խմբում, 800-ը՝ երկրորդ խմբում, 61-ը՝ երրորդ խմբում (աղ. 2):

Յավաբազրված տվյալներն ու բոլոր չափորոշիչները ցուցանիշները ծածկագրվել և

Աղյուսակ 1

Նեղ մասնագիտացված ԲՅ-ում ամբուլատոր իրականացվող ախտորոշիչ հետազոտությունների ընտրությունը՝ կախված ՄԳՈՒՎ-ի նյարդաբանական դրսևորումից

	Գլխուղեղի ցնցում/?				Թեթև սալջարդ				Միջին սալջարդ				Ընդամենը	
	1-ին խումբ		2-րդ խումբ		1-ին խումբ		2-րդ խումբ		1-ին խումբ		2-րդ խումբ			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
«Արմենիա» ԲՅ														
Ռենտգենաբանական հետազոտություն														
կատարված	429	70,6	2	40,0	9	69,2	4	50,0	0	0,0	0	0,0	444	69,8
չկատարված	179 ^a	29,4	3	60	4 ^d	30,8	4	50,0	2	100,0	0	0,0	192	30,2
Գլխուղեղի ՅՇ հետազոտություն														
կատարված	10	1,6	0	0,0	2	15,4	1	12,5	2	100,0	0	0,0	15	2,4
չկատարված	598 ^c	98,4	5	100,0	11 ^e	84,6	7 ^b	87,5	0	0,0	0	0,0	621	97,6
Նյարդաօֆթալմոլոգիական հետազոտություն														
կատարված	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
չկատարված	608	100,0	5	100,0	13	100,0	8	100,0	2	100,0	0	0,0	636	100,0
ԷխոԷՍ														
կատարված	10	1,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	10	1,6
չկատարված	598	98,4	5	100,0	13	100,0	8	100,0	2	100,0	0	0,0	626	98,4
Ընդամենը	608	99,2	5	0,8	13	61,9	8	38,1	2	100,0	0	0,0	636	100,0
«Էրեբունի» ԲՅ														
Ռենտգենաբանական հետազոտություն														
կատարված	259	60,1	10	43,5	1	9,1	1	14,3	1	25,0	0	0,0	272	56,8
չկատարված	172 ^a	39,9	13	56,5	10 ^d	90,9	6	85,7	3	75,0	3	50,0	207	43,2
Գլխուղեղի ՅՇ հետազոտություն														
կատարված	170	39,4	12	52,2	10	90,9	5	71,4	4	100,0	3	100,0	204	42,6
չկատարված	261 ^c	60,6	11	47,8	1 ^e	9,1	2 ^b	28,6	0	0,0	0	0,0	275	57,4
Նյարդաօֆթալմոլոգիական հետազոտություն														
կատարված	7	1,6	0	0,0	1	9,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	8	1,7
չկատարված	424	98,4	23	100,0	10	90,9	7	100,0	4	100,0	3	100,0	471	98,3
ԷխոԷՍ														
կատարված	2	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,4
չկատարված	429	99,5	23	100,0	11	100,0	7	100,0	4	100,0	3	100,0	477	99,6
Ընդամենը	431	94,9	23	5,1	11	61,1	7	38,9	4	57,1	3	42,9	479	100,0

Ծանոթություն. ^a $\chi^2 = 15,51, p < 0,0001$, ^b $\chi^2 = 6,071, p = 0,048$, ^c $\chi^2 = 251,6, p > 0,0001$, ^d $\chi^2 = 9,27, p = 0,01$, ^e $\chi^2 = 14,94, p = 0,001$:

մուտքագրվել են մեր կողմից մշակված համակարգչային տվյալների բազայում: Բազայում մուտքագրված տվյալները մշակվել են վիճակագրական SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences - SPSS Inc, an IBM company, Chicago, Illinois, USA) ծրագրային փաթեթի միջոցով, որը հնարավորություն է տվել կիրառելու χ^2 թեստը: Նշված տվյալների վերլուծության հիման վրա կազմվել են աղյուսակներ: Յետազոտությունների արդյունքներն ընդունվել են վիճակագրորեն հավաստի առաջին տեսակի սխալի հավանականության $p < 0,05$ դեպքում:

Արդյունքները և քննարկումը

Սույն հետազոտության արդյունքում պարզվել է, որ ԲՅ դիմած ՄԳՈՒՎ-ով (2845) հիվանդները 51,0% (1452) դեպքերում չեն հոսպիտալացվել. սպա-

սարկվել են ամբուլատոր կարգով: Չհոսպիտալացման պատճառները երկուսն են եղել՝ հիվանդների հրաժարվելը ստացիոնար բուժօգնությունից և այլ հիվանդանոց տեղափոխվելը հիվանդի ցանկությամբ, իսկ մարզային ԲՅ-ներում նաև հերթապահ բուժանձնակազմի ցուցումով: Եթե մարզային ԲՅ-ներում չհոսպիտալացման (337) պատճառ կարող են լինել հերթապահ բուժանձնակազմի ցուցումով նեղ մասնագիտացված ԲՅ-ներ տեղափոխումը (61 (18,1%)), ապա վերջիններում այս պատճառի իսպառ բացակայությունն ամենևին չի նվազեցրել չհոսպիտալացման դեպքերի (1115) տեսակարար կշիռը ՄԳՈՒՎ-ով հիվանդների ընդհանուր քանակում (1927)՝ կազմելով 57,9%: Նրանց 93,3%-ն (1040) առհասարակ հրաժարվել է ստացիոնար բուժումից, իսկ 6,7%-ը (75) հրաժարվել է հոսպիտալացումից՝ պատճառաբանելով, որ

Աղյուսակ 2

Թեթև ՄԳՈՒՎ-ի ախտորոշման մոտեցումները ամբուլատոր պայմաններում նեղ մասնագիտացված ԲՅ-ներում.

ՄԳՈՒՎ-ի նոզոլոգիական ձևերը	Ըստ կլինիկական, ռադիոլոգիական ախտանիշների						Ընդամենը	
	1-ին խումբ		2-խումբ		3-րդ խումբ		n	%
	n	%	n	%	n	%		
«Արմենիա» ԲՅ								
գլխուղեղի ցնցում?	34 ^{a,c}	7,2	431 ^c	91,7	5 ^{a,c}	1,1	470	73,9
գլխուղեղի ցնցում	4 ^a	2,8	136 ^a	95,1	3 ^a	2,1	143	22,5
գլխուղեղի թեթև, միջին սալջարդ	0	0,0	11	47,8	12	52,2	23	3,6
ընդամենը	38	0,9	578	90,9	20	3,1	636	100,0
«Էրեբունի» ԲՅ								
գլխուղեղի ցնցում?	198 ^{a,b,c}	47,8	195 ^c	47,1	21 ^{a,b,c}	5,1	414	86,4
գլխուղեղի ցնցում	13 ^a	32,5	21 ^a	52,5	6 ^a	15,0	40	8,4
գլխուղեղի թեթև, միջին սալջարդ	5 ^d	20,0	6 ^d	24,0	14 ^d	56,0	25	5,2
ընդամենը	216	45,1	222	54,9	41	8,6	479	100,0

Ճանաչություն. ^a $\chi^2=46,9, p<0,0001$, ^b $\chi^2=8,11, p=0,017$, ^c $\chi^2=212,1, p<0,0001$, ^d $\chi^2=6,55, p=0,038$:

ցանկանում է ստացիոնար բուժում ստանալ այլ ԲՅ-ում:

Դիտարկված ԲՅ-ներում ամբուլատոր բժշկական օգնության կազմակերպման հարցում մոտեցումները տարբեր են եղել: Մասնավորապես «Արմենիա» ԲՅ-ում ամբուլատոր սպասարկված բոլոր հիվանդների (636) շրջանում իրականացվել է նյարդաբանական զննում, սակայն գործիքային հետազոտություններ կատարվել են ոչ բոլոր դեպքերում (աղ. 1): Նույնիսկ այնպիսի մատչելի հետազոտություն, ինչպիսին գանգի ռենտգենաբանական հետազոտությունն է, «Արմենիա» ԲՅ-ում կատարվել է 69,8%-ի (444) դեպքում, իսկ գլխուղեղի ՅՇ հետազոտությունը հիվանդների շրջանում կատարվել է միայն 2,4%-ի (15) դեպքում: Մինչդեռ դա բավականին ցածր ցուցանիշ է, եթե նկատի են առնվում ՄԳՈՒՎ-ի հնարավոր ելքերն ու բարդությունները: Ի տարբերություն «Արմենիա» ԲՅ-ի՝ «Էրեբունի» ԲՅ-ում (479) գանգի ռենտգենաբանական հետազոտությունն իրականացվել է (56,8% (272)) ավելի սակավ, սակայն շատ ավելի հաճախ է կատարվել գլխուղեղի ՅՇ հետազոտությունը (42,6% (204)): Հարկվինիկական հետազոտություններն անցկացվել են խիստ սակավադեպ, մասնավորապես ակնահատակի զննում իրականացվել է «Էրեբունի» ԲՅ-ում ընդամենը 1,7%-ի (8) դեպքում, որը չի անցկացվել «Արմենիա» ԲՅ-ում (0,0% (0)), որտեղ ԷխտԵՍ-ն իրականացվել է ընդամենը 1,6%-ի (10) դեպքում, իսկ «Էրեբունի» ԲՅ-ում սոսկ 0,4%-ի (2) դեպքում:

Մարզային ԲՅ-ներում ռադիոլոգիական հետազոտություններն անցկացվել են հարաբերորեն ավելի քիչ, իսկ հարկվինիկական հետազոտություններ առհասարակ չեն անցկացվել: Այսպես՝ հիվանդների շրջանում գանգի ռենտգենաբանական հետազոտությունն Աշտարակի ԲՅ-ում կատարվել է 50,7%-ի (35/69)

դեպքում, Հրազդանի ԲՅ-ում՝ 44,3%-ի (35/79) դեպքում, Վանաձորի ԲՅ-ում՝ 42,6%-ի (23/54) դեպքում, Գյումրիի ԲՅ-ում՝ 33,3%-ի (45/135) դեպքում, որտեղ գլխուղեղի ՅՇ հետազոտություն կատարվել է 1 դեպքում, իսկ Վանաձորի ԲՅ-ում այն չի իրականացվել:

Ուսումնասիրվել է նեղ մասնագիտացված ԲՅ-ներում ամբուլատոր կարգով իրականացվող ախտորոշիչ հետազոտությունների ընտրության կախվածությունը ՄԳՈՒՎ-ի նյարդաբանական դրսևորումներից:

Իրականացված վերլուծությամբ պարզվել է (աղ. 1), որ «Էրեբունի» ԲՅ-ում գլխուղեղի ցնցում/? ախտորոշումով (երբ ախտորոշվել կամ ենթադրվել է գլխուղեղի ցնցում) հիվանդների 1-ին խմբում, որտեղ ընդգրկված հիվանդների շրջանում չեն հայտնաբերվել ուղեղաթաղանթային կամ օջախային ախտահարման նշաններ, գանգուկրի ռենտգենաբանական հետազոտություն չի իրականացվել (39,9%-ի (172/431) դեպքում) զգալիորեն ավելի հաճախ ($\chi^2=15,51, p<0,0001$), քան «Արմենիա» ԲՅ-ում, որտեղ հիվանդների 1-ին խմբում գանգուկրի ռենտգենաբանական հետազոտություն չի իրականացվել 29,4%-ի (179/608) դեպքում:

«Արմենիա» ԲՅ-ում հիվանդների 1-ին խմբում գլխուղեղի ՅՇ հետազոտություն (98,3%-ի (598) դեպքում) չի իրականացվել զգալիորեն ավելի հաճախ ($\chi^2=251,6, p>0,0001$), քան «Էրեբունի» ԲՅ-ում (60,6%-ի (261) դեպքում): Նման օրինաչափություն է հայտնաբերվել նաև գլխուղեղի թեթև սալջարդ ախտորոշումով հիվանդների 1-ին խմբում, որոնց շրջանում «Էրեբունի» ԲՅ-ում գանգուկրի ռենտգենաբանական հետազոտություն չի կատարվել (90,9%-ի (10/11) դեպքում) հավաստիորեն ավելի հաճախ

($\chi^2=9,27$, $p=0,01$), քան «Արմենիա» ԲՀ-ում 30,8%-ի (4/13) դեպքում, իսկ գլխուղեղի ՅՇ հետազոտությունն «Արմենիա» ԲՀ-ում չի կատարվել (84,6%-ի (11/13) դեպքում) ավելի հաճախ ($\chi^2=14,94$, $p=0,001$), քան «Էրեբունի» ԲՀ-ում (9,1%-ի (1/11) դեպքում):

Գլխուղեղի թեթև սալջարդ ունեցող հիվանդների 2-րդ խմբում, որոնց շրջանում ՄԳՈՒՎ-ն արտահայտվել է ուղեղաթաղանթային կամ օջախային ախտանիշներով կամ ըստ ԳԽԳԱՍ-ի գիտակցության խանգարման սահմանային վիճակով, գլխուղեղի ՅՇ հետազոտությունն ավելի հաճախ «Արմենիա» ԲՀ-ում չի կատարվել (87,5%-ի (7/8) դեպքում), քան «Էրեբունի» ԲՀ-ում (28,6%-ի (2/7) դեպքում):

Այսինքն՝ եապես տարբերվել են մոտեցումները նեղ մասնագիտացված ԲՀ-ներում, մասնավորապես «Արմենիա» ԲՀ-ում առանց ուղեղաթաղանթային կամ օջախային ախտահարման նշանների դրսևորվող ՄԳՈՒՎ-ի դեպքում հիմնականում կատարվել է զանգուսկրի ռենտգենաբական հետազոտություն, մինչդեռ հազվադեպ է կատարվել գլխուղեղի ՅՇ հետազոտություն, որը հավաստիորեն ավելի հաճախ է իրականացվել «Էրեբունի» ԲՀ-ում, որտեղ վերջինիս տրվել է մեծ նշանակություն՝ անկախ ՄԳՈՒՎ-ի նյարդաբանական դրսևորումներից: Գլխուղեղի ՅՇ հետազոտության կատարման հարցում ունեցած մոտեցումներում նման հստակ տարբերություն է ($\chi^2=6,071$, $p=0,048$) եղել նույնիսկ ուղեղաթաղանթային կամ օջախային ախտանիշներով դրսևորվող գլխուղեղի թեթև սալջարդի դեպքում: Հարկլինիկական հետազոտություններից ինչպես նյարդաօֆթալմոլոգիական հետազոտությունը («Էրեբունի» ԲՀ-ում 1,7%-ի (8) դեպքում, «Արմենիա» ԲՀ-ում 0,0%(0)), այնպես էլ ԷխոԵՍ-ն («Էրեբունի»՝ 0,4%-ի (2) դեպքում, «Արմենիա»՝ 1,6%-ի (10) դեպքում) կատարվել են սակավադեպ:

Մեր կողմից իրականացված ուսումնասիրությամբ պարզ դարձավ, որ նեղ մասնագիտացված ԲՀ-ներում ամբուլատոր կարգով սպասարկված ՄԳՈՒՎ-ով հիվանդների դեպքում նյարդաբանական ախտանիշների և գործիքային հետազոտության տվյալների համադրման արդյունքում հաստատված ախտորոշմանն առնչվող մոտեցումները ևս եղել են տարբեր:

Վերլուծության արդյունքներից ակներև է (աղ. 2), որ «Էրեբունի» ԲՀ-ում գլխուղեղի ցնցում? (երբ ենթադրվել է գլխուղեղի ցնցում) զգալիորեն ($\chi^2=8,11$, $p=0,017$) ավելի հաճախ է ախտորոշվել հիվանդների 1-ին խմբում (91,7%-ի (198/216) դեպքում), որոնց դեպքում առկա են եղել միայն ՄԳՈՒՎ-ին բնորոշ սուբյեկտիվ նշաններ, քան հիվանդների 3-րդ խմբում (51,2%-ի (21/41) դեպքում), որոնք ունեցել են ուղեղաթաղանթային կամ

օջախային ախտանիշներ, գիտակցության խանգարում կամ ռադիոլոգիական հետազոտություններով հայտնաբերվել են ներզանգային վնասվածքային փոփոխություններ կամ զանգուսկրի կոտրվածքներ: Դիտարկվող ԲՀ-ներում կիրառվող մոտեցումները համեմատելիս պարզվել է, որ «Էրեբունի» ԲՀ-ում գլխուղեղի ցնցում? ախտորոշումով հիվանդները (414) ավելի հաճախ են ($\chi^2=46,9$, $p<0,0001$) ընդգրկված եղել 1-ին (47,8% (198)) և 3-րդ (5,1% (21)) խմբում, քան «Արմենիա» ԲՀ-ում, որտեղ գլխուղեղի ցնցում? ախտորոշումով (470) հիվանդներից 7,2%-ը (34) եղել է 1-ին, իսկ 1,1%-ը (5)՝ 3-րդ խմբից: «Արմենիա» ԲՀ-ում գլխուղեղի ցնցում? ախտորոշումով (470) հիվանդներից 2-րդ խմբի հիվանդները (91,7% (431)), որոնց դեպքում առկա են եղել ՄԳՈՒՎ-ին բնորոշ օբյեկտիվ նշաններ, բացառությամբ ուղեղաթաղանթային, օջախային կամ ռադիոլոգիական ախտանիշների, եղել են զգալիորեն ավելի շատ, քան «Էրեբունի» ԲՀ-ում, որտեղ գլխուղեղի ցնցում? ախտորոշումով (414) հիվանդներից 47,1%-ը (195) ընդգրկված են եղել 2-րդ խմբում ($\chi^2=212,1$, $p<0,0001$):

«Էրեբունի» ԲՀ-ում գլխուղեղի ցնցում ախտորոշումով հիվանդներն (40) ավելի ($\chi^2=46,9$, $p<0,0001$) հաճախ ընդգրկված են եղել 1-ին (32,5%(198)) և 3-րդ (15,0%(6)) խմբերում, քան «Արմենիա» ԲՀ-ում, որտեղ գլխուղեղի ցնցում ախտորոշումով (143) հիվանդներից 2,8%-ը (4) ընդգրկված են եղել 1-ին, իսկ 2,1%-ը (3)՝ 3-րդ խմբում:

«Արմենիա» ԲՀ-ում գլխուղեղի ցնցում ախտորոշումով հիվանդներն ավելի հաճախ են ընդգրկված եղել հիվանդների 2-րդ խմբում (95,1%(136)), քան «Էրեբունի» ԲՀ-ում (52,5%(21)): Այսինքն՝ «Արմենիա» ԲՀ-ում գլխուղեղի ցնցում ախտորոշելիս հիմնվել են միայն գլխուղեղի ցնցմանը բնորոշ օբյեկտիվ նշանների վրա, իսկ լոկ հիվանդի կողմից ներկայացված զանգատներն ու անամնեստիկ տվյալները դեռևս բավարար հիմք չեն գլխուղեղի ցնցում ախտորոշելու համար՝ ի տարբերություն «Էրեբունի» ԲՀ-ում կիրառվող մոտեցումների:

«Էրեբունի» ԲՀ-ում գլխուղեղի թեթև և միջին սալջարդ ախտորոշումով (25) հիվանդները հավաստիորեն ($\chi^2=6,55$, $p=0,038$) ավելի հաճախ են ընդգրկված եղել 3-րդ խմբում (56,0%(14)), քան 1-ին (20,0%(5)) կամ 2-րդ (24,0%(6)) խմբերում:

Եզրակացություն

Բուժիմասարկներ դիմած ՄԳՈՒՎ-ով հիվանդների կեսից ավելին չի հոսպիտալացվում՝ առաջարկված

հոսպիտալացումից հրաժարվելու պատճառով, ուստի անհրաժեշտ է բնակչության շրջանում կրթական, բացատրական աշխատանքներ տանել այսպիսի վնասվածքի հնարավոր ծանր հետևանքների և բարդությունների մասին, ստեղծել բարենպաստ պայմաններ, որոնք էապես կկրճատեն հոսպիտալացումից հի-

վանդների հրաժարման շարժառիթները: ՄԳՈՒԿ-ով հիվանդներին ցուցաբերվող ամբուլատոր բուժօգնության կազմակերպման մոտեցումներն էապես տարբերվում են առանձին բուժօգնությունում և վերանայման, համակարգման ու բարելավման կարիք ունեն:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология / Москва, 3, 2009, с. 11–102
2. Лихтерман Л.Б., Потапов А.А., Клевно В.А., Кравчук А.Д., Охлопков В.А. // Последствия черепно-мозговой травмы.//Судебная-медицина, Москва, 2(4), 2016, с. 4-20
3. Пономарева Е.Н., Смышчёр В.Б.//Лечение больных, перенесших черепно-мозговую травму/ Медицинские новости, Минск, 7, 2014,с. 4-16
4. Потапов А.А., Крылов В.В., Лихтерман Л.Б., Талыпов А.Э., Гаврилов А.Г., Петриков С.С. // Клинические рекомендации «лечение пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой».//Москва, 2014, 22с.
5. Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Охлопков В.А., Александрова Е.В., Филатова М.М., Маряхин А.Д., Латышев Я.А.// Клинические рекомендации, легкая черепно-мозговая травма/ Москва, 2016, 23с.
6. Талыпов А.Э. Хирургическое лечение тяжелой черепно-мозговой травмы //Автореф. дисс. ... докт. мед. наук / Москва, 2015, 39 с.
7. Frost R.B., Farrer T.J.,PrimoschM.HedgesD.W. Prevalence of Traumatic Brain Injury in the General Adult Population: A Meta-Analysis, Neuroepidemiology, 40(3), 2013, pp. 153-159
8. Gupta D.K., Singla R., Kale S.S., Sharma B.S. Intracerebral hypoglycemia and its clinical relevance as a prognostic indicator in severe traumatic brain injury: A cerebral microdialysis study from India. Neurol India 64, 2016,pp.259-64
9. Hodgkinson S., Pollit V., Sharpin C., Lecky F. Early management of head injury: summary of updated NICE guidance. BMJ 348, 2014, g104
10. Kerr Z.Y., Harmon K.J., Marshall S.W., Proescholdbell S.K., Waller A.E. The epidemiology of traumatic brain injuries treated in emergency departments in North Carolina, 2010-2011. North Carolina Medical Journal 75(1), 2014,pp. 8-14
11. Najem D., Rennie K., Ribocco-Lutkiewicz M., Ly D., Haukenfrers J., Liu Q., Nzau M., Fraser D.D., Bani-YaghoubM. Traumatic brain injury: classification, models, and markers. Biochemistry and Cell Biology,96(4), 2018,pp.391-406
12. Roozenbeek B., Maas A.I.R., Menon D.K. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury, Nature Reviews Neurology 9,2013,pp. 231-236
13. Tepas J.J., Pracht E.E., Orban B.L., Flint L.M. High-volume trauma centers have better outcomes treating traumatic brain injury. J.TraumaAcuteCareSurg. 74, 2013,pp.143-147

РЕЗЮМЕ

ПРИЧИНЫ, ПО КОТОРЫМ НЕ ГОСПИТАЛИЗИРУЮТСЯ ОБРАТИВШИЕСЯ В МЕДУЧРЕЖДЕНИЯ БОЛЬНЫЕ С ИЗОЛИРОВАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕДИКО-ОРГАНИЗАЦИОННЫХ ПОДХОДОВ

*Мирзоян А.О.¹, Айрапетян А.К.²

¹ ЕГМУ, Кафедра нейрохирургии

² ЕГМУ, Кафедра общественного здоровья

Ключевые слова: головной мозг, изолированная черепно-мозговая травма, амбулаторная медицинская помощь, медико-организационные подходы, компьютерная томография, рентген обследование.

Травмы являются одной из ведущих причин смерти во всем мире. Они, являясь основной причиной смертности среди населения трудоспособного возраста, по показателям смертности в данной возрастной группе превышают сердечно-сосудистые и раковые заболевания. Причиной смерти почти половины больных, умерших от травм, является изолированная черепно-мозговая травма (ИЧМТ), которая, в свою очередь, является основной причиной временной нетрудоспособности и инвалидности в указанной возрастной группе. Это обусловлено тем, что при ИЧМТ наблюдаются первичные и вторичные поражения. Если первичное поражение возникает при непосредственном воздействии повреждающего фактора на череп, мозговую ткань, менингеальные мембраны, мозговые сосуды и ликворную систему, то вторичное поражение возникает в результате сложных и многообразных патофизиологических процессов, возникающих как во время травмы, так и в последствии в силу различных факторов. Различия в медико-организационных подходах к диагностике и

лечению ИЧМТ привели к тому, что в одних медучреждениях госпитализируются все пациенты с диагностированной ИЧМТ или даже предположением на его возможное наличие, а в других – только больные с ИЧМТ тяжелой и средней степени тяжести.

Учитывая вышесказанное, выяснение причин, по которым больные с ИЧМТ, обратившиеся в медучреждения не госпитализируются, а также сравнительная оценка различий в медико-организационных подходах к диагностике и лечению ИЧМТ представляются важной, актуальной задачей и явились целью данного исследования.

Первичным материалом исследования послужили данные, зарегистрированные в историях болезней и амбулаторных регистрационных журналах, касающиеся организации и оказания медицинской помощи в медицинских центрах (МЦ) города Еревана и областей (Гюмри, Ванадзор, Раздан, Аштарак). В Ереване исследования проводились в двух узкоспециализированных МЦ – «Армения» и «Эребуни», а в областях – в областных одноименных МЦ. В исследование были включены 2845 больных с ИЧМТ, из которых 1393 получили стационарное лечение, а 1452 – амбулаторное. 1927 больных получили медицинскую помощь в узкоспециализирован-

ных МЦ, а 918 – в областных МЦ.

Причинами, по которым больные не госпитализировались в столичных узкоспециализированных МЦ, являлись: отказ больных от предлагаемого стационарного лечения или желание больных лечиться в другой больнице, а в областных МЦ, помимо вышеуказанных, были и причины по медицинским показаниям.

Для диагностики ИЧМТ были проведены неврологические обследования, рентгенография черепа, КТ головного мозга, а также параклинические исследования, такие как эхоэнцефалоскопия и нейроофтальмологическое исследование. В частности, в узкоспециализированном МЦ «Армения» были проведены рентгенологические исследования черепа у 444 больных с ИЧМТ (при этом не госпитализированных в МЦ), КТ головного мозга у 15, эхоэнцефалоскопия у 10 больных, в то время как нейроофтальмологические исследования не проводились. В МЦ «Эребуни» было проведено рентгенологическое исследование черепа у 272 больных с ИЧМТ (не госпитализированных в МЦ), КТ головного мозга у 204, эхоэнцефалоскопия у 2, нейроофтальмологическое исследование у 8 больных.

В областных МЦ, в частности, в МЦ «Гюмри» было проведено рентгенологическое исследование черепа у 45 больных с ИЧМТ (не госпитализированных в МЦ), в МЦ «Ванад-

зор» – у 23 больных, в МЦ «Аштарак» – у 35 больных, а в МЦ «Раздан» – у 35 больных. Несмотря на то, что в МЦ «Гюмри» и МЦ «Ванадзор» было установлено необходимое оборудование для КТ-исследования головного мозга, это исследование было проведено лишь у одного больного в МЦ «Гюмри». В областных МЦ параклинические исследования у больных с ИЧМТ (не госпитализированных в МЦ) не проводились. Статистический анализ первичного материала исследования осуществлен с применением компьютерной программы SPSS 22.0 (статистический пакет для социальных наук). В результате исследования выяснилось, что более половины больных ИЧМТ, обратившихся в медучреждения, не госпитализируются из-за отказа больных в получении предложенного стационарного лечения. В этой связи необходимо проводить образовательную, разъяснительную работу среди населения о возможных тяжелых последствиях и осложнениях такой травмы, создавать в больницах благоприятные условия, которые существенно сократят количество отказов пациентов от госпитализации. Медико-организационные подходы к амбулаторной медицинской помощи больным с ИЧМТ, не госпитализированным в МЦ, резко различаются в отдельных МЦ и нуждаются в пересмотре, координации и улучшении.

SUMMARY

THE REASONS FOR NOT HOSPITALIZING PATIENTS WITH ISOLATED TRAUMATIC BRAIN INJURY APPLYING TO MEDICAL CENTERS, COMPARATIVE ASSESSMENT OF MEDICAL-ORGANIZATIONAL APPROACHES

*Mirzoyan H.H.¹, Hayrapetyan A.K.²

¹ YSMU, Department of Neurological Surgery

² YSMU, Department of Public Health

Keywords: brain, isolated traumatic brain injury, medical-organizational approaches, X-ray and CT scan.

Injuries are one of the leading causes of death worldwide. Being the main cause of mortality among the population of working age, in terms of mortality rates they exceed cardiovascular and cancer diseases in this age group. The cause of death of almost half of patients who died from injuries is isolated traumatic brain injury (TBI), which is the main cause of disability in this age group. It plays an important role in temporary disability. All this is due to the fact that primary and secondary lesions are observed in isolated TBI. If the primary lesion occurs with the direct impact of the damaging factor on the skull, brain tissue, meningeal membranes, cerebral vessels, liquor system, the secondary damage occurs as a result of complex and multi-type pathophysiological processes occurring at the time of injury and developing over time, due to various factors. Differences in medical-organizational approaches to the diagnosis and treatment of isolated TBI had resulted in hospitalization of all patients with isolated TBI by some medical centers (MC), and hospitalization of only patients with severe or moderate isolated TBI by other MC. Taking into account the above, an urgent and important task is to find out the reasons why patients with isolated TBI, who apply to MC, are not hospitalized, as well as the medical-organizational approaches, addressed in this study. The primary research is based on the data registered in histories and ambulatory logs and relating to the organization and

delivery of health care in MC of the city of Yerevan and the regional centers of Gyumri, Vanadzor, Hrazdan, Ashtarak. In Yerevan, the research was carried out in two highly specialized MC - "Armenia", "Erebuni", and in the regional MC of the same name. The study included 2845 patients with isolated TBI, of which 1393 received inpatient treatment, 1452 - outpatient. 1927 patients received medical care in a highly specialized MC, and 918 - in the regional MC. Patients were not hospitalized in highly specialized MC because of the refusal of inpatient treatment or because of the desire to receive treatment in another hospital, and in regional MC - due to medical reasons, in addition to the above mentioned ones. For the diagnosis of the isolated TBI, neurological examination, skull X-ray and CT scan of the brain was carried out, as well as paraclinical studies, such as echoencephalography and neuro-ophthalmologic study. The highly specialized "Armenia" MC conducted skull X-ray in 444 patients with isolated TBI who were not hospitalized in the MC, CT scan of the brain in 15 patients, echoencephalography in 10, and neuro-ophthalmologic study was not conducted. The "Erebuni" MC conducted skull X-ray in 272 patients with isolated TBI who were not hospitalized in the MC, CT scan of the brain in 204 patients, echoencephalography in 2 patients, and neuro-ophthalmologic study in 8. Among the regional MC, Gyumri MC conducted skull X-ray in 45 patients with isolated TBI who were not hospitalized in the MC, in Vanadzor MC - in 23, in Ashtarak MTS - in 35, and in Hrazdan MC - in 35. Despite the fact that CT scan was installed

in Gyumri MC and Vanadzor MC, this study was conducted in only one such patient in Gyumri MC. In the regional MC paraclinical studies were not conducted in patients with isolated TBI, who were not hospitalized in the MC. Statistical analysis of the primary research material was carried out by means of SPSS 22.0 software. The study revealed that more than half of patients with isolated TBI, who apply to MC, are not hospitalized because of the refusal of the proposed inpatient treatment.

So, it is necessary to ensure awareness among the population about the possible severe consequences and complications of such injury, to create favorable conditions that will significantly reduce the motives for refusal from hospitalization among patients. Medical-organizational approaches to outpatient medical care for patients with isolated TBI, who are not hospitalized in MC, differ drastically in individual MC and need to be revised, coordinated and improved.

ТРЕХРОСТКОВОЕ УГНЕТЕНИЕ КРОВЕТВОРЕНИЯ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ КОЛХИЦИНОМ У БОЛЬНОГО ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И АМИЛОИДНОЙ НЕФРОПАТИЕЙ В СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Симонян А.Х.¹, Айвазян А.А.², Минасян А.М.¹, Аракелян С.С.³, Варданян В.С.⁴

¹ ЕГМУ, Кафедра пульмонологии и нефрологии

² ЕГМУ, Клиника терапии, Университетская больница «Мурацан»

³ Гематологический центр им. проф. Р. О. Еоляна

⁴ ЕГМУ, Кафедра ревматологии

Статья получена: 20.03.2019 рецензирована: 29.04.2019 принята: 28.05.2019

Ключевые слова: колхицин, анакинра, миелодепрессия, периодическая болезнь, амилоидоз.

До настоящего времени наиболее эффективным средством лечения периодической болезни (ПБ) является колхицин. Благодаря терапии колхицином удалось изменить прогноз у многих больных; так, он позволил не только предупреждать приступы болезни, но и проводить профилактику и лечение амилоидоза [2, 13, 18]. Показано, что для профилактики приступов ПБ и амилоидоза в большинстве случаев бывает достаточной терапия колхицином в дозе 1 мг/сут [11, 16]. При уже развившемся амилоидозе требуется прием не менее 1,8-2 мг препарата в сутки [1, 3]. Колхицин достаточно хорошо переносится, применение препарата в терапевтической дозе (не более 2 мг/сут), как правило, не сопровождается развитием серьезных побочных реакций. Возникшие иногда диспепсические явления обычно не требуют полной отмены колхицина и устраняются уменьшением дозы, присоединением ферментных препаратов, диетой. Вместе с тем у пациентов со сниженной функцией почек отмечается возрастание риска побочных эффектов колхицина [6, 15].

Описано токсическое действие препарата на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, печень, костный мозг, нервную, сердечно-сосудистую систему и др. [9, 10, 17]. В связи с этим при почечной недостаточности рекомендуется уменьшение дозы препарата. Однако, на сегодняшний день не существует установленного уровня клубочковой фильтрации,

при котором необходимо снижение дозы колхицина [15]. В США принято при выраженном уменьшении функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин) начальную дозу колхицина снижать до 0,3 мг/сут, а дальнейшее ее повышение проводить только при тщательном мониторинге состояния больного [5].

Среди наших пациентов, особенно с высокопенетрантными мутациями, применение минимальных доз колхицина для купирования пароксизмов ПБ не всегда оказывалось эффективным, требовались более высокие дозы – в ряде случаев до 2 мг/сут. При этом, побочными эффектами, которые чаще всего отмечались у больных, были диспепсические симптомы и миопатия. Угнетение кроветворения мы наблюдали впервые. Данный случай интересен еще и тем, что токсическое действие колхицина было оказано одновременно на три ростка кроветворения.

Больной М., 1966 года рождения, с 7 лет отмечает рецидивирующие артриты голеностопных и коленных суставов, эризипелоидную эритему, эпизоды повышения температуры тела до 39°C. Была установлена ревматическая лихорадка, в связи с чем получал лечение бициллином, однако, без эффекта. В 18 лет, когда присоединились абдоминалгии, была диагностирована ПБ (M694V/M694V). Больному назначили колхицин в дозе 1 мг/сут, однако он препарат принимал нерегулярно. Постоянный прием колхицина в указанной дозе начал с 1998 года – с момента выявления белка в моче. На фоне лечения колхицином приступы ПБ полностью не купировались, чаще всего беспокоили суставные боли. В 2012 году отмечено повышение уровня креатинина крови до 119 мкмоль/л (СКФ по СКD-EPI 62,7 мл/мин), показатели клинического анализа крови были в пределах нормы. При поступлении в больницу «Мурацан» (06. 2014) состояние больного оценивалось как тяже-

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

А.Х. Симонян

ЕГМУ, Кафедра пульмонологии и нефрологии

Адрес: ул. Корюна 2, 0025, Ереван, Армения

Эл. почта: arminsimonyan@rambler.ru

Тел.: (+374) 77 76 20 48

лосте – наблюдались выраженная слабость, тошнота, диарея. Из лабораторных показателей обращали на себя внимание существенные изменения клинического анализа крови: гемоглобин – 81 г/л, эритроциты – $3,08 \cdot 10^{12}/л$, лейкоциты – $1,59 \cdot 10^6/л$ (нейтрофилы 24,6%), тромбоциты – $95 \cdot 10^9/л$. Уровень креатинина крови составлял 258 мкмоль/л (СКФ по СКД-ЕРІ 24,2 мл/мин). Пациент был осмотрен гематологом и для исключения первичной патологии системы кроветворения рекомендована биопсия костного мозга. При обследовании в костном мозге патологических изменений выявлено не было. Угнетение кроветворения расценили как результат токсического действия колхицина, усугубленное почечной недостаточностью. Колхицин временно отменили, назначили метилпреднизолон в дозе 20 мг/сут в течение 10 дней. На 5 день лечения были отмечены нормализация уровня лейкоцитов – $9,58 \cdot 10^6/л$ (нейтрофилы 63,7%) и тромбоцитов – $171 \cdot 10^9/л$, а также небольшое повышение уровня гемоглобина – 87 г/л (эритроциты – $3,39 \cdot 10^{12}/л$). Больной был выписан с рекомендацией дальнейшего возобновления лечения колхицином в минимальной дозе 0,5 мг/сут под контролем анализа крови. Однако, в связи с сохраняющимися приступами ПБ, больной самостоятельно увеличил ее до 1 мг/сут. Вновь было отмечено ухудшение лабораторных показателей: гемоглобин – 57 г/л, эритроциты – $2,2 \cdot 10^{12}/л$, лейкоциты – $1,32 \cdot 10^6/л$, тромбоциты – $120 \cdot 10^9/л$; на фоне диареи повысился уровень креатинина крови до 357 мкмоль/л. Дальнейшее лечение проводилось в одной из клиник Германии, куда пациент переехал на постоянное место жительства (12. 2014);

провели сеансы гемодиализа, отменили колхицин, назначили анакинру – 100 мг в день п/к. В течение 6 лет на фоне лечения анакинрой приступов ПБ не было, миелодепрессии не отмечено, больному планируется проведение трансплантации почки.

Таким образом, из-за ухудшения функции почек у пациента наблюдалось повышение токсичности колхицина, проявившееся миелодепрессией. Очевидно, что лечение больных ПБ с амилоидной нефропатией на стадии почечной недостаточности представляет значительные трудности – купирование приступов болезни минимальными дозами колхицина не всегда удается, а повышение дозы чревато развитием побочных эффектов. При коррекции терапии такие пациенты требуют индивидуального подхода и проведения тщательного клинико-лабораторного мониторинга.

В последнее время все чаще появляются публикации об эффективности при ПБ биологических препаратов, особенно тех, которые блокируют активность провоспалительного IL1: анакинра (Кинерет), канакинумаб (Иларис), риланцефт (Аркалист) [4,12, 21]. Показано, что около 15% пациентов с ПБ могут нуждаться в блокаторах IL1 как терапии следующей линии в связи с непереносимостью или недостаточной эффективностью колхицина. В настоящем препарате находятся на этапе активного исследования, в том числе оценивается их результативность в плане профилактики и лечения амилоидоза, а также безопасность при применении на стадии почечной недостаточности [7, 8, 14, 19, 20].

ЛИТЕРАТУРА

1. Козловская Л.В. Амилоидоз // Терапевтический архив. 1998, № 6, с. 62-70
2. Рамеев В.В., Симонян А.Х., Саркисова И.А и др. Амилоидоз и наследственные периодические аутовоспалительные синдромы. Клиницист, 2008, 2:6-15
3. Симонян А.Х. Клинико-генетические факторы риска амилоидоза почек у больных периодической болезнью: дисс. канд. мед. наук, М., 2003
4. Akar S., Cetin P., Kalyoncu U. et al. Nationwide experience with off-label use of interleukin-1 targeting treatment in Familial Mediterranean Fever patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2018, 70(7): 1090-1094. doi: 10.1002/acr.23446.
5. AR Scientific Inc. Highlights of prescribing information: colchicine (Colcrys). Jul. 2009, Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022352lbl.pdf
6. Ben-Chetrit E., Scherrmann J.M., Zyller-Katz E., Levy M. Colchicine disposition in patients with FMF renal impairment. // *Rheum.* 21, 1994, p. 710-713
7. Bilginer Y., Ayaz N.A., Ozen S. Anti-IL-1 treatment for secondary amyloidosis in an adolescent with FMF and Behcet's disease. *Clin. Rheumatol.*, 2010, 29(2): 209-210. doi: 10.1007/s10067-009-1279-8.
8. De Benedetti F., Anton J., Ben-Chetrit E. et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with periodic fever syndromes (colchicine-resistant FMF, HIDS/MKD and TRAPS): results from a Phase 3, Pivotal, Umbrella Trial. *Arthritis Rheumatol.*, 2016, 68 (Suppl 10): 3205.
9. Dubois V., Rey N., Constant H., Scerrmann J.M., Berthier J.C., Aulagner G. Colchicine poisoning apropos of a pediatric case. // *Therapy.* 1994 Jul-Aug 49 (4), p. 339-42
10. Evants T.I., Wheeler M.T., Small R.E., Breitbach S.A., Sanders K.M., Roberts W.N. FMF // *J. Rheum.*, 1996 Jan, 23(1), p. 143-8
11. Lagrue G., Koeger A.C., Benaym J.C., Sobel A. Colchicine treatment of renal amyloidosis in familial paroxysmal polyserositis. *Ann. Med. Interne (Paris)*, 1981, 132(7): 496-500
12. Laskari K., Boura P., Dalekos G.N. et al. Longterm beneficial effect of canakinumab in colchicine-resistant Familial Mediterranean Fever. *J. Rheumatol.*, 2017, 44(1):102-109. doi: 10.3899/jrheum.160518.
13. Livneh A., Zemer D., Langevitz P., Shemer J., Sohar E., Pras M. Colchicine in the treatment of AA and AL amyloidosis. *Semin. Arthritis Rheum.*, 1993, 23(3): 206-14
14. Ozen S., Bilginer Y., Aktay Ayaz N., Calguneri M. Anti-interleukin 1 treatment for patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine. *J. Rheumatol.*, 2011, 38(3): 516-518. doi: 10.3899/jrheum.100718.
15. Ozen S., Demirkaya E., Erer B. et al. EULAR recommendations for the

management of familial Mediterranean fever. *Ann. Rheum. Dis.*, 2016, 75: 644-651

16. Peters R.S., Lehman T.J., Schwabe A.D. Colchicine use for familial Mediterranean fever. Observations associated with long-term treatment. *West J. Med.*. 1983. 138(1): 43-6

17. Puttermann C., Ben-Chetrit E., Caraco Y., Levy M. Colchicine intoxication clinical pharmacology; risk factors features and managment.// *Semin. Arthritis Rheum.*, 1991, Dec 21 (3), p. 143-155

18. Simsek H., Kadayifci A., Kirazli S. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in familial Mediterranean fever. *Clin. Rheumatol.*, 1996, 15(2): 216-8

19. Sozeri B., Kasapcopur O. Biological agents in familial Mediterranean fever focusing on colchicine resistance and amyloidosis. *Curr. Med. Chem.*, 2015, 2(16): 1986-1991

20. Stankovic Stojanovic K., Delmas Y., Torres P.U. et al. Dramatic beneficial effect of interleukin-1 inhibitor treatment in patients with familial Mediterranean fever complicated with amyloidosis and renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2012, 27(5):1898-1901. doi: 10.1093/ndt/gfr528.

21. Varan O., Kucuk H., Babaoglu H. et al. Efficacy and safety of interleukin-1 inhibitors in familial Mediterranean fever patients complicated with amyloidosis. *Mod. Rheumatol.*, 2018:1-4. doi: 10.1080/14397595.2018.1457469.

ԱՍՓՈՓՈՒՄ

ԿՈԼԽԻՑԻՆԱՅԻՆ ԲՈՒԺՄԱՆ ԸՆԹԱՑՔՈՒՄ ՉԱՐԳԱՑԱԾ ԱՐՅՈՒՆԱՍԵՂԾՄԱՆ ԵՌԱԾԻԼ ԸՆԿՈՒՄԸ ՊԱՐԲԵՐԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆՂՈՒԹՅԱՄԲ ԵՎ ԶՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ԵՐԻԿԱՄԱՅԻՆ ԱՆԲԱԿԱՐԱՐՈՒԹՅԱՆ ՓՈՒԼՈՒՄ ԱՍԻԼՈՒՂԱՅԻՆ ՆԵՖՐՈՊԱԹԻԱՅՈՎ ՀԻՎԱՆՂՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ

Սիմոնյան Ա.Խ.¹, Այվազյան Ա.Ա.², Մինասյան Ա.Ս.¹, Առաքելյան Ս.Ս.³, Վարդանյան Վ.Ս.⁴

¹ ԵՊԲՀ, պուլմոնոլոգիայի և նեֆրոլոգիայի ամբիոն
² ԵՊԲՀ, թերապիայի կլինիկա, «Մուրացան» համալսարանական հիվանդանոց
³ Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվան արյունաբանական կենտրոն
⁴ ԵՊԲՀ, ռևմատոլոգիայի ամբիոն

Բանալի բառեր՝ կոլխիցին, անակինրա, միելոդեպրեսիա, պարբերական հիվանդություն, ամիոիդոզ:

Կոլխիցինը ընտրության դեղամիջոց է պարբերական հիվանդության բուժման համար: Կոլխիցինային բուժումը կանխում է հիվանդության նոպաները և կանխարգելում է ամիոիդոզի զարգացումը: Պատրաստուկը բավականին անվտանգ է, թերապևտիկ դեղաչափերով կիրառելիս կողմնակի ազդեցությունները զարգանում են հազվադեպ, սակայն երիկամային անբավարարության փուլում ամիոիդոզին նեֆրոպաթիայով հիվանդների շրջանում կոլխիցինային տոքսիկության ռիսկը մեծանում է: Հոդվածում նկարագրված

է կլինիկական դեպք, որտեղ ամիոիդոզին նեֆրոպաթիայով և երիկամային անբավարարությամբ հիվանդի դեպքում 1 մգ օրական դեղաչափով կոլխիցինային թերապիան հանգեցրել է արյունաստեղծման եռաձիլ ընկճման: Երիկամային անբավարարության դեպքում անհրաժեշտ է ցուցաբերել անհատական մոտեցում և իրականացնել խիստ կլինիկական և լաբորատոր մոնիտորինգ պրեպարատի դեղաչափը որոշելիս: Քննարկվում է նաև IL1-պաշարիչներով այլընտրանքային թերապիան այն հիվանդների շրջանում, ում դեպքում նկատվում է կոլխիցինի անտանելիություն կամ անբավարարողունակություն:

SUMMARY

COLCHICINE TREATMENT AS A CAUSE OF TRILINEAGE SUPPRESSION OF BLOOD FORMATION IN A PATIENT WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER AND AMYLOID NEPHROPATHY COMPLICATED BY END-STAGE RENAL DISEASE

Simonyan A.Kh.¹, Ayvazyan A.A.², Minasyan A.M.¹, Araqelyan, S.S.³, Vardanyan V.S.⁴

¹ YSMU, Department of Pulmonology and Nephrology
² YSMU, Department of Internal Diseases, "Muratsan" University Hospital
³ Center of Hematology after prof. R. Yeolyan
⁴ YSMU, Department of Rheumatology

Keywords: colchicine, anakinra, mielodepression, familial Mediterranean fever, amyloidosis.

Colchicine is a preparation of choice in the treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF). Colchicine treatment prevents occurrence of attacks of disease and development of amyloidosis. The drug is rather safe, in therapeutic doses it rarely causes side effects. Nevertheless, in patients with amyloid nephropathy complicated by end-stage renal disease the risk of colchicine toxicity increases. In current article we present a clin-

ical case of a patient with amyloid nephropathy and end-stage renal disease, whose treatment with colchicine in daily dose of 1.0 mg had caused trilineage suppression of blood formation. An individualized approach and a strict clinical and laboratory monitoring are essential when determining the dose of preparation in patients with renal failure. An alternative treatment with IL1-blockers in patients with intolerance and/or insufficient efficacy of colchicine is also being discussed.

УДК: 616.895.1:155.232

БИПОЛЯРНЫЕ ЛИЧНОСТНЫЕ ТИПЫ КАК ПРЕДИКТОРЫ И ФАКТОРЫ РИСКА АГРЕССИИ И ВРАЖДЕБНОСТИ

Секоян Э.С.

ЕГМУ, кафедра реабилитологии, физиотерапии и спортивной медицины

Статья получена: 20.09.2019, рецензирована: 14.10.2019, принята: 27.10.2019

Ключевые слова: агрессия, биполярные личностные типы, предикторы, факторы риска.

Наметившаяся за последние два десятилетия тенденция к беспрецедентному росту агрессии и насилия на фоне нарастающих процессов глобализации, локальных войн, межэтнических и межличностных конфликтов, является веским аргументом и основной причиной повышенного интереса исследователей самого различного профиля к изучению проблемы агрессии, враждебности и насилия. Современные концептуальные модели основаны на результатах исследования биогенетических и биосоциальных факторов агрессии и насилия. В частности, обсуждается роль иммунорезноэндокринных и генетических факторов в процессах эскалации агрессии и насилия [15, 18, 24]. Выявлена роль иммунной дисрегуляции и полиэндокринопатии в генезе аутоагрессии [17].

Рассматриваются вопросы взаимодействия автономных и контролируемых психологических процессов при агрессивных реакциях [4]. Получены данные, свидетельствующие о роли личностных особенностей в агрессивном поведении в провокационных и нейтральных условиях [5]. Разработана гипотетическая модель агрессии и проявлений насильственных действий у лиц молодого возраста [12]. Подчеркивается особая важность проблемы влияния жестоких видеоигр и, в целом, насильственного характера медиа на развитие у молодежи агрессии и насилия [1, 6, 10, 22]. В настоящее время все большее признание получает личностно-ориентированная модель генеральной агрессии (General Aggression Model), являющаяся своеобразной попыткой интегрировать существующие теории агрессии [2, 19].

В рамках изучения роли биполярных личностных

типов в проявлениях агрессии, враждебности и насилия, широко используется одна из современных версий моделей личности – пятифакторная модель (The Five-Factor Model), так называемая “Большая пятерка” (Big Five), – модель личности, включающая пять биполярных личностных характеристик: экстраверсию, доброжелательность, добросовестность (сознательность), нейротизм (эмоциональная неустойчивость) и интеллект. В частности, с помощью модели генеральной агрессии и BigFive выявлена взаимосвязь между личностными характеристиками и проявлениями агрессии [8, 9].

За последние годы число исследований, посвященных изучению личностных типов как предикторов и факторов риска проявлений агрессии и асоциального поведения, особенно среди молодежи, существенно возросло [13, 14, 21]. В метааналитическом обзоре детально представлены различные аспекты проблемы личностных особенностей антисоциального поведения и агрессии [11].

Рассмотренные данные послужили базовыми предпосылками для проведения настоящего исследования, целью которого явилось изучение роли особенностей биполярных личностных типов как предикторов и факторов риска развития агрессии и враждебности.

Материал и методы

Исследование проведено на кафедре Реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины ЕГМУ им. М. Гераци в 2018г. В проекте приняли участие 408 практически здоровых лиц-добровольцев. Формирование группы обследованных проведено методом случайной выборки. Тестирование респондентов было проведено как путем непосредственного контакта с обследуемыми (71%), так и электронного общения (29%). Исследуемая выборка включала в себя 157 мужчин (38,4%) и 251 женщин (61,6%). Средний возраст респондентов прошедших тестирование составлял $30,8 \pm 12,1$ лет ($M \pm SD$). Исследования проведены с помощью стандартизированных психометрических тестов (табл. 1).

Для выявления уровня агрессии и враждебности

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Э.С. Секоян

ЕГМУ, кафедра реабилитологии, физиотерапии и сп. медицины

Адрес: ул. Корюна 2, 0025, Ереван, Армения

Эл. почта: eduardsekoyan@yahoo.com

Тел.: (+374) 93 64 89 44

Таблица 1

Использованные в исследовании психометрические опросники

Стандартизированные психометрические тесты	Биполярные личностные характеристики (в баллах)
Eysenck Personality Inventory (EPI ₂)	интроверсия (0-10), экстраверсия (15-24)
Eysenck Personality Inventory (EPI ₃)	эмоциональная устойчивость (0-10), эмоциональная неустойчивость (15-24)
Rotter Internal-External Scale (RotterI-E ₀)	экстернальный тип (1-4) интернальный тип (7-10)
Jenkins Activity Survey (JAS)	личностный тип А (58-335) личностный тип В (460-754)
Toronto Alexithymia Scale (TAS)	неалекситимический тип (26-62) алекситимический тип (74-130)

Таблица 2

Градации уровня агрессии и враждебности по показателям опросника Buss-Durkee Hostility Inventory (BDHI)

Шкалы опросника BDHI	Уровень показателей (в баллах)		
	низкий	средний	высокий
Физическая агрессия	0-3	4-6	7-10
Вербальная агрессия	0-3	4-6	7-13
Косвенная агрессия	0-3	4-5	6-9
Раздражение	0-3	4-6	7-11
Обида	0-3	4-5	6-8
Подозрительность	0-3	4-6	7-10
Негативизм	0-1	2-3	4-5
Аутоагрессия	0-3	4-5	6-9
Индекс агрессивных реакций	0-15	16-23	24-43
Индекс враждебных реакций	0-7	6-11	12-18

использовали опросник Buss-Durkee Hostility Inventory (BDHI). Итоговый показатель оценивался в баллах.

Интегральные показатели: индекс агрессивных реакций (ИАР) рассчитывался на основе показателей физической, вербальной, косвенной агрессии и раздражения; индекс враждебных реакций (ИВР) – на основе показателей обиды и подозрительности (табл.2).

С целью выявления роли биполярных личностных типов как предикторов и факторов риска развития агрессии и враждебности, определялись следующие показатели: Odds ratio (OR) – отношение вероятности (шансов) события в одной группе к вероятности события в другой и Relative risk (RR) – относительный риск. Значения OR и RR < 1,0 свидетельствуют об отсутствии или низкой степени риска, а > 1,0 о повышенной степени риска [20,23]. Использование стандартизированных опросников позволило обеспечить максимальную степень невовлеченности исследователя в процесс сбора информации. Все процедуры, связанные с проведением опроса респондентов, кодированием информации, формированием банка данных, хранением первичного материала и результатов его обработки, проведены в

соответствии с критериями доказательной медицины и с соблюдением этических норм.

Биостатистика

Для статистической обработки полученных данных были использованы:

- ◆ корреляционный анализ: непараметрическая модель *Spearman*, модель *Pearson* и линейная регрессия;
- ◆ факторный и кластерный анализ (*Multivariate Exploratory Techniques: Factor Analysis, Cluster Analysis*).

Оценку степени значимости различий изучаемых показателей проводили согласно *t*-критерию Стьюдента. Статистический анализ проведен с помощью пакетов компьютерных программ STATISTICA 6, GraphPad Prism 4 и GraphPad Prism 5.

Результаты и обсуждение

Исходя из пошагового принципа, заложенного в основу настоящего исследования, на начальном этапе с помощью стандартизированных психометрических

Таблица 3

Частота выявления агрессии и враждебности при различных личностных типах (в%)

БИПОЛЯРНЫЕ ЛИЧНОСТНЫЕ ТИПЫ	физическая агрессия	Вербальная агрессия	Косвенная агрессия	Раздражение	Обида	Подозрительность	Негативизм	Аутоагрессия
Экстраверсия	43,8	67,9	50,4	47,9	22,3	28,9	34,7	65,3
Интроверсия	19,5	45,3	28,9	26,6	27,3	13,4	21,8	74,2
Нейротизм	34,5	69,1	52,5	46,9	35,8	34,6	36,4	63,9
Эмоц. устойчивость	28,4	49,6	28,5	20,3	22,7	11,4	18,7	49,6
Экстернальный тип	33,1	57,8	40,4	37,4	30,0	31,2	29,6	74,3
Интернальный тип	31,8	32,9	36,2	27,2	11,4	14,8	23,8	43,6
Личностный тип А	41,3	81,5	47,8	51,1	32,6	30,4	38,0	79,3
Личностный тип В	31,1	33,3	35,5	22,2	24,4	20,0	15,5	55,5
Алекситимический тип	31,3	31,5	48,2	40,8	37,2	35,2	31,1	79,5
Неалекситимический тип	29,6	29,3	29,6	28,9	17,2	15,6	30,5	55,4

тестов была изучена частота выявления биполярных личностных типов в выборке респондентов. Как следует из представленных данных, процент выявления респондентов по личностным типам интроверсия/экстраверсия, эмоциональная устойчивость/неустойчивость (нейротизм), как и алекситимический/неалекситимический тип был примерно одинаков. Обращает на себя внимание, что экстернальный тип выявлен в 56,3%, а интернальный – лишь в 21,5%. Аналогичная картина выявлена в отношении личностных типов А (22,5%) и В (11,9%), рис.1.

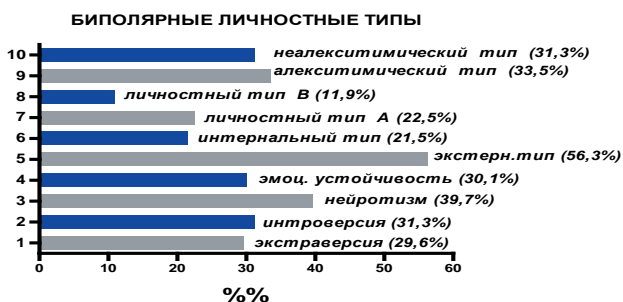


Рис. 1. Частота распределения исследуемых биполярных личностных типов

Следующим шагом явилось изучение в сравнительном плане частоты выявления проявлений агрессии и враждебности среди респондентов различных личностных типов. Следует особо отметить, что в настоящем исследовании речь идет лишь о высоком уровне показателей агрессии, поскольку средний уровень агрессии рассматривается в качестве физиологической нормы.

Результаты проведенных исследований свидетель-

ствуют, что физическая агрессия наиболее часто выявлена при экстраверсии (43,8%) и личностном типе А (41,3%), вербальная агрессия – при личностном типе А (81,5%), нейротизме (69,1%) и экстраверсии (67,9%).

При анализе полученных данных в личностном разрезе обращает на себя внимание, что наиболее высокий процент по показателям агрессии и враждебности выявлен при личностном типе А, далее при нейротизме и экстраверсии (табл. 3).

1. Изучение факторов риска развития агрессии и враждебности при различных личностных типах

С целью выявления роли биполярных личностных типов как предикторов и факторов риска развития агрессии и враждебности были определены следующие показатели: Odds ratio – отношение вероятности (шансов) и Relative risk – относительный риск.

Агрессия и враждебность: интроверсия/экстраверсия (по Eysenck H.J.)

Следует отметить, что согласно иерархической модели личности Н. Eysenck, рассматриваемые биполярные личностные типы имеют следующие различия:

экстраверсия – общительность, гибкость поведения, большая инициативность, малая настойчивость, высокая социальная приспособляемость. Экстраверт импульсивен, любит перемены, беззаботен, ориентирован на ощущения и эмоции.

интроверсия – необщительность, склонность к самоанализу, социальная пассивность, затруднения в социальной адаптации. Интроверт застенчив, интро-

Таблица 4

Сравнительная оценка степени риска проявлений агрессии и враждебности (OR и RR) при экстраверсии и интроверсии*

АГРЕССИЯ И ВРАЖДЕБНОСТЬ по Buss-Durkee (BDHI)	ЭКСТРАВЕРСИЯ по Eysenck (EPI ₂)				ИНТРОВЕРСИЯ по Eysenck (EPI ₂)			
	OR	RR	SS	SP	OR	RR	SS	SP
1. Физическая агрессия	1,612	1,344	0,284	0,801	0,501	0,592	0,158	0,727
2. Вербальная агрессия	1,813	1,215	0,264	0,834	0,540	0,748	0,190	0,697
3. Косвенная агрессия	1,592	1,294	0,277	0,805	0,636	0,741	0,188	0,732
4. Раздражение	1,688	1,358	0,287	0,807	0,663	0,752	0,191	0,737
5. Обида	1,190	1,192	0,216	0,767	0,980	0,980	0,263	0,769
6. Подозрительность	1,235	1,167	0,255	0,782	1,000	1,000	0,227	0,772
7. Негативизм	1,357	1,233	0,265	0,789	0,714	0,776	0,194	0,747
8. Аутоагрессия	1,199	0,860	0,215	0,701	0,645	1,051	0,248	0,784
9. Индекс агрессивных реакций	2,992	1,659	0,287	0,881	0,503	0,666	0,172	0,706
10. Индекс враждебных реакций	1,122	1,120	0,244	0,776	0,997	0,998	0,238	0,761

* Обозначения: OR - Odds ratio, RR - Relative risk, SS - Sensitivity, SP - Specificity

Таблица 5

Сравнительная оценка степени риска проявлений агрессии и враждебности (OR и RR) при личностных типах эмоциональная устойчивость/неустойчивость (нейротизм)*

АГРЕССИЯ И ВРАЖДЕБНОСТЬ по Buss-Durkee (BDHI)	ЭМОЦИОНАЛЬНАЯ НЕУСТОЙЧИВОСТЬ (НЕЙРОТИЗМ) по Eysenck (EPI ₃)				ЭМОЦИОНАЛЬНАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ по Eysenck (EPI ₃)			
	OR	RR	SS	SP	OR	RR	SS	SP
1. Физическая агрессия	1,092	1,060	0,296	0,721	0,822	0,872	0,208	0,757
2. Вербальная агрессия	1,460	1,142	0,312	0,763	0,641	0,819	0,198	0,722
3. Косвенная агрессия	1,729	1,346	0,348	0,732	0,622	0,730	0,180	0,738
4. Раздражение	1,620	1,329	0,345	0,754	0,467	0,575	0,147	0,729
5. Обида	2,780	1,947	0,371	0,824	0,932	0,947	0,222	0,765
6. Подозрительность	0,851	0,888	0,354	0,609	0,400	0,470	0,120	0,744
7. Негативизм	1,462	1,294	0,337	0,741	0,586	0,664	0,165	0,744
8. Аутоагрессия	2,179	1,189	0,320	0,821	0,409	0,702	0,174	0,659
9. Индекс агрессивных реакций	1,751	1,764	0,336	0,775	0,534	0,693	0,172	0,718
10. Индекс враждебных реакций	1,986	1,603	0,388	0,757	0,306	0,368	0,100	0,734

* Обозначения: OR - Odds ratio, RR - Relative risk, SS - Sensitivity, SP - Specificity

спективен, не следует внезапным побуждениям, любит установленный порядок вещей, ориентирован на представления и понятия.

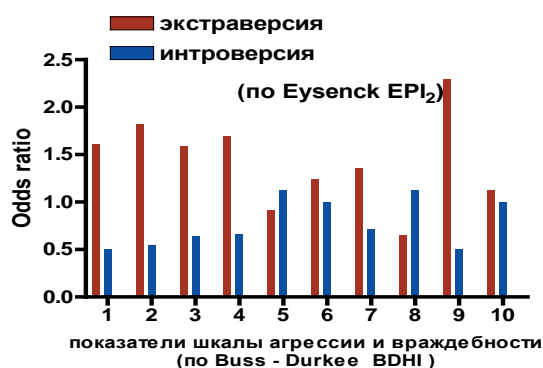


Рис. 2. Показатель риска проявлений агрессии и враждебности (OR) при экстраверсии и интроверсии

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что по показателю OR (соотношение шансов) и RR (относительный риск) риск развития проявлений агрессии и враждебности по всем шкалам BDHI при экстраверсии значительно выше, чем при интроверсии. Особенно следует отметить исключительно высокий уровень риска агрессии по показателю “Индекс агрессивных реакций” (OR=2,992), табл. 4, рис.2.

Агрессия и враждебность: эмоциональная устойчивость/неустойчивость (нейротизм) по Eysenck H.J.

Согласно той же модели H. Eysenck, рассматриваемые биполярные личностные типы имеют следующие различия:

- ◆ эмоционально неустойчивый тип (нейротизм) – легко поддающийся переменам настроения, тревожный, ригидный, мрачный, пессимистический, необщительный, замкнутый;
- ◆ эмоционально устойчивый тип – рассудительный, доброжелательный, спокойный, надежный, уравновешенный.

Согласно полученным данным, по показателям OR и RR риск развития проявлений агрессии и враждебности при эмоционально неустойчивом типе личности (нейротизме) значительно выше, чем при эмоционально устойчивом. Указанное различие особенно наглядно проявляется в отношении показателя “аутоагрессия”, который при эмоциональной неустойчивости несоизмеримо выше (OR=2,179), чем при эмоциональной устойчивости (OR=0,409), как и по интегральному показателю “Индекс враждебных реакций” (OR=1,986 и OR=0,306). В равной степени это касается значений OR и RR в отношении риска высокого уровня таких показателей, как “вербальная агрессия”, “косвенная агрессия” и, особенно, “обида” (табл. 5, рис.3).

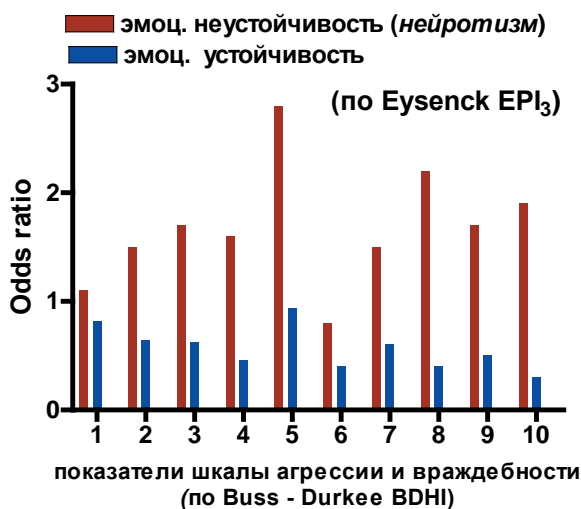


Рис. 3. Показатель риска проявлений агрессии и враждебности (OR) при эмоционально неустойчивом (нейротизм) и устойчивом типах

Полученные данные в целом свидетельствуют о том, что при эмоционально неустойчивом личностном типе (нейротизме), как и при экстраверсии, выявлена высокая степень риска проявлений агрессии и враждебности, что созвучно с результатами исследований других авторов. Так, с использованием 5-факторной модели (“Big Five”) выявлена положительная корреляция личностной характеристики нейротизм с показателем физической агрессии [3] и импульсивности [16], обнаружена прямая связь нейротизма и экстраверсии

с проявлениями физической агрессии [7].

Агрессия и враждебность: экстернальность/интернальность (по Rotter J.B.)

Конструкт, описанный J. Rotter как “локус контроля” (locus of control - LOC), как и одноименная концепция, отраженная в виде разработанной автором шкалы “Rotter External-Internal Locus of Control Scale” (I-E Rotter’s Scale), находят все больше сторонников среди исследователей самого различного профиля.

Согласно современным представлениям, внутренний (интернальный) контроль указывает на восприятие события как обусловленного поведением или относительно постоянными характеристиками индивидуума.

Внешний (экстернальный) контроль указывает, что следующее за действием индивидуума положительное или отрицательное подкрепление воспринимается им не как полностью зависящее от его действия, а как результат случая, рокового или счастливого стечения обстоятельств.

Являясь важным аспектом мотивации, “локус контроля” используется при изучении личностно-поведенческих характеристик и межличностных отношений, в том числе и проявлений агрессии. Существуют два противоположных типа: экстернальный и интернальный, из которых один становится доминантным:

- ◆ экстернальный тип – поиск причин поведения и ответственности во внешнем мире (судьба, случай, удача, везение, обстоятельства, условия окружающей среды, действия других людей и т.п);
- ◆ интернальный тип – поиск причин поведения и ответственности в самом человеке, в его личностных качествах.

Согласно полученным данным, риск развития проявлений агрессии и враждебности при экстернальном типе личности значительно выше, чем при интернальном, что наглядно проявляется при сравнении показателей “подозрительность” (OR=1,286 против OR=0,520), “аутоагрессия” (OR=1,286 против OR=0,729) и, особенно, “обида” (OR=1,356 против OR=0,405), а также “Индекс враждебных реакций” (OR=1,451 против OR=0,312), табл. 6, рис.4.

Агрессия и враждебность: личностные типы А и В (по Jenkins D.)

Согласно современным представлениям, ядром понятия “личностный тип А”, так называемый “коронарный тип”, является исключительно выраженное

Таблица 6

Сравнительная оценка степени риска проявлений агрессии и враждебности (OR и RR) при экстермальном и интернальном личностных типах*

АГРЕССИЯ И ВРАЖДЕБНОСТЬ по Buss-Durkee (BDHI)	ЭКСТЕРНАЛЬНЫЙ ТИП по Rotter (Rotter I-E ₀)				ИНТЕРНАЛЬНЫЙ ТИП по Rotter (Rotter I-E ₀)			
	OR	RR	SS	SP	OR	RR	SS	SP
1. Физическая агрессия	1,020	1,014	0,363	0,641	0,839	0,885	0,173	0,799
2. Вербальная агрессия	0,893	0,955	0,350	0,624	0,768	1,032	0,182	0,829
3. Косвенная агрессия	1,056	1,033	0,364	0,648	0,894	0,933	0,167	0,816
4. Раздражение	1,095	1,059	0,373	0,647	0,687	0,772	0,142	0,804
5. Обида	1,356	1,249	0,413	0,658	0,405	0,473	0,092	0,799
6. Подозрительность	1,286	1,200	0,403	0,655	0,520	0,590	0,113	0,803
7. Негативизм	1,071	1,050	0,369	0,646	0,798	0,847	0,153	0,815
8. Аутоагрессия	1,208	1,053	0,372	0,670	0,729	0,901	0,162	0,789
9. Индекс агрессивных реакций	1,248	1,124	0,365	0,644	0,984	0,991	0,176	0,821
10. Индекс враждебных реакций	1,451	1,451	0,424	0,663	0,312	0,374	0,174	0,794

*Обозначения: OR - Odds ratio, RR - Relative risk, SS - Sensitivity, SP - Specificity

стремление к первенству, социальному превосходству, восприятию жизни как арены конкурентной борьбы.

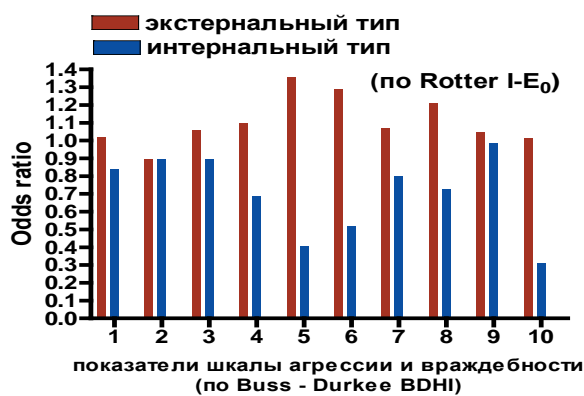


Рис. 4. Показатель риска проявлений агрессии и враждебности (OR) при экстермальном и интернальном личностных типах

Личностный тип А – высокая мотивация достижений при неудовлетворенности достигнутым, упорство и гиперактивность в достижении цели, нетерпеливость, эмоциональная несдержанность, навязчивая склонность к соперничеству, амбициозность, враждебность, агрессивность, стремление к доминированию в обществе.

Личностный тип В – потребность в общении, налаживании эмоционально положительных, дружелюбных взаимоотношений, осторожность, уравновешенность, удовлетворенность текущим положением и отсутствие внутреннего напряжения.

Как следует из представленных данных, при личностном типе А выявлены более высокие значения показателей OR и RR, что является свидетельством

повышенного риска проявлений агрессии и враждебности по всем исследуемым показателям. В частности, обращает на себя внимание высокий уровень показателей риска проявлений вербальной агрессии (OR=2,876), аутоагрессии (OR=1,601), косвенной агрессии (OR=1,436) и “Индекса агрессивных реакций” (OR=2,026), табл.7, рис.5.



Рис. 5. Показатель риска проявлений агрессии и враждебности (OR) при личностных типах А и В

Агрессия и враждебность: алекситимический и неалекситимический типы

Алекситимия – включает в себя пониженную способность в адекватном восприятии, переработке и вербализации эмоций. Более развернутая характеристика алекситимии – это сложность в проведении различий между чувствами и соматическими ощущениями, бедность фантазии, воображения, большая сфокусированность на внешних событиях, чем на внутренних переживаниях.

На основании результатов проведенных исследо-

Таблица 7

Сравнительная оценка степени риска проявлений агрессии и враждебности (OR и RR) при личностных типах А и В*

АГРЕССИЯ И ВРАЖДЕБНОСТЬ по Buss-Durkee (BDHI)	ЛИЧНОСТНЫЙ ТИП А по Jenkins (JAS)				ЛИЧНОСТНЫЙ ТИП В по Jenkins (JAS)			
	OR	RR	SS	SP	OR	RR	SS	SP
1. Физическая агрессия	1,455	1,267	0,222	0,835	0,933	0,954	0,095	0,898
2. Вербальная агрессия	2,876	1,347	0,232	0,904	0,325	0,550	0,057	0,842
3. Косвенная агрессия	1,436	1,227	0,216	0,838	0,864	0,912	0,091	0,895
4. Раздражение	1,755	1,386	0,238	0,848	0,523	0,629	0,064	0,882
5. Обида	1,531	1,358	0,234	0,833	0,871	0,902	0,100	0,885
6. Подозрительность	1,313	1,217	0,215	0,827	0,750	0,800	0,081	0,894
7. Негативизм	1,567	1,351	0,231	0,838	0,470	0,552	0,056	0,886
8. Аутоагрессия	1,601	1,124	0,202	0,869	1,288	1,070	0,105	0,916
9. Индекс агрессивных реакций	2,026	1,346	0,232	0,869	0,514	0,676	0,069	0,873
10. Индекс враждебных реакций	1,437	1,299	0,226	0,803	0,674	0,732	0,074	0,893

*Обозначения: OR - Odds ratio, RR - Relative risk, SS - Sensitivity, SP - Specificity

Таблица 8

Сравнительная оценка степени риска проявлений агрессии и враждебности (OR и RR) при алекситимическом и неалекситимическом личностных типах*

АГРЕССИЯ И ВРАЖДЕБНОСТЬ по Buss-Durkee (BDHI)	АЛЕКСИТИМИЧЕСКИЙ по Toronto Alexithymia Scale (TAS)				НЕАЛЕКСИТИМИЧЕСКИЙ по Toronto Alexithymia Scale (TAS)			
	OR	RR	SS	SP	OR	RR	SS	SP
1. Физическая агрессия	0,793	0,895	0,244	0,706	0,712	0,910	0,222	0,753
2. Вербальная агрессия	1,731	1,200	0,256	0,834	0,952	0,980	0,235	0,755
3. Косвенная агрессия	1,456	1,236	0,293	0,788	0,661	0,761	0,192	0,734
4. Раздражение	1,267	1,158	0,280	0,765	0,745	0,819	0,204	0,743
5. Обида	1,876	1,550	0,342	0,782	0,656	0,715	0,183	0,745
6. Подозрительность	0,859	0,908	0,200	0,774	0,208	0,211	0,198	0,250
7. Негативизм	1,207	1,141	0,275	0,760	1,118	1,082	0,251	0,747
8. Аутоагрессия	1,622	1,127	0,274	0,810	0,519	0,785	0,197	0,678
9. Индекс агрессивных реакций	1,403	1,170	0,282	0,781	0,751	0,856	0,211	0,739
10. Индекс враждебных реакций	1,909	1,909	0,344	0,784	0,544	0,611	0,161	0,761

*Обозначения: OR - Odds ratio, RR - Relative risk, SS - Sensitivity, SP - Specificity

ваний, алекситимию можно причислить к личностным типам, рассматриваемым в качестве предикторов и факторов риска проявлений агрессии и враждебности. Так, обращает на себя внимание, что за исключением показателя “физическая агрессия” и “негативизм” по всем показателям агрессии и враждебности значения OR и RR при алекситимическом типе личности значительно выше, чем при неалекситимическом (табл. 8, рис. б).

На рис. 7 представлена сравнительная характеристика уровня риска проявлений агрессивных реакций при различных личностных типах.

2. Изучение особенностей инфраструктуры взаи-

мосвязей показателей агрессии и враждебности при различных личностных типах

При анализе роли выявленных личностных типов, являющихся потенциальными предикторами и факторами риска проявлений агрессии и враждебности, необходимо принять во внимание, что согласно современным представлениям, достаточно емкие понятия агрессивность и враждебность представляют собой многокомпонентный конструкт, характеризующийся при различных личностных типах спецификой инфраструктуры взаимосвязей. С указанной целью при личностных типах, рассматриваемых в качестве факторов риска агрессии и враждебности, с помощью методов корреляционного анализа, линейной регрессии, а

Таблица 9

Инфраструктура взаимосвязей показателей агрессии и враждебности при экстраверсии (результаты корреляционного анализа по Spearman)

Экстраверсия	1	2	3	4	5	6	7	8
1. Физическая агрессия	-							
2. Вербальная агрессия	0,441***	-						
3. Косвенная агрессия	0,392**	0,327**	-					
4. Раздражение	0,438***	0,406**	0,403**	-				
5. Обида	0,113	0,074	0,245*	0,330**	-			
6. Подозрительность	0,179	0,172	0,184	0,295*	0,475**	-		
7. Негативизм	0,249*	0,481***	0,190	0,310*	0,287*	0,197	-	
8. Аутоагрессия	0,007	0,044	0,174	0,102	0,376**	0,305**	0,136	-

***- $P < 0,001$, **- $P < 0,01$, *- $P < 0,05$

Таблица 10

Инфраструктура взаимосвязей показателей агрессии и враждебности при нейротизме (результаты корреляционного анализа по Spearman)

Нейротизм	1	2	3	4	5	6	7	8
1. Физическая агрессия	-							
2. Вербальная агрессия	0,566***	-						
3. Косвенная агрессия	0,482***	0,414**	-					
4. Раздражение	0,446***	0,407**	0,414**	-				
5. Обида	0,169	0,088	0,101	0,270*	-			
6. Подозрительность	0,274*	0,268*	0,275*	0,206*	0,377*	-		
7. Негативизм	0,437***	0,566***	0,312*	0,331*	0,127	0,211*	-	
8. Аутоагрессия	0,016	0,034	0,058	0,033	0,119	0,173	0,025	-

***- $P < 0,001$, **- $P < 0,01$, *- $P < 0,05$

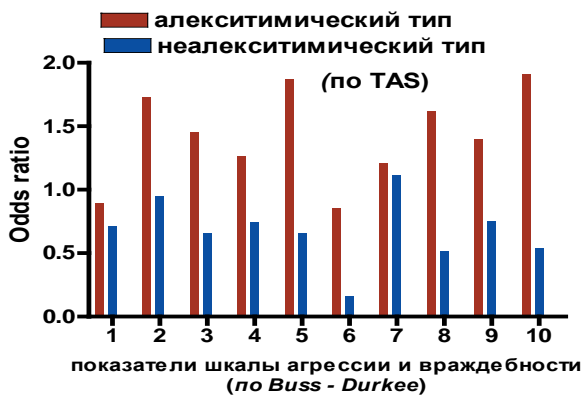


Рис. 6. Показатель риска проявлений агрессии и враждебности (OR) при алекситимическом и неалекситимическом личностных типах



Рис. 7. Риск развития агрессивных реакций при различных личностных типах (по показателю Odds ratio-OR)

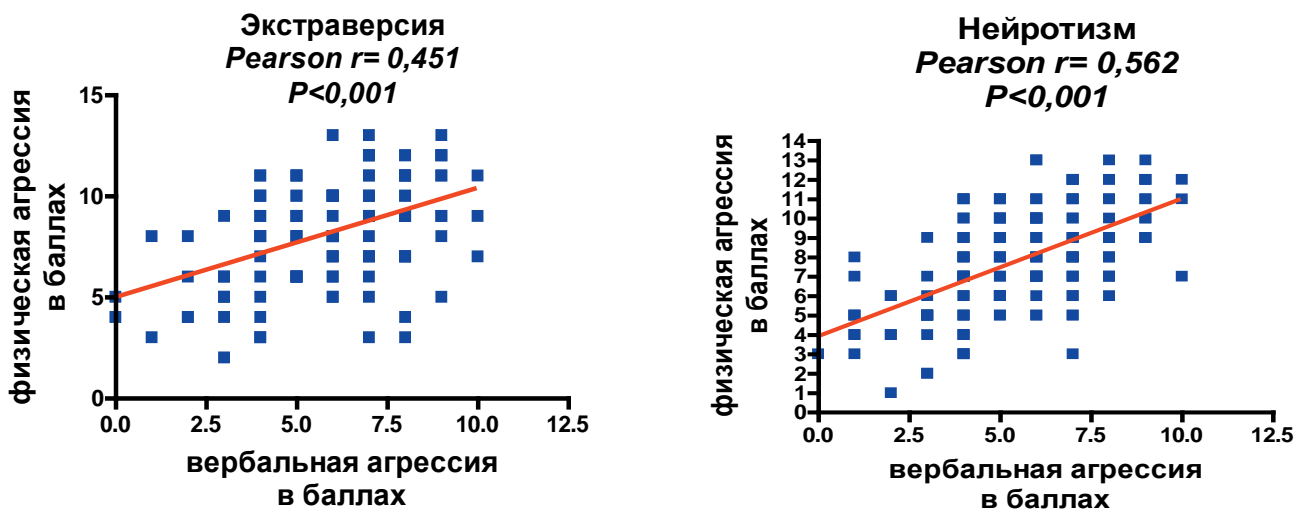


Рис. 8. Корреляция показателей физической и вербальной агрессии при экстраверсии и нейротизме

также факторного и кластерного анализа изучена инфраструктура взаимосвязей различных показателей агрессии и враждебности.

Экстраверсия. Результаты изучения методом корреляционного анализа инфраструктуры взаимосвязей показателей агрессии и враждебности при экстраверсии свидетельствуют, что наиболее высокий уровень положительной корреляции и ее статистической значимости выявлены между следующими показателями: физическая агрессия и вербальная агрессия (0,441), физическая агрессия и раздражение (0,438), вербальная агрессия и негативизм (0,481), а также обида и подозрительность (0,475). Обращает на себя внимание положительная корреляция физической агрессии с вербальной агрессией, то есть с наиболее часто проявляющейся формой агрессии в виде неадекватных поведенческих реакций (табл. 9, рис. 8).

Эмоциональная неустойчивость (нейротизм). При нейротизме выявлены высокие показатели статистически значимой положительной корреляции физической агрессии с вербальной агрессией (0,566), косвенной агрессией (0,482), раздражением (0,446) и негативизмом (0,437), как и вербальной агрессии с негативизмом (0,566), с косвенной агрессией (0,414) и раздражением (0,407), табл. 10, рис. 8.

С целью изучения инфраструктуры взаимосвязей показателей агрессии и враждебности в различных личностных группах, наряду с корреляционным анализом и линейной регрессией, были использованы модели факторного и кластерного анализа, что позволило изучить взаимосвязь исследуемых показателей в иной плоскости.

Так, при экстраверсии с помощью факторного анализа выявлено следующее факторное распределение

показателей агрессии и враждебности:

- ◆ фактор 1 – физическая, вербальная и косвенная агрессии, негативизм и раздражение;
- ◆ фактор 2 – подозрительность, обида и аутоагрессия (рис. 9).

С помощью кластерного анализа выявлено, что при нейротизме, вербальная агрессия, в виде отдельного показателя, ассоциирована с единым кластером в который входят остальные показатели агрессии и враждебности (рис. 10).

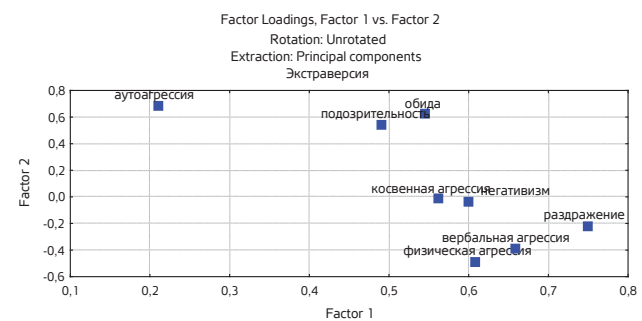


Рис. 9. Факторное распределение показателей агрессии и враждебности при экстраверсии

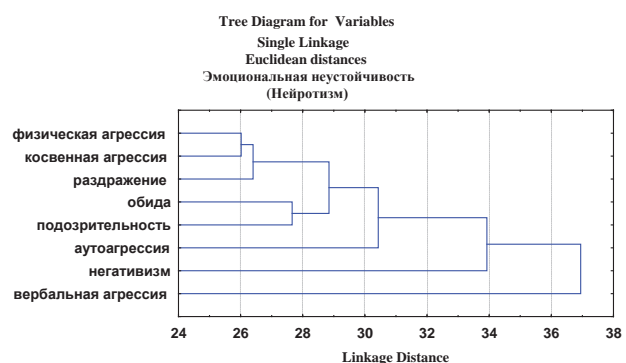


Рис. 10. Результаты кластерного анализа инфраструктуры связей агрессии враждебности при нейротизме

Таблица 11

Инфраструктура взаимосвязей показателей агрессии и враждебности при экстермальном типе (результаты корреляционного анализа по Spearman)

Экстеральный тип	1	2	3	4	5	6	7	8
1. Физическая агрессия	-							
2. Вербальная агрессия	0,542***	-						
3. Косвенная агрессия	0,563***	0,466***	-					
4. Раздражение	0,516***	0,466***	0,466***	-				
5. Обида	0,150	0,124	0,136	0,270*	-			
6. Подозрительность	0,220*	0,274*	0,214*	0,256*	0,344**	-		
7. Негативизм	0,432***	0,510***	0,282*	0,327**	0,219*	0,220*	-	
8. Аутоагрессия	0,001	0,071	0,101	0,106	0,247*	0,322**	0,082	-

***- $P < 0,001$, **- $P < 0,01$, *- $P < 0,05$

Таблица 12

Инфраструктура взаимосвязей показателей агрессии и враждебности при личностном типе А (результаты корреляционного анализа по Spearman)

Личностный тип А	1	2	3	4	5	6	7	8
1. Физическая агрессия	-							
2. Вербальная агрессия	0,412***	-						
3. Косвенная агрессия	0,417***	0,315**	-					
4. Раздражение	0,302**	0,209*	0,462***	-				
5. Обида	0,048	0,196	0,137	0,322**	-			
6. Подозрительность	0,140	0,168	0,239*	0,219*	0,307**	-		
7. Негативизм	0,272*	0,332**	0,121	0,111	0,173	0,169	-	
8. Аутоагрессия	0,041	0,108	0,231*	0,197	0,309**	0,182	0,201	-

***- $P < 0,001$, **- $P < 0,01$, *- $P < 0,05$

Экстеральный тип. При экстермальном личностном типе картина инфраструктуры взаимосвязей между показателями агрессии и враждебности по данным корреляционного и кластерного анализа в целом сходна с картиной, выявленной при нейротизме, причем показатель “вербальная агрессия” ассоциирован с кластером, включающим все ассоциированные показатели агрессии и враждебности (табл. 11, рис. 11, 12).

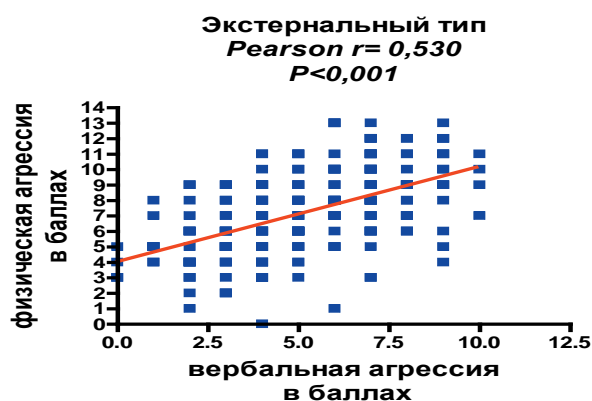


Рис. 11. Корреляция показателей физической и вербальной агрессии при экстермальном личностном типе

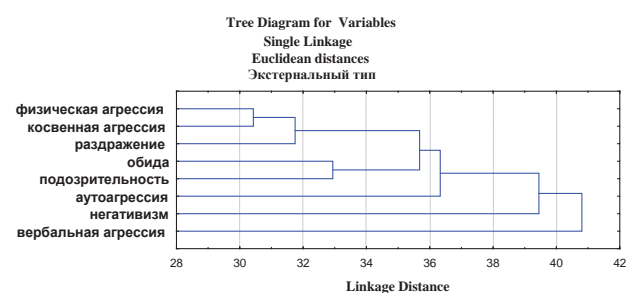


Рис. 12. Результаты кластерного анализа инфраструктуры связей агрессии и враждебности при экстермальном типе

Личностный тип А. При рассмотрении инфраструктуры связей агрессии и враждебности при личностном типе А обращают на себя внимание более низкие значения корреляционных связей; при этом, по основным показателям (физическая, вербальная и косвенная агрессии) налицо высокий уровень статистически значимой, положительной корреляции, а по данным кластерного анализа показатель “вербальная агрессия” вновь ассоциирован с кластером, включающим остальные показатели агрессии и враждебности (табл. 12, рис. 13).

Таблица 13

Инфраструктура взаимосвязей показателей агрессии и враждебности при личностном типе А (результаты корреляционного анализа по Spearman)

Алекситимия	1	2	3	4	5	6	7	8
1. Физическая агрессия	-							
2. Вербальная агрессия	0,510***	-						
3. Косвенная агрессия	0,490***	0,345**	-					
4. Раздражение	0,453***	0,414***	0,426***	-				
5. Обида	0,244*	0,112	0,078	0,363**	-			
6. Подозрительность	0,251*	0,311*	0,183	0,317**	0,403**	-		
7. Негативизм	0,544***	0,587***	0,279*	0,391**	0,272*	0,232*	-	
8. Аутоагрессия	0,142	0,015	0,161	0,150	0,290*	0,243*	0,092	-

***- $P < 0,001$, **- $P < 0,01$, *- $P < 0,05$

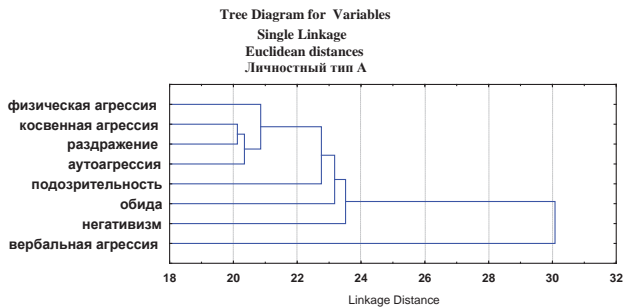


Рис. 13. Результаты кластерного анализа инфраструктуры связей агрессии и враждебности при личностном типе А

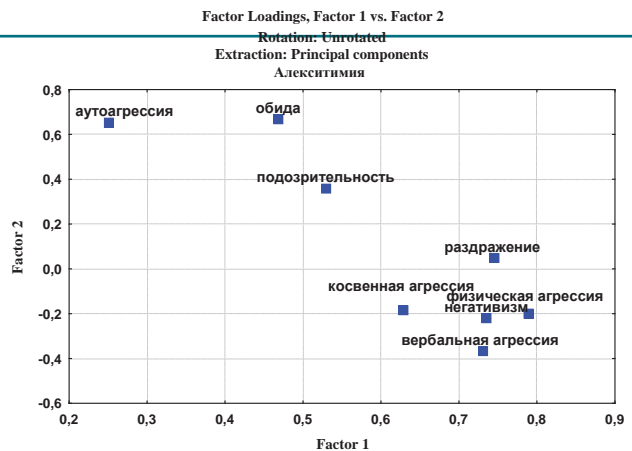


Рис. 14. Факторное распределение показателей агрессии и враждебности при алекситимии

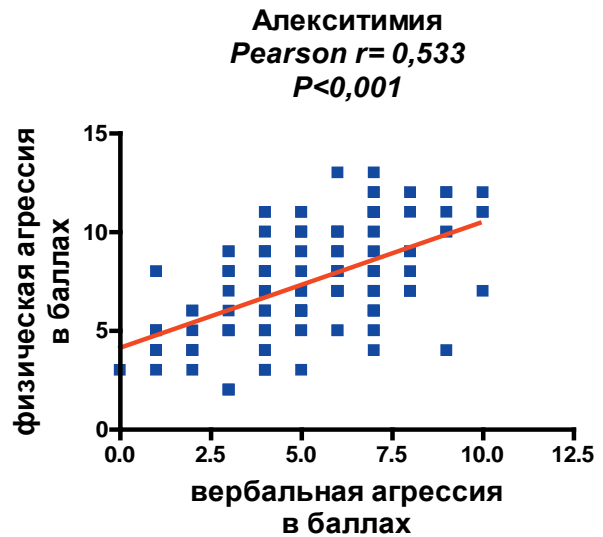
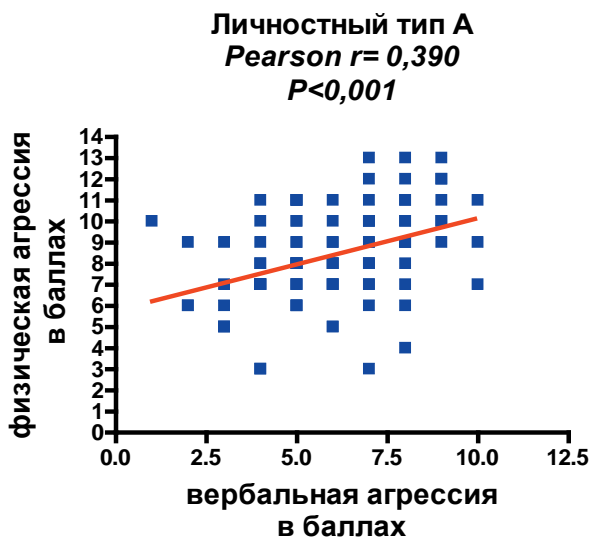


Рис. 15. Корреляция показателей физической и вербальной агрессии при личностном типе А и алекситимии

Алекситимия. Инфраструктура корреляционных связей показателей агрессии и враждебности при

алекситимии существенно не отличается от таковой, выявленной у предыдущих личностных типов, при этом выявлены следующие особенности. Во-первых, это

высокий уровень положительной корреляции показателей физической агрессии и вербальной агрессии с негативизмом (0,544 и 0,587соответственно) и обиды с подозрительностью (0,403), что было отмечено и при экстраверсии. Согласно результатам кластерного анализа, при алекситимии выявлено следующее факторное распределение показателей агрессии и враждебности:

- ❖ фактор 1 – аутоагрессия, обида, подозрительность;
- ❖ фактор 2 – физическая, вербальная и косвенная агрессии, раздражение и негативизм (табл. 13, рис. 14, 15).

Таким образом, в результате исследований, проведенных на 408 здоровых лицах – добровольцах (средний возраст 30,8±12,1 лет) с использованием стандартизи-

рованных психометрических тестов и моделей оценки факторов риска (Odds Ratio, Relative Risk) получены доказательства о роли биполярных личностных типов: экстраверсии, эмоциональной неустойчивости (нейротизме), экстернальности, личностного типа А и алекситимии как предикторов и факторов риска проявлений агрессии и враждебности. С помощью моделей корреляционного, факторного и кластерного анализа выявлены общность и особенности инфраструктуры показателей агрессии и враждебности при биполярных личностных типах. На основании полученных данных можно полагать, что неадекватные проявления вербальной агрессии вне зависимости от личностных типов можно рассматривать в качестве вероятного предиктора последующего развития комплекса агрессивных и враждебных реакций, насилия, как и различных проявлений асоциального поведения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adachi P.J.C., Willoughby T. The effect of violent video games on aggression: Is it more than just the violence? *Aggression and Violent Behavior*, 2011; 16(1):55-62
2. Anderson G.A., Bushman B.J. Human Aggression. *Annu. Rev. Psychol.*, 2002; 53:27-51
3. Barlett C.P., Anderson C.A. Direct and indirect relations between the big 5 personality traits and aggressive and violent behavior. *Personality and Individual Differences* 2012; 52(8):870-875 <http://dx.doi.org/10.1016/j.paid.2012.01.029>
4. Berkowitz L. On the consideration of automatic as well as controlled psychological processes in aggression *Aggr. Behav.*, 2008, 34:1-13
5. Bettencourt B.A., Talley A., Benjamin A.J., Valentine J. Personality and aggressive behavior under provoking and neutral conditions: A meta-analytic review. *Psychological Bulletin*, 2006, 32(5):751-777
6. Brady S.S. Young adults' media use and attitudes toward interpersonal and institutional forms of aggression // *Aggress. Behav.*, 2007, 33:519-525
7. Cavalcanti J.G., Pimentel C.E. Personality and aggression: A contribution of the General Aggression Model. *Estud. psicol. (Campinas)*, 2016, 339(3):443-451
8. DeWall C.N., Anderson C.A., Bushman B.J. The general aggression model: Theoretical extensions to violence. *Psychology of Violence*, 2011, 1(3):245-258. <http://dx.doi.org/10.1037/a0023842>
9. Housie J., Gilbert F., Simpson K., Daffern M. An examination of the relationship between personality and aggression using the general aggression and five factor models. *Aggressive Behavior*, 2013, 40(2):189-196 <http://dx.doi.org/10.1002/ab.21510>
10. Hull J.G., Brunelle T.J., Prescott A.T., Sargent J.D. A Longitudinal Study of Risk-Glorifying Video Games and Behavioral Deviance. *J. Pers. Soc. Psychol.*, 2014, 107(2):300-325. doi: 10.1037/a0036058.
11. Jones S.E., Miller J.D., Lynam D.R. Personality, antisocial behavior, and aggression: A meta-analytic review. *Journal of Criminal Justice*, 2011, 39(4):329-337. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrimjus.2011.03.004>
12. Josephson W.L., Proulx J.B. Violence in young adolescents' relationships: a path model // *J. Interpers. Violence*. 2008, 23:189-208
13. Jovanovic D., Lipovac K., Stanojevic P., Stanojevic D. The effects of personality traits on driving-related anger and aggressive behaviour in traffic among Serbian drivers. *Transportation Research Part F: Traffic Psychology and Behaviour*, 2011, 14(1):43-53
14. Kamaluddin M.R., Shariff N.S.M., Ismail K.H et al. Associations Between Personality Traits And Aggression Among Malay Adult Male Inmates In Malaysia. *ASEAN Journal of Psychiatry*, 2014, 15(2):176-185
15. Miczek K.A., de Almeida R.M., Kravitz E.A. et al. Neurobiology of escalated aggression and violence // *J. Neurosci.* 2007, 27:1803-11806
16. Miller J.D., Zeichner A., Wilson L.F. Personality correlates of aggression: Evidence from measures of the five-factor model, UPPS model of impulsivity, and BIS/BAS. *Journal of Interpersonal Violence*, 2012, 20(10):1-17 <http://dx.doi.org/10.1177/0886260512438279>
17. Ochs H.D., Torgerson T.R. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked inheritance: model for autoaggression. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2007, 601:27-36
18. Pfaff D., Silver R. Gene-hormone-environment interactions in the regulation of aggressive responses: elegant analysis of complex behavior // *Sci. STKE*, 2007, 406:55
19. Poulos C., Jeandarme I. Predicting Institutional Aggression in Offenders with Intellectual Disabilities Using the Violence Risk Appraisal Guide. *J. Appl. Res. Intellect. Disabil.*, 2018, 31(2):265-271. doi: 10.1111/jar.12315
20. Robbins A.S., Chao S.Y., Fonseca V.P. What's the relative risk? A method to directly estimate risk ratios in cohort studies of common outcomes. // *Ann. Epidemiol.*, 2002, 12:452-454
21. Stickle T.R., Kirkpatrick N.M., Brush L.N. Callous-unemotional traits and social information processing: multiple risk-factor models for understanding aggressive behavior in antisocial youth. *Law Hum Behav.*, 2009, 33(6):515-529. doi: 10.1007/s10979-008-9171-7
22. Swing E.L., Anderson C.A. The role of attention problems and impulsiveness in media violence effects on aggression. *Aggressive Behavior.*, 2014, 40(3):197-203
23. Viera A.J. Odds ratios and risk ratios: what's the difference and why does it matter? // *South. Med. J.*, 2008, 101:730-734
24. Woods P., Ashley C. Violence and aggression: a literature review // *J. Psychiatr. Ment. Health Nurs.*, 2007, 14:652-660

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ԱՆՁԻ ԵՐԿԲԵՎԵՆՑ ԵՄԱԿՆԵՐԸ՝ ՈՐՊԵՍ ԱԳՐԵՍԻՎԱՅԻ ԵՎ ԹՇՆԱՍԱՆՔԻ ՆԱԽԱՆՇԱՆՆԵՐ ՈՒ ՌԻՍԿԻ ԳՈՐԾՈՆՆԵՐ

Սեկոյան Է.Ս.

ԵՊԲՀ, ռեաբիտուլոգիայի, ֆիզիոթերապիայի և սպորտային բժշկության ամբիոն

Բանալի բառեր՝ ագրեսիա, անձի երկբևեռ տեսակներ, նախանշաններ, ռիսկի գործոններ:

Ուսումնասիրությունը կատարվել է 408 գործնականում առողջ կամավորների շրջանում (միջին տարիքը 30,8±12,1 տարեկան): Ստանդարտացված պսիխոմետրիկ թեստերի և ռիսկի գործոնների գնահատման մոդելների (Odds Ratio, Relative Risk) կիրառման միջոցով ստացվել են տվյալներ, որոնք վկայում են, որ անձի երկբևեռ տեսակները (Էքս-

տրավերսիա, հոգեհուզական անկայունություն՝ «նեյրոտիզմ», էքստերնալ տեսակ, անձի A տեսակ, ալեքսիթիմիա) ագրեսիայի և թշամանքի դրսևորումների նախանշաններ և ռիսկի գործոններ են: Կորելացիոն, գործոնային և կլաստերային վերլուծության մոդելների կիրառման միջոցով անձի երկբևեռ տեսակների շրջանում բացահայտվել են ագրեսիայի և թշամանքի ցուցանիշների փոխկապվածության որոշակի առանձնահատկություններ:

SUMMARY

BIPOLAR PERSONAL TYPES AS THE PREDICTORS AND RISK FACTORS OF AGGRESSION AND HOSTILITY

Sekoyan E.S.

YSMU, Department of Rehabilitation, Physiotherapy and Sports Medicine

Keywords: aggression, bipolar personality types, predictors, risk factors.

The study involved 408 healthy volunteers (average age 30.8±12.1 years). By using standardized psychometric tests and models for assessing risk factors (Odds Ratio, Relative Risk), evidence was obtained about the role of bipolar person-

ality types (extraversion, emotional instability (neuroticism), externality, personality type A and alexithymia) as predictors and risk factors for manifestations of aggression and hostility. Generality and infrastructure peculiarities of aggression and hostility indicators in bipolar personality types have been revealed by using the models of correlation, factorial and cluster analysis.

ՍՈՒՐ ՏՈՆԳԻՒԽՏԻ ԱՆՏՈՐՈՇՄԱՆ ԵՎ ԲՈՒԺՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ՄՈՏԵՑՈՒՄՆԵՐԸ

Հայրապետյան Ա.Վ.*

«Քանաքեռ-Չեյրուն» բժշկական կենտրոն, քիթկոկորդականջաբանության բաժանմունք

Ստացված է՝ 13.06.2019թ., գրախոսված է՝ 08.07.2019թ., ընդունված է՝ 17.09.2019թ.:

Բանալի բառեր՝ տոնզիլիտ, տոնզիլոֆարինգիտ, ֆարինգիտ, բկաբորբ, բկացավ, պարատոնզիլիտ:

Սուր տոնզիլիտը աշխարհում բնակչության շրջանում ամենատարածված հիվանդություններից է: Թեև սուր տոնզիլիտով հիվանդների զգալի մասը հաճախ նույնիսկ բժշկի չի դիմում, այնուամենայնիվ այս ախտաբանական պրոցեսը ամբուլատոր պայմաններում խորհրդատվություն և բուժօգնություն պահանջող հիվանդությունների առաջին տասնյակում է: Հիվանդների բուժօգնությունը հիմնականում իրականացվում է առաջնային օղակի տարբեր մասնագետների (թերապևտներ, քիթկոկորդականջաբաններ, մանկաբույժներ, ընդհանուր գործունեություն ծավալած ընտանեկան և շտապօգնության, այդ թվում՝ անհետաձգելի բաժանմունքի բժիշկներ) կողմից [3, 4, 7, 8, 9, 11, 14, 16]: Չնայած հիվանդության մեծ տարածվածությանը՝ դեռևս կան անհասկանալի, վիճելի հարցեր՝ պայմանավորված արդյունավետ և օպտիմալ բուժման ռազմավարությամբ: Նման հիվանդների հետ առնչվելիս, հիվանդությունը քննարկելիս պրակտիկ բժիշկների շրջանում ծագում են մի շարք հարցեր, որոնց պատասխանները դեռ չեն տրվել կամ էլ եղել են անբավարար [4, 8, 9, 17, 20]: Այդ կապակցությամբ վերջին տասնամյակում հիմնականում եվրոպական և հյուսիսամերիկյան երկրների ազգային ասոցիացիաների, պրոֆեսիոնալ կազմակերպությունների, փորձագետ խմբերի առաջատար մասնագետների կողմից մշակվել և հրապարակվել են բազմաթիվ կլինիկական ուղեցույցներ, ղեկավար սկզբունքներ, մեթոդական ցուցումներ և մի շարք այլ փաստաթղթեր ու աշխատություններ: Մեր նպատակն է, ըստ ապացուցողական բժշկության սկզբունքների ուսումնասիրել ու ամփոփել փաստացի տվյալների, անհերքելի ապացույցների, ռանդոմիզացված հե-

տազոտությունների գնահատման արդյունքում առաջացած սահմանումները, խորհուրդները, առաջարկություններն ու հրահանգները: Փորձել ենք գտնել վիճելի հարցերի պատասխանները, թարմացնել գիտելիքները հիվանդության բուժման և նրա հնարավոր բարդությունների կանխարգելման, ժամանակակից մոտեցումների և պատկերացումների վերաբերյալ, հնարավորինս համառոտ ու լիարժեք համակարգված և հասկանալի ներկայացնել արդի վիճակը՝ պայմանավորված հիվանդության բնորոշմամբ, պատճառագիտության և ախտածագման հարցերով, ախտորոշման նորագույն մեթոդներով: Բացի դրանից, սուր տոնզիլիտը, որպես առողջական խնդիր, իր սոցիալ-տնտեսական ազդեցության արդյունքում նաև զգալի ֆինանսական բեռ է դարձել հասարակության և առողջապահական համակարգի համար: Իսկ սա ընթացիկ տնտեսական իրավիճակում կենսական կարևոր հարց է: Այսպես՝ Միացյալ Թագավորությունում իրականացված հետազոտությունների արդյունքների համաձայն՝ ամեն տարի հիվանդության պատճառով դպրոցից և աշխատանքից բոլոր օրերի թիվը հասնում է 35 մլն-ի, իսկ ընդհանուր գործունեության բժիշկների կողմից իրականացված խորհրդատվությունների տարեկան ծախսը՝ մոտ £60 մլն [3, 12]: Ռուսաստանում անաշխատունակության օրերի թվով անգինաները գրիպից և սուր շնչառական հիվանդություններից հետո 3-րդ տեղում են [1]: ԱՄՆ-ում սուր տոնզիլիտների ոչ պատշաճ հակաբակտերիային բուժման տարեկան ծախսը հասնում է \$500 մլն-ի [11]:

Սուր տոնզիլիտի բնորոշումը

Սուր տոնզիլիտը քմային Նշիկի պարենխիմալ ավշային հյուսվածքի սուր վարակաբորբոքային ախտահարումն է: Տոնզիլիտը կարող է հանդես գալ առանձին կամ որպես ֆարինգիտի մաս կամ էլ համակցված՝ որպես տոնզիլոֆարինգիտ: Քմային Նշիկները, տեղակայված լինելով բերանը մայանային սահմանին՝ բկանցթում, ըմպանի անատոմիական կառուցվածքի միավոր մասն են կազմում ու պատված են նույն լորձաթաղանթով՝ շնչառական էպիթելով: Եվ այս դեպքում, դժվար է պատկերացնել ըմպանում որևէ

* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ

Ա.Վ. Հայրապետյան
«Քանաքեռ-Չեյրուն» բժշկական կենտրոն
Հասցե՝ Ներսիսյան 7, 0014, Երևան
Էլ. փոստ՝ doc.hayrapetyan@gmail.com
Հեռ.՝ (+374) 94 20 55 46

սուր բորբոքային ախտաբանական պրոցես ինտակտ նշիկներով և հակառակը: Անատոմիորեն իրար սահմանակցող, մեկը մյուսի շարունակությունը եղող լորձաթաղանթների առանձին, սահմանափակ ախտահարում գործնականում չի դիտվում: Այսինքն՝ ֆարինգիտը և տոնզիլիտը գրեթե միշտ գոյակցում են իրար հետ և ի հայտ են գալիս միաժամանակ: Քանի որ այս հիվանդությունների առաջատար գանգատը բկացավն է, ուստի հաճախ կլինիկորեն դրանք տարբերելը բավական դժվար է, և այդ տարբերությունը պարզ ներկայացված չէ նույնիսկ գրականության մեջ: Այդ կապակցությամբ եվրոպական և ամերիկյան, հիմնականում անգլալեզու գրականության մեջ այս ախտաբանական վիճակները (բացառությամբ ինֆեկցիոն մոնոնուկլեոզի մաս կազմող տոնզիլիտի) ոչ վիրահատական բուժման նպատակով պայմանականորեն ներկայացվում են մեկ ընդհանուր՝ «բկաբորբ» (sore throat) տերմինով [2, 4, 7, 14, 19]: Օտոլարինգոլոգիայի, գլխի և պարանոցի վիրաբուժության ամերիկյան ակադեմիայի (AAO-HNS) հիմնադրամի կողմից 2019թ. հրապարակված «Տոնզիլեկտոմիան երեխաների շրջանում» կլինիկական ուղեցույցում բկանցքի վարակը բնորոշվում է որպես ըմպանի, քմային նշիկների (կամ երկուսը միասին) վիրուսային կամ բակտերիային վարակների պատճառով առաջացած բկաբորբ, որի դեպքում կարող է լինել ստրեպտոկոկի կուլտուրայի դրական կամ բացասական աճ [5]: Ըստ ուղեցույցի՝ սուր բկաբորբը ներառում է սուր «տոնզիլիտ», «ֆարինգիտ», «տոնզիլոֆարինգիտ» կամ «ադենոտոնզիլիտ» տերմինները: Սուր բկաբորբը որոշ վերապահումներով համապատասխանում է ռուսալեզու գրականության մեջ կիրառվող «անգինա» տերմինին: Ըստ ռուսական «Օտոռինոլարինգոլոգիա» ազգային ուղեցույցի՝ անգինան ժամանակակից տեսանկյունից ոչ թե մեկ, այլ տարբեր պատճառագիտության և ախտածագման հիվանդությունների մի ամբողջ խումբ է [1]: Բացի դրանից, ռուսալեզու գրականության մեջ ամենից շատ տարածում է գտել անգինաների ֆարինգոսկոպիկ նշանների (նշիկների արտաքին տեսքը՝ ըստ Նրանց բորբոքման փուլերի) վրա հիմնված դասակարգումը: Նման տեսակի անգինաների դասակարգմանը (կատառային կամ թարախային, ֆոլիկուլային կամ լակունային և այլն) եվրոպական և ամերիկյան գրականության մեջ ուշադրություն չի դարձվում: Այնուամենայնիվ, ստացվում է որ, սուր տոնզիլիտը սուր բկաբորբի կամ անգինայի տեսակներից է, և այս տերմինները (այդ թվում նաև սուր ֆարինգիտը) այսուհետ կնշվեն որպես համարժեք:

Հիվանդության համաճարակաբանությունը

Բնակչության բկաբորբով հիվանդացությունը զգալի է 3-7%-ի շրջանում [1, 14]: Ըստ Մեծ Բրիտանիայի ընդհանուր գործունեության բժշկության տվյալների՝ յուրաքանչյուր 1000 բնակչի շրջանում բկաբորբի տարեկան հիվանդացությունը 100 դեպք է: Առաջնային բուժօգնության օղակում շնչուղիների վարակով բոլոր խորհրդատվությունների 27%-ը եղել են բկաբորբի պատճառով իրականացված խորհրդատվությունները: Սուր տոնզիլիտ ախտորոշումով տարեկան մոտ 60000 հիվանդ հոսպիտալացվում է (22 ժամ միջին տևողությամբ) [3, 17]: ԱՄՆ-ում ամբուլատոր այցելությունների պատճառների 2,1%-ը կազմում են բկաբորբերը (տարեկան մոտ 15 մլն այց մանկաբույժներին, ընդհանուր գործունեության բժիշկներին և առաջնային բուժօգնության այլ մասնագետներին): Ընդ որում՝ երեխաների մեծամասնության դեպքում դիտվում է սուր տոնզիլիտի տարեկան առնավազն մեկ դեպք: Բուժօգնության առաջնային օղակում և անհետաձգելի բաժանմունքներում 1997-2010թթ. ընթացքում բկաբորբերի պատճառով չափահաս հիվանդների գրանցված այցելությունները եղել է 92 մլն (տարեկան միջինը 6,6 մլն այց): Գերմանիայում տարեկան ավելի քան 120000 հիվանդներ բուժում են ստանում սուր տոնզիլիտի կրկնվող դեպքերի կապակցությամբ [9, 11, 22]: Առաջնային բուժօգնության դիմած հիվանդների կողմից ամենից հաճախ ներկայացվող գանգատը բկաբորբն է՝ բկացավը: Անգինան ամենից հաճախ դիտվում է 5-15 տարեկան երեխաների շրջանում, այդ պատճառով երբեմն նաև կոչվում է դպրոցականների հիվանդություն: Ախտաբանական պրոցեսն ունի նաև արտահայտված սեզոնային բնույթ և հաճախ առաջանում է օդի խիստ խոնավության դեպքում (ուշ աշնանը, ձմռանը և վաղ գարնանը), իսկ ընդհանրապես կարող է դիտվել ցանկացած տարիքային խմբում և տարվա բոլոր եղանակներին [1, 4, 7, 8, 14]:

Հիվանդության պատճառագիտությունը և ախտաֆիզիոլոգիան

Պայմանավորված ախտածին հարուցիչի տեսակով՝ սուր տոնզիլիտները դասակարգվում են 2 մեծ խմբերի՝ վիրուսային և բակտերիային (առյուսակ 1) [7, 8, 14]:

Մեծ մասամբ հիվանդությունը վիրուսային ծագում ունի և ամենից հաճախադեպ պատճառը ռինովիրուսն է, այնուհետև կորոնա- ու ադենովիրուսները, իսկ հազվադեպ են գրիպի, պարազրիպի, հերպեսի և էնտերովիրուսները: Ախտածին բակտերիաներից տա-

Աղյուսակ 1

Բկաբորրի մանրէաբանական պատճառները

Ախտածին հարուցիչներ		Մոտավոր %
Վիրուսներ	ռինովիրուս	15-30
	կորոնավիրուս	>5
	ադենովիրուս	5
	հերպեսի վիրուս	4
	պարազրիպի վիրուս	2
	զրիպի վիրուս	2
	Կոքսակի A	1
	Էպշտեյն-Բարր	1
	ցիտոմեգալովիրուս	1
	ՄԻՎՎ	1
Բակտերիաներ	A խմբի ստրեպտոկոկ	15-30
	C խմբի ստրեպտոկոկ	5
	զոնկոկ	< 1
	դիֆթերիայի կորինեբակտերիա	< 1
	հեմոլիտիկ ակրոնաբակտերիա	< 1

րածված են ստրեպտոկոկերը, որոնցից ամենից հաճախադեպ է A խմբի բետա-հեմոլիտիկ ստրեպտոկոկը (A-ԽՍ): Ընդ որում՝ A-ԽՍ տոնզիլիտների տարածվածությունը բկաբորրով երեխաների շրջանում 15-30% է, իսկ մեծահասակների շրջանում՝ 5-10%: Հիվանդների 5%-ի դեպքում բակտերիային տոնզիլիտի պատճառ է հանդիսանում C խմբի բետա-հեմոլիտիկ ստրեպտոկոկը: Հազվադեպ բակտերիային պատճառներից են *Corynebacterium diphtheriae* և *Neisseria gonorrhoeae* հարուցիչները. վերջիններս սովորաբար հայտնաբերվում են սեռական ակտիվ (հատկապես օրալ սեքսով) պատանիների և երիտասարդների շրջանում: Սուր բկաբորբ առաջացնող հազվադեպ ախտածին հարուցիչներից են միկոպլազման և բլամփոդիան [1, 4, 7, 8, 13, 15, 17, 24]:

Սուր ֆարինգիտի դեպքում ախտածին հարուցիչները (հիմնականում վիրուսները և բակտերիաները) անմիջականորեն թափանցում են բերանըմպանի, ըմպանի լորձաթաղանթի մեջ և առաջացնում են տեղային բորբոքային ռեակցիա՝ լորձաթաղանթի արտահայտված գերարյունություն, այտուցվածություն, քմային նշիկների ուռածություն, չափերի մեծացում: Քմային նշիկների մակերեսը ծածկող էպիթելը ներծծվում է շճային արտադրությամբ, կատարվում է էլյկոցիտային (լիմֆոցիտներ, նեյտրոֆիլներ) ինֆիլտրացիա: Թարախային բորբոքման պատճառով ավշային հյուսվածքի ֆոլիկուլները քայքայվում, բացվում են լակունաների մեջ, որտեղ կուտակվում են թարախային, շերտազատված մահացած բջջային և ֆիբրինային զանգված: Հազվադեպ բորբոքային պրոցեսը նշիկներից կարող է տեղափոխվել դեպի փափուկ քիմք, լեզվակ

(ուվուլիտ) կամ դեպի ներքև՝ լեզվարմատի շրջան՝ մակկոկորդ (էպիգլոտիտ կամ սուպրագլոտիտ) [1, 4, 14]: Նշիկների վնասումը՝ ախտահարումը, պայմանավորված է նաև հակածին-հակամարմին համակարգի գործունեության խանգարմամբ (հակածինների տեղափոխման թուլացում, հակամարմինների արտադրության նվազում) և դրան հաջորդող շղթայական ռեակցիաներով: Այս գործընթացները նշիկների պարենխիմում և լորձաթաղանթում առաջացնում են արտահայտված ախտածնաբանական փոփոխություններ՝ մանր արյունատար անոթների լայնացում, մազանոթների թափանցելիության մեծացում (արյան մասնիկների դիապեդեզ, հեղուկ մասի էքսուդացիա դեպի հյուսվածք), կանգային վիճակ ավշային մազանոթային ցանցում: Պայմաններ են ստեղծվում նշիկների տեղային ախտահարման՝ վնասման համար, որոնք իրենց իմունային գործառնություն (լիմֆոցիտների արտադրություն, ակտիվ ներգրավվածություն նաև իմունոգլոբուլինների սինթեզում) դառնում են պակաս ունակ կամ անկարող: Ըմպանից ավիշը հեռացնող հզոր անոթային ցանցն ապահովում է ստրեպտոկոկային վարակի բավական արագ տարածումը դեպի պարանոցային ավշային հանգույցներ՝ առաջացնելով լիմֆադենիտ [1, 4, 14, 24]: A-ԽՍ բավական վարակածին է. հեշտությամբ հաղթահարում է տիրոջ (մարդու) պաշտպանական համակարգերը, բնութագրվում է տեղային՝ էպիթելային բջիջ ներխուժմամբ, պրոտեոլիտիկ ֆերմենտների, ինչպես նաև էկզոտոքսինների արտադրությամբ: Ահա այս արտաբջջային բաղադրիչները պայմանավորում են հարուցիչի ախտածնությունը: Ստրեպտոկոկի բջջային պատը քիմիական բավական բարդ և տարբեր

Աղյուսակ 2

Բակտերիային և վիրուսային տոնզիլիտ ենթադրող պատճառագիտական ու կլինիկական առանձնահատկությունները

Ենթադրյալ պատճառագիտական գործոնով պայմանավորված առանձնահատկություններ	
Բակտերիային	Վիրուսային
<ul style="list-style-type: none"> • հանկարծակի բկացավ • ջերմություն • բերանը մականային բորբոքում • Նշիկը մականային էքսուդատ՝ խացաններով կամ փառերով • քմային պետեխիաներ • պարանոցի առաջային լիմֆադենիտ • գլխացավ • սրտխառնոց, փսխում, որովայնի ցավ • քուլթչանման ցան • 5-15 տարիքային խումբ • անամենզում բակտերիային բկաբորբով հիվանդի հետ շփում 	<ul style="list-style-type: none"> • հազ • հարբուխ • կոնյունկտիվիտ • դիսֆոնիա • դիարեա • խոցային ստոմատիտ • վիրուսային էկզանթեմա

կառուցվածքներ ունի, որի արտաքին շերտը բաղկացած է հիալուրոնաթափից, իսկ վերջինիս քիմիական կառուցվածքը հիշեցնում է տիրոջ շարակցական հյուսվածքը: Այդ պատճառով ստրեպտոկոկը մարդու կողմից չի ընդունվում որպես ոչ յուրային՝ օտար, և հնարավորություն է ստեղծվում խուսափելու նեյտրոֆիլներով կամ մակրոֆագերով իրականացվող ֆագոցիտոզից, անարգել առաջացնել գաղութային կուտակումներ: Մյուս կողմից՝ բկաբորբերի զարգացման համար միայն ախտածին հարուցիչի առկայությունը բավարար չէ: Առողջ կամ վարակակիր անձանց դեպքում հարուցիչի ախտածին ազդեցության դրսևորմանը խանգարում են օրգանիզմի իմունային պաշտպանության սպեցիֆիկ և ոչ սպեցիֆիկ գործոնները [1, 14, 24]:

Հիվանդության կանխարգելումը

Սուր տոնզիլիտի առաջնային կանխարգելման համար ընդունված ռազմավարությունն չկա: Սակայն հաշվի առնելով այն, որ շփման ժամանակ վարակվածից առողջ անձին վարակի փոխանցման հավանականությունը մոտ 35% է, ենթադրվում է, որ A-ԽՍ տոնզիլիտով հիվանդների և վարակակիր անձանց ազդեցության սահմանափակումը կարող է կանխել վարակը [4, 8, 13, 24]: Բկաբորբի ծագման առաջին օրերին հիվանդին անհրաժեշտ է խուսափել կենցաղային անմիջական և երկարատև շփումներից: Մյուս կողմից՝ հարկավոր է իրավիճակը գնահատել ըստ ախտանշանների, և պետք չէ ոչինչ ձեռնարկել մինչև դրանց ի հայտ գալը: Համաճարակների ժամանակ հակաբիոտիկներով բուժումը էական դեր կարող է ունենալ A-ԽՍ վարակի տարածումը կանխարգելելու գործում: Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ պենիցիլինային բուժումից հետո բկանցքի քուլթից ստացված ցանքում գե-

ռակշռող դեպքերում կուլտուրան բացասական է լինում: Սուր տոնզիլիտով հիվանդներին, որոնք իրենց անամենզում ունեցել են ռեմատիզմ կամ ռեմատիկ տենդի դեպք, անհրաժեշտ է կանխարգելիչ նպատակով նշանակել հակաբիոտիկներ, որպեսզի կանխվի հերթական վարակը (երկրորդային կանխարգելում), հետևաբար նաև հնարավորինս բացառվի հերթական ռեմատիկ տենդի դրվագի ի հայտ գալը [4, 13, 24]:

Կլինիկական ախտորոշումը

Շատ կարևոր է հաստատել, որ հիվանդն ունի տոնզիլիտ, այլ ոչ ուրիշ, ավելի վտանգավոր բկաբորբի պատճառ (ինչպիսիք են հարնշիկային և հետըմպանային թարախակույտերը, սուր էպիգլոտիտը, ինֆեկցիոն մոնոնուկլեոզը, ՄԻԱՎ վարակը և այլն): Անհրաժեշտ է նաև պարզել հիվանդի ընդհանուր վիճակից բխող հետագա լրացուցիչ հետազոտությունների անհրաժեշտությունը բկաբորբի կամ ուղեկցվող հիվանդության պատճառները բացահայտելու համար: Սովորաբար հիվանդների ճշող մեծամասնության դեպքում սուր տոնզիլիտ ախտորոշումը բազմակի հետազոտություններ չի պահանջում և հիմնականում լինում է կլինիկական: Ընդհանրապես ճիշտ բուժումը սկսվում է ճիշտ ախտորոշումից, և մինչև բուժման գործընթացը սկսելը անհրաժեշտ է բացահայտել վարակը, որի դեմ պետք է պայքարել: Իսկ սա, բացի հարուցիչի առանձնացումից, ներառում է նաև վարակի առաջնային օջախ, վերջինիս շուրջը վարակի տարածվածության աստիճան և երկրորդային վարակված օջախներ հասկացությունները [4, 8, 13]:

Սովորաբար տոնզիլիտով հիվանդները գանգատվում են հանկարծակի սկսվող բկացավից, որն ուժգնանում է կլման ժամանակ՝ հաճախ ճառագայթվելով դեպի ականջները: Բկացավը կարող է

Աղյուսակ 3

Հակաբիոտիկ կիրառումը՝ ըստ FeverPAIN հաշվարկի

Գնահատական	Խորհուրդ
0-1	13-18% ստրեպտոկոկեր՝ հակաբակտերիային ռազմավարություն չկա:
2-4	34-40% ստրեպտոկոկեր՝ հետաձգված հակաբակտերիային ռազմավարություն:
≥4	62-65% ստրեպտոկոկեր՝ անմիջապես կիրառել հակաբիոտիկներ, բկաբորբի ծանր ընթացքի դեպքում՝ կարճատև 48-ժամյա պահուստային դեղատոմս:

այնքան ուժգնանալ, որ հիվանդը չկարողանա նույնիսկ թուփը կամ հեղուկը կուլ տալ: Բկացավը հիմնականում ուղեկցվում է ջերմության բարձրացումով ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) և ընդհանուր բնույթի այլ գանգատներով՝ գլխացավ կամ որովայնի շրջանի ցավ, սրտխառնոց կամ փսխում, ընդհանուր թուլություն և այլն: Հագի և քթի փակվածության կամ քթահոսության բացակայություններն առավելապես վկայում են բակտերիային քան վիրուսային վարակի առկայության մասին (աղյուսակ 2) [7, 8, 14]:

Ֆարինգոսկոպիայի՝ ըմպանի, բկանցքի զննման ժամանակ այտուցված, գերարյունային, չափերով մեծացած նշիկների մակերեսին կարող է երևալ էքսուդատ՝ արտաքիրտ (թարախային խցաններ, կոզյակներ կամ տարածուն փառեր): Արտաքին զննման ժամանակ սովորաբար դիտվում է պարանոցի առաջային լիմֆադենոպաթիա՝ չափերով մեծացած, շոշափելիս լարված, բավական զգայուն ու ցավոտ ավշային հանգույցներ [1, 4, 8, 13, 14, 24]:

Վիրուսային և ստրեպտոկոկային ախտաճազումների միջև կլինիկական տարբերակումը

Ստրեպտոկոկային և ոչ ստրեպտոկոկային տոնզիլիտների ախտանշաններն ու գանգատներն այնքան են համընկնում, որ սովորաբար միայն կլինիկական տվյալների հիման վրա անհնար է ճշգրիտ ախտորոշել: Առանձին ախտանշաններ, գանգատներ չեն կարող հիմք դառնալ ստրեպտոկոկային տոնզիլիտը այլ տեսակի տոնզիլիտներից տարանջատման գործում: Մասնագիտական գրականության մեջ դեռևս չկա հստակ ձևակերպված, բավականաչափ լիարժեք կլինիկական կանխատեսման կանոն, ըստ որի՝ հնարավոր է ճշգրիտ ախտորոշել կամ բացառել ստրեպտոկոկային վարակի առկայությունը հիվանդների և հատկապես երեխաների շրջանում: Այնուամենայնիվ, գոյություն ունեն ախտորոշիչ նշանակության չափորոշիչներ, որոնք կարող են օգնել բժշկին ստրեպտոկոկային տոնզիլիտը տարբերելու այլ տեսակի տոնզիլիտներից: Այդ չափորոշիչներից են CENTOR և FeverPAIN հաշվարկները, ինչպես նաև ստրեպտոկոկային գնահատման քարտը [2, 4, 7, 8, 10, 13, 14, 15, 17, 19, 21, 22]:

CENTOR ցուցանիշների հաշվարկը բավական լավ աստիճանավորված կլինիկական գնահատման համակարգ է: Նրանով հաշվարկվում է սուր բկաբորբով 15 տարեկանից մեծ երեխաների և չափահաս հիվանդների շրջանում ստրեպտոկոկային վարակի առկայության հավանականությունը, որի հիման վրա որոշվում է հակաբիոտիկների նշանակումը: CENTOR ցուցանիշներն են՝

- ◆ բարձր ջերմությունը ($\geq 38^{\circ}\text{C}$),
- ◆ նշիկային էքսուդատը (խցանների կամ փառերի տեսքով),
- ◆ պարանոցի առաջային լիմֆադենոպաթիան,
- ◆ հագի և քթահոսության բացակայությունը:

Յուրաքանչյուր ցուցանիշ համապատասխանում է 1 միավորի (առավելագույնը 4 միավոր): Եթե հիվանդի դեպքում դիտվում են այս ցուցանիշներից 3-ը կամ 4-ը (CENTOR ≥ 3), ապա կլինիկական կանխատեսման դրական արժեքը կարող է կազմել 40%-ից մինչև 60%, այսինքն՝ ենթադրվում է A-ԽՍՍ վարակի առկայության մեծ հավանականություն: Իսկ այս ցուցանիշների բացակայությունը կանխատեսող բավական մեծ ցուցանիշ ունի՝ 80%: Շատ քիչ հավանական է, որ 2-ից պակաս ցուցանիշ ունեցող հիվանդի դեպքում առկա է A-ԽՍՍ վարակ: CENTOR հաշվարկը կիրառվում է հիմնականում հակաբակտերիային բուժման որոշում կայացնելու համար, և այն հիմք չի կարող դառնալ ճշգրիտ ախտորոշման համար [4, 7, 14, 15, 19]:

FeverPAIN հաշվարկը կիրառվում է Անգլիայի առողջապահության համակարգում՝ սուր բկաբորբերի կլինիկական գնահատման համար:

- Հաշվարկը կազմված է 5 կետից՝
- ◆ Fever - ջերմություն,
 - ◆ Purulence - թարախային էքսուդատ,
 - ◆ Attend rapidly under 3 days - արագ զարգացում 3 օրվա ընթացքում,
 - ◆ Inflamed tonsils - բորբոքված նշիկներ,
 - ◆ No cough or coryza - հազը կամ հարբուխը բացակայում են:

Յուրաքանչյուր կետը՝ ցուցանիշը, 1 միավոր է (առավելագույնը 5 միավոր): Հետևաբար բարձր գնահատականը ենթադրում է բկաբորբի ստրեպտոկոկային պատճառի մեծ հավանականություն (աղյուսակ

3) [10]:

Օրինակ՝ 4 կամ 5 միավորի դեպքում ստրեպտոկոկների առանձնացման հավանականությունը 62-65% է: Պահուստային (ուշացած) դեղատոմսի նպատակն է հետաձգել հակաբիոտիկի ընդունումը: Այն նախօրոք տրվում է հիվանդին հակաբիոտիկը ընդունելու խորհրդով, եթե 48 ժամվա ընթացքում գանգատները չեն թուլանում կամ շատանում: Ստրեպտոկոկային գնահատման քարտը նույնպես ցույց է տալիս բկաբորբի պատճառի՝ A-ԽՍ վարակի հավանականությունը: Սա իրականում նույն CENTOR հաշվարկն է՝ ավելացրած տարիքային և եղանակային գործոնները: Չափորոշիչներն են՝

- ◆ 5-ից մինչև 15 տարեկան երեխաները,
- ◆ եղանակը (ուշ աշուն, ձմեռ, վաղ գարուն),
- ◆ ջերմային տեսող ($\geq 38^{\circ}$),
- ◆ պարանոցի առաջային լիմֆադենոպաթիան,
- ◆ նշիկային էքսուդատը, ըմպանի այտուցվածությունը, գերարյունությունը,
- ◆ վերին շնչուղիների վիրուսային վարակի (հազի, կոնյունկտիվիտի, քթահոսության) բացակայությունը:

Եթե CENTOR հաշվարկը կիրառվում է 15-ից մեծ՝ հիմնականում չափահաս հիվանդների դեպքում, ապա ստրեպտոկոկային գնահատման քարտը ցույց է տալիս բկաբորբի պատճառի՝ A-ԽՍ վարակի հավանականությունը մինչև 15 տարեկան երեխաների շրջանում: Օրինակ՝ եթե երեխաների դեպքում դիտվում են վերը նշված չափորոշիչներից 5-ը, ապա A-ԽՍ վարակի կանխատեսումը կազմում է մինչև 60%, իսկ 6-ի դեպքում՝ 75% [4]:

Առաջնահերթ ախտորոշիչ հետազոտություններ

Ըմպանից քսուբի մանրէաբանական հետազոտությունը: Սա բակտերիային տոնզիլիտի վերջնական ախտորոշման համար ստանդարտ հետազոտությունն է: Մյուս կողմից՝ բկանցքից վերցված քսուբից ախտածին հարուցիչի կուլտուրայի առանձնացումը և որոշումը բացարձակ անհրաժեշտություն չէ, չնայած ԱՄՆ-ի մի շարք նահանգներում այն իրականացվում է կանոնավոր ու մշտապես և ամենից շատ, քան աշխարհի այլ երկրներում: Մշտապես բկանցքից քսուբ վերցնելը պարտադիր չէ, հատկապես առաջնային բուժօգնության օղակում [4, 7, 8, 9, 14, 19, 20, 24]: Այն չի օգնում ո՛չ ախտորոշումը դյուրացնելուն և ո՛չ էլ հակաբիոտիկներ նշանակելուն, իսկ արդյունքների ուշացումը (48 ժամ և ավելի) նվազեցնում, սահմանափակում է առաջնահերթ հետազոտության օգտակարությունը: Գոնոկոկային ֆարինգիտի կասկածի դեպքում բացի բկանցքից, երբեմն անհրաժեշտ է

լինում նաև հեշտոցից կամ առնանդամից վերցված քսուբի մանրէաբանական հետազոտություն իրականացնել: Արդյունքը կարող է դրական լինել, եթե ցանքը կատարվում է Թեյեր-Մարտին (Thayer-Martin) միջավայրում *Neisseria gonorrhoeae* կուլտուրայի համար [4, 14, 20, 24]:

Ստրեպտոկոկային հակածինը որոշող արագ թեստ: A-ԽՍ վարակը հաստատելու կամ բացառելու համար ավելի թույլ զգայունության հետազոտություն է, քան նախորդը, բայց ունի առավելություն արագ պատասխան ապահովելու հարցում: Այս թեստը ցուցված է 3 տարեկանից մեծ երեխաների դեպքում և մեծ հավանականությամբ A-ԽՍ վարակով (նվազագույնը CENTOR ≥ 3 ցուցանիշի առկայություն) չափահաս հիվանդների դեպքում [4, 7, 14, 18, 21, 24]: Ավելի ցածր բացասական ախտորոշման արժեքի պատճառով տարիքային բոլոր խմբերում հաճախ պահանջվում է հետազոտության բացասական արդյունքը հաստատել ըմպանից վերցված քսուբի կուլտուրայի բացասական աճով: A-ԽՍ հակածինների հայտնաբերման արագ թեստը նախընտրելի ախտորոշման մեթոդ է արտակարգ իրավիճակներում: Մանկական պրակտիկայում այս թեստի պատշաճ կիրառումը կարող է հանգեցնել հակաբիոտիկների անպատեհ օգտագործման կրճատմանը [4, 14, 20, 21, 24]:

Շճաբանական հետազոտություն: Արդյունքը դրական է, երբ արյան մեջ առկա է հակամարմնային տիտրերի քառակի բարձրացում: Հաշվարկվում են անտիստրեպտոլիզին (ASO), անտի-դեզօքսիռիբոնուկլեազ կամ այլ ստրեպտոկոկային հակամարմինների (ինչպիսիք են հիալուրոնիդազան, ստրեպտոկինազան կամ նիկոտինաթթվի դեհիդրոգենազան) տիտրերը: Սա հնարավոր է իրականացնել միայն ախտաբանական պրոցեսի առաջացումից 2-3 շաբաթ անց, որը սահմանափակում է հետազոտության արդյունավետությունը, օգտակարությունը և հիմնականում կիրառվում է ռեմատիզմի կասկածի դեպքում [4, 7, 14, 20, 24]:

Լեյկոցիտների քանակի հաշվարկը և տարբերակումը: Նեյտրոֆիլների կամ լիմֆոցիտների քանակի բարձրացումը կարող է ախտորոշիչ նշանակություն ունենալ ինֆեկցիոն մոնոնուկլեոզի կասկածի, իմունային անբավարարության վիճակների և ծանր ընթացքով վարակների կամ սեպսիսի դեպքում ախտանշաններով հիվանդների շրջանում: Ընդ որում՝ նեյտրոֆիլային թեթումով լեյկոցիտոզը ենթադրում է բակտերիային վարակի առկայություն իսկ լիմֆոցիտոզը՝ ինֆեկցիոն մոնոնուկլեոզի [4, 13, 14, 20, 24]:

Հետերոֆիլային հակամարմինների որոշումը:

Մոնոսպոր կամ այլ արագ ախտորոշիչ թեստերի միջոցով հայտնաբերվում են հետերոֆիլային հակամարմիններ: Նման հետազոտություններ կարելի է իրականացնել դեռևս պահպանված, չանհետացած վարակի ախտանիշներով, ինչպես նաև պարանոցային առաջային և հետին լիմֆադենիտով հիվանդների դեպքում: Ախտանշանների արտահայտման առաջին շաբաթում չափահասների շրջանում կեղծ բացասական արդյունքները կարող են կազմել մինչև 25%, իսկ հետագայում՝ ավելի մեծ ցուցանիշներ: Ընդ որում՝ երեխաների շրջանում թեստի զգայունությունը համեմատաբար ցածր է [4, 7, 14, 22, 24]: Բուժմանը կայուն չենթարկվող, ծանր ընթացքի վարակով, կոնստիտուցիոնալ արտահայտված ախտանշաններով (քաշի կորուստ, թուլություն, տկարություն, հոգնածություն, տարածուն լիմֆադենոպաթիա և այլն) հիվանդների դեպքում ցուցված է ՄԻԱՎ վիրուսային ծանրաբեռնվածության հետազոտություն [4]:

Պարանոցի փափուկ հյուսվածքների կողմնային պրոյեկցիայով ռենտգեն հետազոտություն: Հնարավորություն է տալիս տեսնելու, գնահատելու հետըմպանային և հետին բերանըմպանային այտուցված, հաստացած փափուկ հյուսվածքները: Ցուցված է իրականացնել չլավացող, բացասական դիֆերենցիալ, վառ արտահայտված ախտանշաններով և կամ արտահայտված տրիզմով ու պարանոցի այտուցով հիվանդների դեպքում [4, 14, 20, 24]:

Տարբերակիչ ախտորոշումը

Սուր տոնզիլիտն անհրաժեշտ է տարբերակել ինֆեկցիոն մոնոնուկլեոզից, սուր Էպիգլոտիտից, հարնչիկային և հետըմպանային թարախակույտերից, դիֆթերիայից, գոնոկոկային ֆարինգիտից, ՄԻԱՎ վարակից (աղյուսակ 4) [4, 7, 14]:

Ինֆեկցիոն մոնոնուկլեոզը կամ մոնոցիտար անգինան կոնտագիոզ վարակ է, սովորաբար փոխանցվում է թքի միջոցով՝ համբուրելիս: Հիվանդների 90%-ի դեպքում պատճառը Էպստեյն-Բարր վիրուսն է: Կլինիկորեն մոնոնուկլեոզ կասկածելի է, երբ հիվանդի դեպքում առկա է ախտանշանների դասական եռյակը՝ ջերմային տենդ, բկացավ՝ բկաբորբ, և պարանոցային լիմֆադենոպաթիա: Այդ ժամանակ երբեմն կիրառվում է Հոգլանգի չափորոշիչը՝ լիմֆոցիտոզ $\geq 50\%$ ($\geq 10\%$ առիպիկ լիմֆոցիտներ), իսկ սա պետք է հաստատվի մոնոսպոր թեստով [1, 4, 7, 14, 24]:

Էպիգլոտիտը վերձայնալարային կառուցվածքների վարակն է (supraglottitis), որն առաջացնում է կոկորդի վերձայնալարային հատվածի բորբոքային այտուց:

Հիվանդությունը դիտվում է հիմնականում 3-6 տարեկան երեխաների շրջանում, իսկ պատճառը B տեսակի haemophilus influenza (HIB) հարուցիչն է: Այտուցը շատ արագ կարող է զարգանալ այնքան ուժեղ, որ կայծակնային արգելափակվեն շնչառական ուղիները: Սուր Էպիգլոտիտի հիմնական ախտանիշներն են ստրիդորը, թթահոսությունը, օդինոֆագիան, մարմնի (իրանի)՝ «շտատիվին կամ եռոտանուն» բնորոշ դիրքը: Հիվանդության նույնիսկ կասկածի դեպքում անհրաժեշտ է հիվանդներին շտապ հոսպիտալիզացնել՝ շնչուղիների անցանելիության անվտանգությունն ապահովելու համար [1, 4, 7]: Հարնչիկային թարախակույտը մեծ մասամբ միակողմանի պրոցես է, և սովորաբար հիվանդն անամենագում (նախորդ մի քանի օրերի ընթացքում) նշում է բկացավ, որը մի կողմից սկսել է կայուն ուժգնանալ: Հիվանդի ընդհանուր վիճակն ավելի ծանր է, քան բկաբորբի դեպքում: Բերանըմպանի զննումը երբեմն խիստ դժվար է (տրիզմի պատճառով հիվանդը դժվարությամբ է բացում բերանը, բացվածքը մինչև 1-3սմ), առաջանում է անկառավարելի թթահոսություն, ձայնի և խոսքի փոփոխություն: Ըմպանադիտման ժամանակ նկատվում է անհամաչափություն՝ առաջնային քմային աղեղի միակողմանի արտահայտված գերարյունություն, ուռածություն ու այտուցվածություն, ինչպես նաև լեզվակի շեղում միջին գծից:

Հետըմպանային թարախակույտերը գրեթե բացառապես դիտվում են մինչև 4-5 տարեկան երեխաների դեպքում: Ըմպանի զննման ժամանակ հետին պատում հայտնաբերվում է անհամաչափ տեղակայված գերարյունային լորձաթաղանթի կլոր կամ օվալաձև ուռածություն: Մշտական նշաններից են հետծնոտային և պարանոցային վերին ողերի կողմնային շրջանների ավշային հանգույցների ուռածությունն ու լարվածությունը, ցավոտությունը: Ըմպանի կողմնային պրոյեկցիայով ռենտգեն հետազոտության ժամանակ դիտվում է հետըմպանային տարածության ստվերի լայնացում, թարախակույտը բացահայտվում է որոշակի հատվածի սահմանափակ ստվերով [1, 4]:

Դիֆթերիայի դեպքում բկաբորբի ըմպանադիտման պատկերն անգինայից տարբերվում է քմային նշիկների առավել այտուցվածությամբ: Այտուցը և փառերը տարածվում են դեպի քմային աղեղներ, փափուկ քիմք և հետին պատ: Հիվանդության առաջին օրերից պարանոցի ավշային հանգույցները երկու կողմից խիստ մեծացած են, իսկ ենթամաշկային բջջանքի այտուցի պատճառով պարանոցի ուրվագծերը հարթվում են [1, 4]:

Աղյուսակ 4

Սուր տոնզիլիտի տարբերակիչ ախտորոշումը

Հիվանդություն	Տարբերակվող ախտանշան, գանգատ	Տարբերակվող թեստ (հետազոտություն)
Ինֆեկցիոն մոնոնուկլեոզ	<ul style="list-style-type: none"> Դիտվում են ընդհանուր լիմֆադենոպաթիա, սպլենո- և հեպատոմեգալիա, քաշի կայուն կորուստ, խիստ հոգնածություն: Հազվադեպ ըմպանի այտուցը կարող է հանգեցնել շնչառության խանգարման: Հաճախ դիտվում է մեծ տարիքային խմբերում (պատանեկան, երիտասարդ) և ի տարբերություն սուր տոնզիլիտի՝ չի ավարտվում մեկ շաբաթում: 	Հետերոֆիլ հակամարմինների հայտնաբերման թեստերն առավելապես կիրառվում են մոնոնուկլեոզի ախտորոշման համար: Այն ունի չափավոր զգայունություն, հատկապես ախտանիշների առաջին շաբաթում, իսկ երեխաների դեպքում՝ ավելի թույլ է:
Սուր Էպիգլոտիտ	Երեխան (հիվանդ) ունի խլացած ձայն, քթահոսություն, շնչառության խանգարում, կարող է լինել ստրիդոր:	Էպիգլոտիտի կասկածի դեպքում շատ կարևոր է ժամանակ չվատնել հետազոտությունների, նույնիսկ՝ կոկորդըմպանը զննելու համար: Շնչուղիների անցանելիությունն ապահովելու համար, անհրաժեշտ է շտապ խորհրդատվություն անեսթեզիոլոգի հետ:
Հարնչիկային թարախակույտ	Դիտվում են ավելի լուրջ գանգատներ՝ տրիզմ, նշիկի չափերի միակողմանի մեծացում, բկանցքի անհամաչափություն, լեզվակի տեղաշարժ:	Ախտորոշումը կատարվում է բերանըմպանի զննման արդյունքում, իսկ երբեմն հարնչիկային շրջանից թարախի արտածման՝ պունկցիայի միջոցով:
Հետըմպանային թարախակույտ	Կարող են նման լինել ուժեղ արտահայտված ընթացքով բկաբորբի ախտանշաններին, սակայն չեն անհետանում կամ թուլանում մի քանի օրից, և հնարավոր է զարգանան տրիզմ, նկատելի պարանոցի այտուց:	Ախտորոշումը հաստատվում կամ բացառվում է պարանոցի կողմնային ռենտգեն կամ ճառագայթային այլ հետազոտության միջոցով:
Գոնոկոկային ֆարինգիտ	Օրալ սեքսի անամեզով երիտասարդ և չափահաս հիվանդներ:	Բկանցքից քսուկի ցանքս, Թեյեր-Մարտին միջավայրում՝ գոնոկոկի առանձնացում:
Դիֆթերիա	Բերանըմպանային զննում. երևում են նշիկներից դուրս դեպի քմային աղեղներ և փափուկ քիմք տարածվող բնորոշ գորշականաչավուն փառեր, քթից արյունաշճային արտադրություն:	Բկանցքից քսուկի ցանքսի մանրէաբանական հետազոտություն՝ դիֆթերիայի ցուպիկի առանձնացում:
ՄԻԱՎ վարակ	Առաջնային ՄԻԱՎ-ով վարակված հիվանդները, ավելի հավանական է, ունենան տարածուն լիմֆադենոպաթիա, քաշի կայուն կորուստ, տկարություն:	Ախտորոշումը հաստատվում է դրական ՄԻԱՎ թեստով:

Բուժման մոտեցումները

Նախ հարկավոր է պարզել, թե արդյոք հիվանդն ունի սուր տոնզիլիտ, թե բկաբորբի պոտենցիալ ավելի վտանգավոր այլ պատճառ (օրինակ՝ հետըմպանային թարախակույտ կամ սուր Էպիգլոտիտ) կամ ուղեկցվող ախտաբանական այլ պրոցես (օրինակ՝ ինֆեկցիոն մոնոնուկլեոզ, ՄԻԱՎ վարակ): Կարևոր է նաև որոշել՝ արդյոք հիվանդի ընդհանուր վիճակը կամ ուղեկցվող ախտաբանական պրոցեսը ենթադրում է հետագա հետազոտությունների իրականացում և կամ հակբիոտիկների նշանակում կամ էլ շտապ հոսպիտալացում: Անհրաժեշտ է հաշվի առնել նաև այն հանգամանքը, որ ոչ միայն վերին շնչուղիների սուր վարակների, այլև բազմաթիվ ընդհանուր սուր վարակային հիվանդությունների դրսևորման առաջին

օրերին բերանըմպանի շրջանում կարող են զարգանալ նման ախտաբանական փոփոխություններ [1]: Մեծ մասամբ վիրուսային ծագում ունեցող վարակը ինքնասահմանափակվող ախտաբանական պրոցես է, որն ավարտվում է սովորաբար 5-7 օրում [8, 12, 13, 14, 16, 17, 20]: Բուժումը նման իրավիճակներում ուղղված է գանգատների և ախտանշանների թուլացմանն ու վերացմանը, այսինքն ունի ախտանշանային (սիմպտոմատիկ), աջակցող բնույթ: Դրա համար հիվանդին անհրաժեշտ է հանգիստ և քուն, ընդունել շատ հեղուկ: Ցավն ու բարձր ջերմությունը նվազեցնող հիմնական դեղերն են ացետամինոֆենը, այլ ոչ թե ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղամիջոցները՝ ներառյալ ասպիրինը (վերջինս երեխաներին հակացուցված է՝ պայմանավորված Ռեյեի համախտանիշի

զարգացման վտանգով): Տան պայմաններում բկացավը թեթևացնելու համար հիվանդները կարող են օգտագործել տեղային ազդեցության համակցված դեղամիջոցներ՝ դեղահատ, ցողացիր, գել կամ քուռք, հեղուկ (ողողման համար), որոնք պարունակում են լիդոկաին կամ այլ ցավազրկողներ, հականեխիչներ և կամ հակաբիոտիկներ: Չնայած մասնագիտական գրականության մեջ չկան ապացույցներ, վկայություններ, որ դրանք կարող են կրճատել հիվանդության տևողությունը, այնուամենայնիվ առանձին սահմանափակ տվյալներ վկայում են դրանց օգտակարության (զանգատների, ախտանշանների թուլացում) մասին [4, 8, 16, 17, 19]: Ընդ որում, այստեղ պետք է ավելացնել, որ հակավիրուսային միջոցները սովորաբար անարդյունավետ են: Բացի դրանից, շնչառության խանգարումով, արտահայտված դիսֆագիայով կամ օդինոֆագիայով, անկառավարելի սեկրեցիայով (թթահոսություն) հիվանդներին ցուցված է շտապ հոսպիտալացում՝ լիարժեք ցավազրկման և ներերակային սնուցման միջոցով օրգանիզմի հետագա ջրազրկումը դադարեցնելու և էլեկտրոլիտային հաշվեկշիռը վերականգնելու համար: Իսկ բնակչության որոշ խոցելի խմբերի դեպքում (օրինակ՝ վաղ մանկական տարիք կամ ճնշված, խաթարված իմունիտետով հիվանդներ) տոնզիլիտը կարող է բավական ծանր ընթացք ունենալ, և նրանց նույնպես սահմանափակ ժամանակահատվածում ցուցված է հոսպիտալացնել [3, 4, 7, 17, 19, 24]:

Հակաբիոտիկների նշանակումը ինչպես A-ԽՍՍ տոնզիլիտով տառապող երեխաների, այնպես էլ չափահաս հիվանդների դեպքում դեռևս շարունակվում է քննարկվել, և դրա վերաբերյալ չկա մեկ ընդհանուր կարծիք [13, 14, 18, 23]: 2015թ. Լոնդոնի խոշոր շրջանային «Նորթվիկ պարկ» հիվանդանոցի անհետաձգելի օգնության բաժանմունք դիմած սուր տոնզիլիտի ախտորոշումով հիվանդների բժշկական գրառումների ուսումնասիրությամբ պարզվել է, որ հիվանդների 80%-ի դեպքում հակաբիոտիկների նշանակումները եղել են ոչ պատշաճ [15, 20]: ԱՄՆ-ում հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման կենտրոնի տվյալների համաձայն՝ բկաբորբով դիմած չափահաս հիվանդների 60%-ին նշանակվել է հակաբակտերիային բուժում, և այս միտումը չի նվազում, այն դեպքում, երբ A-ԽՍՍ-ի տարածվածությունը մեծահասակ բնակչության մեջ 10%-ի սահմաններում է: Իսկ վերջինս բկաբորբով չափահաս հիվանդներին հակաբիոտիկ նշանակելու միակ ընդհանուր պատճառն է: Բացի դրանից, բժիշկները մեծ մասամբ նշանակում են ոչ թե նեղ ոլորտի պենիցիլինային շարքի դեղամիջոցներ

(պենիցիլին նշանակվում է միայն 9%-ի դեպքերում՝ չնայած դրանց արդյունավետությանը), այլ լայն ոլորտի և շատ ավելի թանկ՝ ցեֆալոսպորիններ, բետալակտամազայի ընկճողների հետ համակցություններ, ֆտորքվիոլոններ: Իսկ անպատշաճ հակաբիոտիկների նշանակումը հանգեցնում է բակտերիաների կայուն տեսակների՝ շտամների աճին, հետևաբար նաև անարդյունավետ հակաբակտերիային բուժման դեպքերի շատացմանը [8, 16, 20]: Սուր բկաբորբերի դեպքում հակաբիոտիկների կիրառման չարաշահումը որոշ չափով պայմանավորված է նրանով, որ չնայած այս վիճակները մեծ մասամբ չեն պահանջում հակաբակտերիային բուժում, բայց մենք՝ բժիշկներս, նկատելով, որ մեր հիվանդները ցանկանում են հակաբիոտիկներ ընդունել, և նրանց բավարարված լինելու համար, երբեմն նշանակում ենք դրանք, երբ դա պետք է բացառել:

Հակաբիոտիկների օգտակարության տեսական փաստարկները նրանք են, որ դրանք կարող են՝

- ◆ կրճատել ախտանշանների տևողությունը, արտահայտվածությունը,
- ◆ կանխարգելել թարախային և ոչ թարախային բարդությունները,
- ◆ կանխել վարակի փոխանցումը:

Չանազան տեսակի ռանդոմիզացված կլինիկական հետազոտություններով պարզվել է, որ A-ԽՍՍ տոնզիլիտների դեպքում հակաբիոտիկների օգտագործումն ունի հարաբերական առավելություններ, իսկ բացարձակ առավելությունները շատ ավելի համեստ են: Այսպես՝ վերջերս կատարված «Կոկրեյն» վերլուծական հետազոտություններում ցույց է տրվում, որ հակաբիոտիկների օգտագործումն առաջին շաբաթվա ընթացքում կրճատում է ախտանշանների տևողությունը ընդամենը 16 ժամով [17]: Հաշվի առնելով այն փաստը, որ A-ԽՍՍ վարակով ֆարինգիտների դեպքում հակաբիոտիկների օգտագործման համար առկա է պոտենցիալ ցուցում, իսկ վիրուսային վարակի դեպքում ոչ, հետևաբար հակաբիոտիկների սահմանափակում կարող է իրականացվել միայն հաստատված A-ԽՍՍ վարակով հիվանդների դեպքում: Նման հիվանդների շրջանում հակաբիոտիկների կիրառումը կարող է արդարացված լինել՝ հաշվի առնելով նաև այն փաստը, որ եթե վաղ շրջանից չի սկսվում հակաբակտերիային բուժումը, ապա նվազում է դրա արդյունավետությունը՝ ախտանշանների թուլացման և դրանց երևան գալուց 9 օր անց ռեմատիզմի կանխարգելման տեսակետից: Առանց հետազոտությունների հակաբիոտիկների կիրառումը ցուցված է վարակի ծանր ընթացքի դեպքում, բնակչության խոցելի խմբերի շրջանում,

որոնք հեշտությամբ կարող են ձեռք բերել ռևմատիզմ: $CENTOR \geq 3$ հաշվարկը որոշիչ դեր կարող է ունենալ հակաբիոտիկների օգտագործման քննարկման հարցում, սակայն դրանք պետք է կիրառվեն զգուշությամբ՝ A-ԽՍ վարակով ֆարինգիտի քիչ տարածվածության դեպքում (ինչպիսին առաջնային բուժօգնությունն է): Շատ հիվանդների դեպքում պենիցիլինային բուժումն անարդյունավետ է ոչ պատշաճության, կրկնակի վարակի, բետա-լակտամազ աերոբ և անաերոբ բակտերիաների առկայության պատճառով, որոնք A-ԽՍ վարակը պաշտպանում են պենիցիլինից [4]:

Հակաբիոտիկների ընտրությունը: Հաշվի առնելով բարդությունների հաճախականությունները, ծախսերը, հակաբիոտիկների հանդեպ հարուցիչների աճող կայունությունը, կլինիկական իմաստով հակաբիոտիկների ազդեցության տարբերությունների անբավարար ապացույցները՝ պենիցիլինը դեռևս մնում է առաջին ընտրության հակաբիոտիկ A-ԽՍ ֆարինգիտի բուժման դեպքում: Ընդ որում՝ 10 օր տևողությամբ ներքին ընդունումը նախընտրելի տարբերակ է: Հիվանդներին, որոնց դեպքում հնարավոր չէ 10-օրյա ընդունումը, նշանակվում է բենզատին բենզիլպենիցիլինի միջմկանային մեկանգամյա դեղաչափ: Կան որոշ ապացույցներ, որ երեխաների շրջանում հակաբակտերիային բուժման կարճատև կուրսը նույնպես արդյունավետ է, սակայն մեծ հաճախականությամբ ռևմատիկ դեպքերով բնակչության շրջանում այն անցանկալի է: Իսկ պենիցիլինի նկատմամբ ալերգիայի դեպքում այլընտրանքային են մակրոլիդները, I-II սերնդի ցեֆալոսպորինները [7, 8, 13, 15, 20, 21, 22, 24]: Ապացույցների, կլինիկական փորձի և հակաբիոտիկների նկատմամբ մանրէների դիմադրողականության տվյալների հիման վրա՝ Միացյալ Թագավորության Առողջության և որակյալ խնամքի ազգային ինստիտուտի (NICE) կողմից մշակված և 2018թ. հրապարակված «Սուր բկաբորբ. հակաբիոտիկների նշանակում» ուղեցույցը ինչպես մինչև 18 տարեկան (աղյուսակ 5) [17], այնպես էլ 18-ից մեծ հիվանդների շրջանում (աղյուսակ 6) [17], դեռևս որպես առաջին ընտրության հակաբիոտիկ ներքին ընդունմամբ առաջարկում է նեղ ուղղվածության ազդեցության պենիցիլինը՝ ֆենօքսիմեթիլպենիցիլինը:

Պենիցիլինի նկատմամբ ալերգիայի, անհամատեղելիության կամ անհաջող բուժման արդյունքի դեպքում որպես այլընտրանք առաջարկում է մակրոլիդներ՝ կլարիթրոմիցինը և էրիթրոմիցինը՝ իրենց դեղաչափերով և բուժման կուրսերով՝ տարբեր տարիքային խմբերին համապատասխան: Այս հակաբիոտիկների ընտրությունը մեծ չափով պայմա-

նավորված է նրանց նվազագույն կայունություն (ռեզիստենտություն) առաջացնելու վտանգով: Բացի այդ, հաշվի է առնվել այն փաստը, որ հակաբիոտիկների տարբեր դասերի միջև կլինիկական արդյունավետության նկատելի տարբերություններ չկան:

Կորտիկոստերոիդներ: Հակաբիոտիկների չլինելու դեպքում ախտանշանային բուժման այլընտրանք կարող են լինել կորտիկոստերոիդները: Համակարգված հետազոտությունները ցույց են տվել, որ բկացավի հիվանդների դեպքում դեքսամետազոնի մեկ դեղաչափի միջմկանային ներարկումը արագ առաջացնում է ախտանշանների զգալի թուլացում (24 - 48 ժամվա ընթացքում 3 անգամ ավելի հնարավորություն է ստեղծվում հիվանդության նշանների, գանգատների նվազման համար): Հակացուցումներ չլինելու դեպքում, կարճատև՝ ներքին ընդունմամբ ստերոիդներն անվտանգ են: Գործնականում ստերոիդները ցուցված են բկացավով 12 տարեկանից մեծ երեխաների և չափահաս հիվանդների դեպքում՝ գրեթե ամբողջությամբ ներքին ընդունման հնարավորությամբ և կամ վերին շնչուղիների անցանելիության խանգարումով հիվանդներին, որոնք արդեն ստանում են հակաբիոտիկներ [7, 11, 8, 17, 20]:

Կանխատեսումը

Հիվանդության կլինիկական ընթացքի և հնարավոր բարդությունների մասին իմացությունը կարևոր նշանակություն ունի: Սուր տոնզիլիտը վարակաբորբային ախտաբանական վիճակ է, որը սովորաբար ունի բարվոք ընթացք և հաճախ մեկ շաբաթվա ընթացքում ամբողջությամբ բուժվում է առանց միջամտության: Ընդ որում՝ երեխաների շրջանում ինքնաառողջացման ցուցանիշներն ավելի մեծ են [17]: Այնուամենայնիվ, հիվանդների մի մասի դեպքում կարող են զարգանալ կրկնվող սուր տոնզիլիտի դեպքեր (սովորաբար՝ մանկապատանեկան տարիքում), իսկ հիվանդության ավելի համառ և երկարատև ընթացքի դեպքում (հիմնականում չափահաս տարիքային խմբերում)՝ բրոնխիալ տոնզիլիտ: Նման իրավիճակներում քննարկվում է վիրահատական բուժման՝ տոնզիլեկտոմիայի հարցը: Վիրահատությունը դիտարկվում է այն հիվանդների դեպքում, որոնց շրջանում ժամանակի ընթացքում տոնզիլիտի դեպքերը չեն նվազում, և առկա ախտանիշների համար չկան այլ բացատրություններ: Սուր տոնզիլիտը երբեմն թարախային (հարնչիկային կամ պարանոցի թարախակույտ, սուր սինուսիտ և միջին ականջաբորբ) և ոչ թարախային բարդությունների (ռևմատիզմ, սուր գլոմերուլոնեֆրիտ) պատճառ կարող

Աղյուսակ 5

Հակաբիոտիկի ընտրությունը 18 տարեկանից մեծ հիվանդների շրջանում

Հակաբիոտիկ	Դեղաչափը և կուրսի տևողությունը
Առաջին ընտրություն	
*Ֆենոքսիմեթիլպենիցիլին	500 մգ × 4 կամ 1000 մգ × 2, 5-10 օր
** (ամոքսիցիլին)	(20 մգ/կգ × 2-3, 10 օր)
Այլընտրանքային առաջին ընտրություն՝ պենիցիլինի նկատմամբ ալերգիայի դեպքում	
կլարիթրոմիցին	250 մգ-500 մգ × 2, 5 օր
Էրիթրոմիցին (Նախընտրելի է հղի կանանց դեպքում)	250 մգ-500 մգ × 4 կամ 500 մգ-1000 մգ × 2, 5 օր

* Ֆենոքսիմեթիլպենիցիլինը Հայաստանի Հանրապետությունում գրանցված չէ:

** Ամոքսիցիլինը որպես առաջին ընտրություն նախընտրելի է, քանի որ ֆենոքսիմեթիլպենիցիլինը հասանելի չէ ՀՀ-ում:

Աղյուսակ 6

Հակաբիոտիկի ընտրությունը մինչև 18 տարեկան հիվանդների շրջանում

Հակաբիոտիկ	Տարիքը, քաշը, դեղաչափը և կուրսի տևողությունը
Առաջին ընտրություն	
*Ֆենոքսիմեթիլպենիցիլին	1-11 ամսական, 62,5 մգ × 4 կամ 125 մգ × 2, 5-10 օր 1-5 տարեկան, 125 մգ × 4 կամ 250 մգ × 2, 5-10 օր 6-11 տարեկան, 250 մգ × 4 կամ 500 մգ × 2, 5-10 օր 12-7 տարեկան, 500 մգ × 4 կամ 1000 մգ × 2, 5-10 օր
** (ամոքսիցիլին)	(15 մգ-20 մգ/կգ × 2-3, 10 օր)
Այլընտրանքային առաջին ընտրություն՝ պենիցիլինի նկատմամբ ալերգիայի կամ չընդունելու դեպքում	
կլարիթրոմիցին	1-11 ամսական, քաշը < 8 կգ – 7,5 մգ/կգ × 2, 5 օր 8-11 կգ, 62,5 մգ × 2, 5 օր 12-19 կգ, 125 մգ × 2, 5 օր 20-29 կգ, 187,5 մգ × 2, 5 օր 30-40 կգ, 250 մգ × 2, 5 օր կամ 12-17 տարեկան, 250 մգ-500 մգ × 2, 5 օր
Էրիթրոմիցին (նախընտրելի է երիտասարդ հղի կանանց դեպքում)	1-12 ամսական, 125 մգ × 4 կամ 250 մգ × 2, 5 օր 2-7 տարեկան, 250 մգ × 4 կամ 500 մգ × 2, 5 օր 8-17 տարեկան, 250 մգ-500 մգ × 4 կամ 500 մգ-1000 մգ × 2, 5 օր

* Ֆենոքսիմեթիլպենիցիլինը Հայաստանի Հանրապետությունում գրանցված չէ:

** Ամոքսիցիլինը որպես առաջին ընտրություն նախընտրելի է, քանի որ ֆենոքսիմեթիլպենիցիլինը հասանելի չէ ՀՀ-ում:

Ե լինել [7, 8, 13, 14, 17, 20, 24]: Հետազոտությունների արդյունքում պարզվել է, որ սուր տոնզիլիտի դրվագի պահից մինչև 2 ամիս հարևնիկային թարախակույտի զարգացման ռիսկը 2% է: Հակաբակտերիային բուժումը նվազեցնում է այդ ռիսկը մոտ 1/6-ով [1]: Գերմանիայում հարևնիկային թարախակույտերի վերաբերյալ տարեկան կատարվում է 12000 վիրաբուժական գործողություն (թարախակույտի պունկցիա՝ արտաձծում ասեղի միջոցով, կտրվածք, դրենավորում, ընդհուպ տոնզիլեկտոմիա) [23]: Սինուսիտը, թեև հազվադեպ բարդություն է, կարող է զարգանալ անզիմայից հետո 14 օրվա ընթացքում չբուժված հիվանդների 0,4%-ի դեպքում: Ապացույցներ կան, որ հակաբիոտիկները կրճատում են այդ ռիսկը: Միջին ականջաբորբը բարորակ ընթացքով, ինքնաբուժվող բարդություններից է: Հակաբիոտիկների կիրառումը մոտ 1/3-ով կրճատում

է բարդության ծագման հավանականությունը այն հիվանդների համեմատ, որոնց չեն նշանակվել հակաբիոտիկներ [4]: Սուր ռևմատիզմը ստրեպտոկոկային վարակի ոչ թարախային հազվադեպ (առաջացման հավանականությունը մոտ 1%), բայց պոտենցիալ շատ վտանգավոր աուտոիմուն բարդություն է (առավելապես զարգացող երկրներում այն դեռևս հիվանդացության և մահացության նշանակալի պատճառ է), որը սովորաբար զարգանում է ստրեպտոկոկային ֆարինգիտից մոտովորապես 3 շաբաթ հետո և կլինիկորեն կարող է դրսևորվել առիթմիայով, միոկարդիտով, քորեայով, ենթամաշկային հանգույցներով և եզրային երիթեմայով: Ռևմատիկ տենդի դեպքերի առնվազն 1/3-ը ստրեպտոկոկային վարակի ենթակլինիկական ընթացքի հետևանք է: Բազմաթիվ ռանդոմիզացված կլինիկական հետազոտությունները

ցույց են տվել, որ հակաբիոտիկները կանխարգելում են նման բարդությունը, սակայն որոշ դեպքերում՝ ցածր ռիսկի բնակչության խմբերում (սովորաբար զարգացած երկրներում), հակաբիոտիկների մշտական, կանոնավոր կիրառումը արդարացված չէ [4, 8, 24]:

Սուր ստրեպտոկոկային ֆարինգիտի չափազանց հազվադեպ աուտոհիմուն բարդություն է համարվում հետստրեպտոկոկային գլոմերուլոնեֆրիտը՝ պայմանավորված A-խՍ սպեցիֆիկ նեֆրիտոզեն շտամներով (12-49 սերոտիպեր): Այն կլինիկորեն արտահայտվում է հեմատուրիայով և այտուցով, ու չկան ապացույցներ, որ հակաբակտերիային բուժումը կարող է կանխել զարգացող բարդությունը [4, 13, 14, 24]: Ստրեպտոկոկային հնարավոր բարդություններից է քուբեշը, որը կլինիկորեն արտահայտվում է տարածուն երիթեմատոզ ցանով: Այն տարբեր ստրեպտոկոկերով արտադրված պիրոզեն էկզոտոքսինների (հիմնականում A, B կամ C տեսակի երիթրոզեն տոքսիններ) հանդեպ մաշկային դանդաղ ռեակցիայի դրսևորումն է: Սովորաբար ցանը սկսվում է գլխից և պարանոցից, այնուհետև տարածվում դեպի իրան՝ ինայելով ավերն ու ներբանները: Հատկանշանական է, որ շատ փոքր պապուլաներից բաղկացած ցանն ավելի նկատելի է մաշկային ծալքերում և բնորոշվում է օղակաձև դժգոնությամբ, գունատվում է ճշումից և ուղեկցվում է «ազնվամորու լեզու» ախտանշանով [1, 4, 14, 24]: Ստրեպտոկոկային տոքսիկ շոկի համախտանիշը նույնպես շատ հազվադեպ, բայց կյանքի համար վտանգավոր բարդու-

թյուններից է: Այն բնորոշվում է արագ զարգացող բազմաօրգան անբավարարությամբ և շոկով՝ պայմանավորված ստրեպտոկոկային հակածինների նկատմամբ օրգանիզմի գերբորբոքային ռեակցիայով: Հակաբիոտիկների միջոցով A-խՍ տոնզիլիտի և համախտանիշի պոտենցիալ կանխարգելման հարցում կորեկյացիոն կապը դեռևս պարզ չէ [4, 14, 24]:

Այսպիսով, վերջին տասնամյակում բժշկության, այդ թվում քիթկոկորդական ջաբանության առաջընթացը պարտավորեցնում է նոր տեսանկյունից վերանայելու, համակարգելու և շարադրելու հիվանդությունների հիմնական տեսակների մասին կուտակված տեղեկությունները, որոնք նաև պետք է համապատասխանեն Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության հանձնարարականներին: Աշխատանքում համառոտ ներկայացված են սուր տոնզիլիտի վերաբերյալ տարբեր երկրների ազգային կլինիկական ուղեցույցներում տեղ գտած հրահանգները, հայտարարություններն ու խորհուրդները: Մեր կարծիքով, սա կնպաստի, որ Հայաստանում սուր բկարորով տարբեր տարիքային խմբերի հիվանդներին հաճախ առնչվող պրակտիկ բժիշկներն առավել ճշգրիտ ախտորոշում դնեն և արդյունավետ բուժում իրականացնեն, կրճատեն ոչ պատշաճ, անտեղի հակաբիոտիկների նշանակումների քանակը, հետևաբար նաև դեղորայքային և ֆինանսական ծանրաբեռնվածությունը, կկարողանան հնարավորինս արագ ու անսխալ լուծում տալ նման իրավիճակներում ծագող դժվար հարցերին:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Оториноларингология: национальное руководство / под ред. В.Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009, с. 653-735
2. Anna Morad, Nila A. Sathe, David O. Francis et al. Tonsillectomy Versus Watchful Waiting for Recurrent Throat Infection: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2017, 139(2):e20163490.xl
3. Bird J.H., Biggs T.C., Schulz C. et al. Implementation of an evidence-based acute tonsillitis protocol: Our experience in one hundred and twenty-six patients. 2013, John Wiley & Ltd. *Clinical Otolaryngology* 38, 381-442
4. BMJ Best Practis: Tonsillitis. Oct., 2014, bestpractice.bmj.com.
5. Clinical Practis Guideline: Tonsillectomy in Children (Update). *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*, 2019, V. 160(15) S1 – S42, <http://otojournal.org>.
6. Clinical Practis Guideline for the Management of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. 2018 Infectious Diseases Society of America (IDSA). <https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciy745/5175018>.
7. Clinical Guidelines for the State of Qatar: The Diagnosis and management of tonsillitis in adults and children. Date issued: December 2016, 9-22
8. Clinical Practis Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society Of America (IDSA)
9. F. Di Muzio, M. Barucco, F. Guerriero. Diagnostic and treatment of acute pharyngitis/tonsillitis: a preliminary observational study in General Medicine. *Europien Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2016, 20: 4950-4954
10. Fever Pain Score: Acute sore throat. Ref. Public England management of infection Guidance for primary Care for Consultation and Local Adaptation. July 2016 www.elmmb.nhs.uk.
11. Gail Nicola Hayward, Alastair D. Hay, Michael V. Moore et al. Effect of oral Dexamethasone Without Immediate Antibiotics vs Placebo on Acute Sore Throat in Adults. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, April 18, 2017, V. 317, N. 15: 1535-1543 doi:10.1001/jama2017.3417.
12. Indication for Tonsillectomy: Position Paper ENT UK 2009. www.entuk.org.
13. Jan Matthys, Marc De Meyere, Mieke L.van Driel et al. Defference Among International Pharyngitis Guidelines: Not Just Academic. *Ann. Fam. Med.*, 2007 Sep; 5(5): 436-443, doi:10.1370/afm.741.
14. John R. Acerra. Pharyngitis. Updated: Apr 11, 2018 <https://emedicine.medscape.com/article/764304-overview#a6>.
15. Kamil Kanji, Defne Saatci, Gopal G. Rao et al. Antibiotics for tonsillitis: should the emergency department emulate general practice? *J. Clin. Pathol.*, 2016;0:1-3. doi:10.1136/jclinpath-2016-203808
16. Michael Mc Carthy. Most sore throats in US are still treated with antibiotics. *BMJ* 2013; 347 16056. doi 10.1136/bmj16056 (Published 11 October 2013).
17. NICE Guideline: Sore throat (acute): antimicrobial prescribing. Published: 26 January 2018, nice.org.uk/guidance/ng84.
18. Richard FD Hobbs, Michael Moore, Davia Mant et al. Clinical score and rapid antigen detection test to guide antibiotic use for sore throats: randomised controlled trial of PRISM (primary care streptococcal management). *BMJ* 2013;347:f5806 doi:10.1136/bmj.f5806 (Published 10 october 2013).

19. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of sore throat and indications for tonsillectomy. A national clinical guideline. Edinburgh: Published: April 2010, Report No.: 117. www.sign.ac.uk.
20. Udayan K. Shah. Tonsillitis and peritonsillar Abscess. Updated Mar 19, 2018 <https://emedicine.medscape.com/article/871977-overview#a5>.
21. William T. Basco. When to Skip Cultures in Kids With Pharyngitis. Medscape Pediatrics – Aug 11, 2017, www.medscape.com.
22. Windfuhr J.P., Toepfner N., Steffen G. et al. Clinical practice guideline: tonsillitis I. Diagnostics and nonsurgical management. Eur. Arch. Otorhinolaryngology, 2016 Apr;273(4):973-87. doi:10.1007/s00405-015-3872-6
23. Windfuhr J.P., Toepfner N., Steffen G. et al. Clinical practice guideline: tonsillitis II. Diagnostics and nonsurgical management. Eur. Arch. Otorhinolaryngology, 2016 Apr;273(4):989-1009. doi:10.1007/s00405-016-3904-x
24. Zartash Zafar Khan. Group A Streptococcal (GAS) infections. Updated Sep. 07, 2018 <https://emedicine.medscape.com/article/228936-overview#a3>.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОГО ТОНЗИЛЛИТА

Այրապետյան Ա.Վ.

Медицинский центр «Канакер-Зейтун», отделение оториноларингологии

Ключевые слова: тонзиллит, фарингит, тонзиллофарингит, ангина, паратонзиллит.

Несмотря на большую распространенность острого тонзиллита – ангины, все еще остаются неясными и противоречивыми вопросы относительно определения, этиологии, диагностики, стратегии оптимального и эффективного лечения заболевания. У практикующих врачей при обсуждении ангины возникает ряд вопросов, ответов на которые либо нет, либо они неудовлетворительны. Целью работы является

обзор современной литературы, изучение национальных клинических руководств, руководящих принципов и других документов, разработанных и опубликованных за последние годы в различных странах. В работе старались максимально кратко и полноценно представить текущую ситуацию в отношении современных представлений и подходов к лечению и профилактике ангины, по возможности ответить на спорные вопросы, обновить знания о современных диагностических методах.

SUMMARY

CONTEMPORARY APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE TONSILLITIS

Hayrapetyan A.V.

“Kanakar-Zeytun” medical center, Department of Otorhinolaryngology

Keywords: tonsillitis, pharyngitis, sore throat, centor score, fever-pain score.

Despite the high prevalence of acute tonsillitis – sore throat, there are still unclear and controversial questions regarding the definition, etiology, diagnosis, strategy of optimal and effective treatment of the disease. Practitioners in discussing sore throat have some questions, the answers to which have not yet been received or have been received partially. The aim of our work

was to review the modern literature, study the national clinical guidelines, guiding principles and other documents developed and published in recent years in various countries. We tried to present the current situation and the modern ideas and approaches to the treatment and prevention of sore throat, tried to answer controversial questions, update the knowledge about the modern diagnostic methods.

ՀՏԴ 615.849:618.19-006.52

ԿՐԾՔԱԳԵՂՁԻ ՆԵՐԾՈՐԱՆԱՅԻՆ ՊԱՊԻԼՈՄԱՆԵՐԻ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ԵՎ ԲՈՒԺՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ՄՈՏԵՑՈՒՄՆԵՐԸ (ԱԿՆԱՐԿ)

Խաչատրյան Ա.Յ.

ԵՊԲ-Յ, ճառագայթային ախտորոշման ամբիոն, Հայ-ամերիկյան առողջության կենտրոն

Ստացված է՝ 26.08.2019թ., գրախոսված է՝ 16.09.2019թ., ընդունված է՝ 04.10.2019թ.:

Բանալի բառեր՝ կրծքագեղձ, ներծորանային պապիլոմա, պապիլոմատոզ, բարորակ նորագոյացություններ, քաղցկեղ, ճառագայթային ախտորոշում:

Սույն ակնարկի նպատակն է ամփոփել կրծքագեղձի հաճախադեպ բարորակ նորագոյացություններից մեկի՝ ներծորանային պապիլոմաների կլինիկական պատկերը, ախտանիշները, ախտորոշման և բուժման ժամանակակից մոտեցումները:

Կրծքագեղձի չարորակ և բարորակ նորագոյացությունները կանանց հիվանդացության, հաշմանդամության և մահացության ընդհանուր կառուցվածքում մեծ բաժին ունեն և գերակա առողջապահական ու կլինիկական խնդիրներ են ինչպես ամբողջ աշխարհում, այնպես էլ Հայաստանում: Կրծքագեղձի չարորակ նորագոյացություններն ավելի քիչ են տարածված, այնուհանդերձ կանանց շրջանում չարորակ նորագոյացություններից մահացության առաջին պատճառն են [1, 5]: Բարորակ նորագոյացությունները, ընդհակառակը, առավել տարածված են և ավելի քիչ են հանգեցնում մահվան [7]: Սակայն հաշվի առնելով դրանց լայն տարածումը, որոշ տեսակների նախաքաղցկեղային վիճակներ լինելը կամ քաղցկեղային վերափոխման մեծ հավանականությունը կանխանշելը (risk markers) [8, 21], բարորակ նորագոյացությունների վաղ հայտանաբերումը, ճիշտ վերահսկումը և վարումը կարևոր նշանակություն ունեն կրծքագեղձի քաղցկեղի և դրանով պայմանավորված կանանց հիվանդացության, հաշմանդամության և մահացության կանխարգելման գործում:

Կրծքագեղձի բարորակ նորագոյացություններն ախտահարումների խումբ են, որոնք կլինիկական ուշադրության են արժանանում որպես ախտորոշիչ պատկերման և կամ ֆիզիկական զննության ժամանակ հայտնաբերված շոշափելի ախտաբանական

փոփոխություններ:

Այս բարորակ էպիթելային ախտաբանական փոփոխությունները հյուսվածքաբանական (բջջային ատիպիայի և պրոլիֆերացիայի առկայության) տեսակետից դասակարգվում են երեք խմբերի՝ ոչ պրոլիֆերատիվ, պրոլիֆերատիվ՝ առանց ատիպիայի, և պրոլիֆերատիվ՝ ատիպիկ հիպերպլազիաներ [19]: Կանանց շրջանում կատարված մի շարք հետազոտությունների համաձայն՝ առանց ատիպիայի պրոլիֆերատիվ հիպերպլազիաներ ունեցող կանայք կրծքագեղձի քաղցկեղի զարգացման մոտ 1,5-2 անգամ ավելի բարձր ռիսկ ունեն [7, 8, 21]: Հետևաբար կարևոր է քննարկել առանց ատիպիայի պրոլիֆերատիվ հիպերպլազիաներից ամենատարծվածները՝ կրծքագեղձի պապիլոմաները, և ներկայացնել հետազոտման ժամանակակից մոտեցումները:

Ընդհանուր և կլինիկական բնութագիրը

Կրծքագեղձի պապիլոմաները բնութագրվում են կրծքագեղձի էպիթելի ներծորանային պապիլյար մակրոսկոպիկ և մանրադիտակային մի խումբ բարորակ փոփոխություններով: Դրանց առաջացման հիմնական պատճառը հորմոնային փոփոխություններն են, մասնավորապես հորմոնային հավասարակշռության խախտումը [7]: Յուսվածաբանորեն պապիլոմաները կարող են պարունակել ստրոմային, էպիթելային, միոէպիթելային, ինչպես նաև լումինային (luminal) բջիջներ [16]: Լինում են ներծորանային պապիլոմաներ, բազմակի պապիլոմաներ, պապիլոմատոզ և դեռահասների պապիլոմատոզ (juvenile papillomatosis (JP)): Կրծքագեղձի պապիլոմաներն ավելի հաճախադեպ են միջին տարիքի կանանց շրջանում՝ 35-55 տարիքային խմբում, թեև ներկայումս նկատագրվում է դրանց երիտասարդացում [5]:

Ներծորանային պապիլոմաների ամենահաճախադեպ ախտանիշը պտուկից արտադրությունն է: Հիվանդները սովորաբար նշում են պտուկից արյունային կամ շճային արտադրություն՝ ավելի քան 6 ամիս տևողությամբ: Արյունային արտադրությունը հիմնականում պայմանավորված է կաթնային ծորանի դեֆորմացիայով և մազանոթների վնասմամբ: Պապիլո-

* ՆԱՍԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՅԵ

Ա.Յ. Խաչատրյան
Հայ-ամերիկյան առողջության կենտրոն
Հասցե՝ Մ. Յերացու փող., 5 շենք, 0025, Երևան
Էլ. փոստ՝ khachatryan.satenik@rambler.ru
Հեռ.՝ (+374) 98 73 17 17

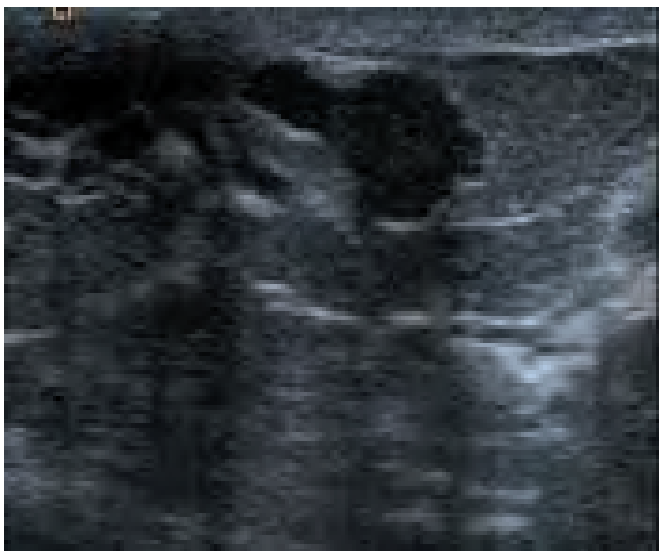
մատոզը կարող է հանգեցնել անոթների սեղմման, իշեմիայի և անզամ ներծորանային արյունահոսության:

Ըստ տեղակայման՝ լինում են կենտրոնական և ծայրամասային ներծորանային պապիլոմաներ: Կենտրոնական պապիլոմաները սովորաբար միայնակ են և տեղակայվում են հիմնականում հետարետոլային շրջանում՝ գլխավոր ծորանում, մինչդեռ ծայրամասային տեսակը կարող է առաջանալ տարբեր տրամաչափի ծորաններում՝ ծայրայինից մինչև բլթային:

Ըստ տեսակի՝ լինում են միայնակ և բազմակի ներծորանային պապիլոմաներ, պապիլոմատոզ (papillomatosis) և անչափահասների պապիլոմատոզ (JP):

Միայնակ ներծորանային պապիլոմաները զարգանում են կաթնային խոշոր ծորաններում և առավել հաճախադեպ են 30-50 տարեկան կանանց շրջանում: Չափսերը կարող են հասնել մինչև 2-3 մմ և խոչընդոտ դառնալ կաթնային ծորանի անցանելիության համար (սկ. 1): Պտուկներից շճային կամ շճաարյունային արտադրությունը միայնակ ներծորանային պապիլոմաների առավել տարածված ախտանիշն է: Հաճախ կանայք Նշում են Նաև արյունային արտադրություն [17]:

Միայնակ ներծորանային պապիլոմաները հյուսվածաբանորեն և կլինիկորեն պետք է տարբերակել պապիլոմատոզից. վերջինիս դեպքում ախտահարումները տեղակայվում են միայն մեկ ծորանում և բնութագրվում են չարորակ վերափոխման ավելի մեծ հավանականությամբ:



Նկ. 1. Միայնակ ներծորանային պապիլոմա (ՈւՁ հետազոտություն)

Բազմակի ներծորանային պապիլոմաները դրսևորվում են ներծորանային պապիլոմաների մոտ 10%-ի դեպքում: Ի տարբերություն միայնակ ներծո-

րանային պապիլոմաների՝ բազմակի ներծորանային պապիլոմաները դրսևորվում են ավելի երիտասարդ տարիքում: Այս դեպքում պտուկից արտադրություն ավելի հազվադեպ է նկատվում: Դրանք հաճախ երկկողմանի են և ունեն ծայրամասային տեղակայում [16]: Բազմակի ներծորանային պապիլոմաներն ավելի շատ են հակված չարորակացման. ըստ մի շարք հետազոտությունների սովյալների՝ գլխավոր կաթնային ծորանում տեղակայված ծայրամասային բազմակի պապիլոմաները 37,5% դեպքերում ենթարկվում են չարորակ վերափոխման [2,14]:

Պապիլոմատոզը մակրոսկոպիկ ներծորանային ախտահարում է, որը բնութագրվում է պապիլյար կազմությամբ և առանց ատիպիայի պրոլիֆերատիվ հիպերպլազիայով: **Դեռահասների պապիլոմատոզը (JP)** հազվադեպ է՝ 10-ից մինչև 44 տ. կանանց շրջանում, սովորաբար նկատվում է ցավ չպատճառող գոյացություն (զանգված), ֆիզիկական քննությամբ՝ շարժուն գոյացություն, որը նման է ֆիբրոադենոմայի: Ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ դեռահասների պապիլոմատոզի դեպքում մեծ է կարցինոմայի զարգացման հավանականությունը, հատկապես եթե ախտահարումը երկկողմանի է, և հիվանդն ունի կրծքագեղձի քաղցկեղի ընտանեկան պատմություն [18]:

Կրծքագեղձի ներծորանային պապիլոմաներ ախտորոշելու դեպքում անհրաժեշտ է հետազոտման և արդյունքների վերլուծության հստակ կարգ, որին հաջորդող դինամիկ հսկողությունը և բուժական միջոցառումները խիստ կարևոր են քաղցկեղային վերափոխման ռիսկը նվազեցնելու համար:

Ճառագայթային ախտորոշումը

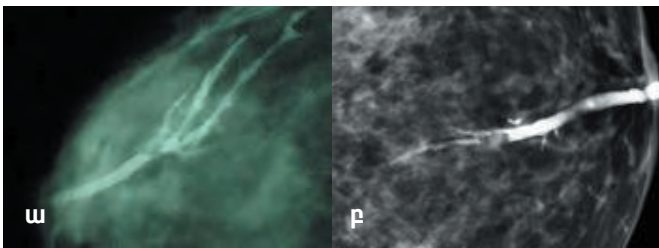
Մամոգրաֆիա

Մամոգրաֆիան ցուցված է բոլոր հիվանդներին, որոնք զանգատվում են պտուկի արյունային կամ շճային արտադրությունից, հատկապես եթե նրանց տարիքը 35 տ. կամ ավելի մեծ է [15]: Ներծորանային պապիլոման դժվար է հայտնաբերել ավանդական մամոգրաֆիկ հետազոտությամբ: Ավանդական մամոգրաֆիան մոտ 25% դեպքերում է կրծքագեղձերի սկրինինգ հետազոտություն: Երբեմն հնարավոր է տեսնել մեկ կամ մի քանի ծորանի ախտահարում, որոնց սահմաններում նկատվում են միջին ռենտգենային ինտենսիվության գոյացություններ: Մամոգրաֆիայի ախտորոշիչ հնարավորությունը հատկապես քիչ է այն կանանց դեպքում, որոնք ունեն գեղձային խիտ կառուցվածք [4]: Ի տարբերություն ավանդական մամոգրաֆիայի՝ թվային մամոգրաֆիան հնարավորու-

թյուն է տալիս խիտ կառուցվածքով կրծքագեղձերում առկա փոփոխությունները ժամանակին հայտնաբերել:

Կրծքագեղձերի դուկտոգրաֆիա

Կրծքագեղձերի դուկտոգրաֆիան (ԿԴ) անվտանգ ու պարզ հետազոտություն է և պտուկի արտադրության առկայության դեպքում ունի կարևոր ախտորոշիչ նշանակություն: Այն հնարավորություն է տալիս անմիջապես տեսնելու ախտահարված կաթնային ծորանը, գնահատելու ախտաբանական փոփոխությունները և կատարելու հյուսվածաբանական քննություն: Դուկտոգրաֆիան հնարավորություն է տալիս որոշելու ախտահարված կաթնային ծորանի ուղղությունը, ծորանի փոփոխությունները, դեֆորմացիաները, պապիլոմաների առկայությունը, տեղակայումները և նրանց խորությունը: Ներծորանային պապիլոմատոզի դեպքում դուկտոգրաֆիայի ընթացքում նկատվում է կաթնային ծորանների լցման արատ (նկար 2. ա, բ):



Նկ. 2. Դուկտոգրաֆիա

*ա. կոնտրաստ նյութի լցման վաղ փուլ,
բ. կոնտրաստ նյութի դուրս բերման փուլ*

Միայնակ ներծորանային պապիլոման առավել հաճախադեպ է գլխավոր կաթնային ծորանում, մինչդեռ բազմակի պապիլոմաները լինում են ավելի մանր կաթնային ծորաններում՝ հատվածային կամ ենթահատվածային (սուբսեգմենտար): Կաթնային ծորանների դեֆորմացիան, նեղացումը և խցանումը կարող են հուշել չարորակացման մասին [13]: Դուկտոգրաֆիան, սակայն, ցավոտ հետազոտություն է և ունի սահմանափակ ախտորոշիչ նշանակություն կաթնածորանների ոչ լրիվ խցանման հանգեցրած և նույն ծորանում բազմակի պապիլոմաների առկայության դեպքում:

Ուլտրաձայնային հետազոտություն

Կրծքագեղձի ֆիզիկալ զննության ժամանակ շոշափվող զանգված կամ կոշտացումներ հայտնաբերելու դեպքում ուլտրաձայնային հետազոտությունը (ՈւՁՀ) դիտարկվում է որպես ախտաբանական փոփոխությունը բնութագրելու և տարբերակելու հնարավորություն տվող հետազոտության եղանակ (օրինակ՝

պարզելու՝ դա կիստա է, ներկիստոզ մեծ, հյուսվածքային գոյացություն և այլն): ՈւՁՀ պատկերմամբ պապիլոմաները կարող են ունենալ սահմանազատված և մասնակի սահմանազատված, համասեռ և անհամասեռ կառուցվածքներ: Գունավոր դոպլեր քննությամբ անոթավորումն արտահայտված է: Հաճախ ծայրամասային ծորաններում տեղակայված պապիլոմաները տեսանելի են լինում ուլտրաձայնային քննությամբ [15]: Ժամանակակից եռաչափ (3D) թվային ուլտրաձայնային սարքավորումների միջոցով որոշ դեպքերում հնարավոր է տեսնել ներծորանային փոփոխությունները, ավելին՝ միաժամանակ ուլտրաձայնի հսկողությամբ կատարել ստերիոտակտիկ վակուում բիոպսիա (Stereotactic biopsy) ախտորոշելու և բուժելու նպատակով [9]:

Մագնիսա-ռեզոնանսային շերտագրություն

Մագնիսական ռեզոնանսային շերտագրության (ՄՌՇ) դերը մեծ է այն կանաց համար, որոնք ունեն կծքագեղձի գեղձային տեսակի խիտ կառուցվածք (dense breast) և կրծքագեղձի քաղցկեղի գենետիկ ռիսկատրամադրվածություն: Սակայն մեթոդը սահմանափակ է պապիլոմաները հայտնաբերելու համար [11]:

Կրծքագեղձերի դուկտոսկոպիա

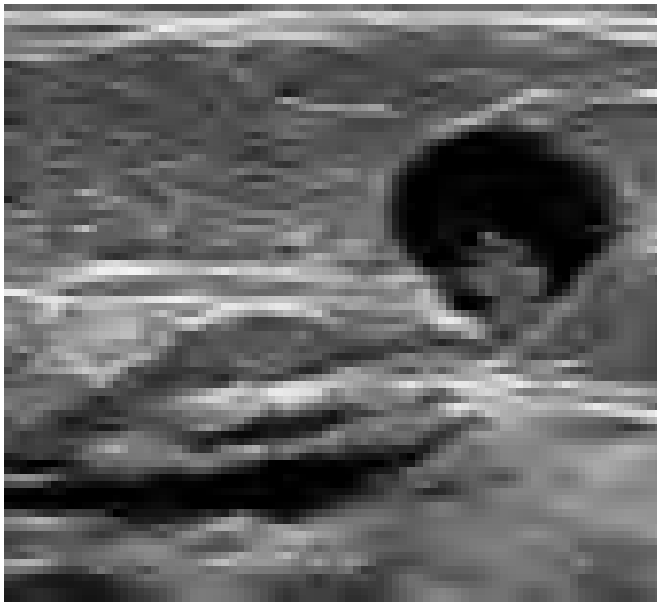
Կրծքագեղձերի դուկտոսկոպիան համեմատաբար ներդրումային նոր տեխնիկա է, որը դինամիկ զարգացում է ապրում 90-ական թվականներից [13, 20, 22]: Սկզբում դուկտոսկոպներն ունեին մեծ տրամաչափ և սահմանափակ օպտիկա, հետևաբար պատկերի աղբատիկ որակ: Հաջորդ սերնդի դուկտոսկոպներն արդեն ենթամիլիմետրով ֆիբերօպտիկ միկրոէնդոսկոպեր էին՝ 0,7-1,2մմ հաստությամբ: Ավելի ուշ Յակոբսը ներկայացրել է նոր, փոքր էնդոսկոպ՝ 0,55մմ արտաքին չափերով: Պտուկի միջոցով անցնելով դեպի կաթնային ծորան՝ հնարավորություն է տալիս գնահատելու կրծքագեղձերի ծորանային էպիթելը, կատարելու ախտորոշում և թերապևտիկ միջամտություններ: Պարզ խոշորացված պատկերը հնարավորություն է տալիս էկրանին տեսնելու փոփոխությունը, միաժամանակ կատարելու դուկտալ բիոպսիա բջջահյուսվածքաբանական հետազոտության համար [12, 13]: Դուկտոսկոպիան կարելի է իրականացնել տեղային անզգայացմամբ: Կրծքագեղձերի դուկտոսկոպիայի առավելություններից է ախտահարման տեղակայումը ճշգրիտ տեսնելը, անմիջական տեսողական հսկողությամբ ծորանային լվացում (լավաժ) և բիոպսիա կատարելը, ինչպես նաև խոր տեղակայված ծորանային համակարգի ախտա-

հարումների դեպքում ծորանների ներվիրահատական զննում իրականացնելու հնարավորությունը [3]:

Ավելին՝ Էնդոսկոպիկ վերցված ծորանային վնասուցի բջջաբանական քննությունն ավելի ճշգրիտ է, քան պտուկի արտադրուկի քննությունը [15, 20, 22]: Շենի և այլոց [21] կողմից հետազոտված պտուկի արտադրություն ունեցող 415 հիվանդներից 166-ի (40%) դեպքում դուկտոսկոպիայով հայտնաբերվել է ներծորանային ախտահարում: Այս դեպքում դուկտոսկոպիային հաջորդող ներծորանային վնասուցուկում բջջաբանական հետազոտության համար արժեքավոր ծորանային էպիթելային բջիջների քանակը 100 անգամ ավելի է, քան պտուկի արտադրուկում:

Տարբերակիչ ախտորոշումը

Ներծորանային պապիլոմաները հարկավոր է տարբերակել գլխավոր ծորաններում տեղակայված նմանօրինակ այլ գոյացություններից՝ դուկտալ կարցինոմայից, ինվազիվ դուկտալ կարցինոմայից՝ ին սիտու (in situ) բաղադրիչով և պապիլյար կարցինոմայից, որը հատկապես ուլտրաձայնային հետազոտության ժամանակ կարող է դիտվել որպես ներծորանային կարցինոմա (նկար 3):



Նկ. 3. Ծորանային կարցինոմա (ՈւՁ հետազոտություն)

Բուժական մոտեցումները

Հաշվի առնելով պապիլոմաների չարորակ վերափոխման ռիսկը՝ ասեղային բիոպսիայով և բջջաբանական հետազոտությամբ հաստատված ախիայով պապիլյար նորագոյացությունների դեպքում ստանդարտ բուժական մոտեցումը գոյացության վիրաբուժական հեռացումն է: Այնինչ առանց ախիայի պապիլյար նորագոյացությունների բուժման ժամանա-

կակից մոտեցումները միանշանակ չեն, և միասնական կարծիք դեռևս չկա:

Մասնագիտական գրականության մեջ նկարագրված առանց ախիայի հիպերպլազիաների վերափոխումը ախիայի կամ չարորակացումը պատմականորեն տատանվում է 5-20%-ի, իսկ վերջին տասնամյակում՝ մոտ 10%-ի սահմաններում: 2018 թվականին Կրծքագեղծի վիրաբույժների ամերիկյան ասոցիացիան (ԿՎԱԱ) իրապարակել է կոնսենսուսային ուղեցույց, որն անդրադառնում է կրծքագեղծի պապիլյար գոյացությունների վարման ցուցումներին: Ուղեցույցը հիմնվում է կրծքագեղծի ախտորոշիչ պատկերումներով ուղեկցվող բիոպսիաների և սահմանային կամ բարձր ռիսկային ախտահարումների վարման համաձայնեցված գնահատման վրա: Առանց ախիայի պապիլյար գոյացությունների դեպքում ուղեցույցն առաջարկում է վիրահատական հեռացում՝ հիմնվելով, սակայն, առկա ռիսկի անհատականացված գնահատման վրա՝ ներառելով այնպիսի չափանիշներ, ինչպիսիք են պապիլյար գոյացության չափը, շոշափելիությունը, հիմնական և ուղեկցող ախտանշանները և կրծքագեղծի քաղցկեղի այլ ռիսկի գործոնների առկայությունը [23]:

Պապիլյար գոյացությունների վիրահատական հեռացման ցուցումները՝ ըստ ԿՎԱԱ կոնսենսուսային ուղեցույցի, 2018.

ա/ Հաշվի առնելով չարորակացման կանխատեսման կլինիկական և ախտորոշիչ պատկերման հոսայի չափանիշների անբավարարությունը՝ պապիլյար գոյացությունների մեծ մասի դեպքում պետք է առաջարկել վիրահատական հեռացում, հատկապես շոշափելի գոյացությունների կամ ախտորոշիչ պատկերումների և բիոպսիաների հյուսվածաբանական պատկերի անհամապատասխանության դեպքում:

բ/ Հաշվի առնելով մասնագիտական գրականության մեջ տվյալների զգալի տարբերությունները՝ ախտորոշիչ պատկերմանը համապատասխան փոքր, պատահաբար հայտնաբերված բարորակ պապիլյար գոյացությունների դեպքում կարող է առաջարկվել շարունակական կլինիկական վերահսկողություն:

Եզրակացություն

Առկա կլինիկական հետազոտությունների տվյալները ցույց են տալիս, որ գոյություն ունի կապ կրծքագեղծի բարորակ գոյացությունների և կրծքագեղծի քաղցկեղի զարգացման ռիսկի միջև, և այդ ռիսկի մակարդակը պայմանավորված է նորագոյացության հյուսվածաբանական նկարագրով: Ներծորանային պապիլոմաները, որոնք պրոլիֆե-

րատիվ հիպերպլազիաներ են՝ առանց ատիպիայի, բնութագրվում են չարորակ վերափոխման ռիսկով: Ապագայում կլինիկական-ախտաբանական և մոլեկուլային-գենետիկական հետազոտությունների արդյունքում ստացված լրացուցիչ տվյալները հնարավորություն կտան նորովի ըմբռնելու կրծքագեղձի բարորակ հիվանդությունները և գնահատելու

դրանց քաղցկեղային վերափոխման ռիսկը: Դա իր հերթին հնարավորություն կտա առաջարկելու կրծքագեղձի բարորակ նորագոյացությունների ախտորոշման և վարման ավելի թիրախավորված կլինիկական մոտեցումներ՝ առավել արդյունավետորեն կանխարգելելով կրծքագեղձի քաղցկեղը և միաժամանակ անտեղի վիրահատական միջամտությունները:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CACANCER J CLIN* 2018, 0:1-31
2. Carter D. Intraductal papillary tumors of the breast: a study of 78 cases. *Cancer*, 1977, 39(4):1689-92
3. Dietz J.R., Crowe J.P., Grundfest S., Arrigain S., Kim J.A. Directed duct excision by using mammary ductoscopy in patients with pathologic nipple discharge. *Surgery*, 2002, 132(4):582-7, discussion 587-8
4. Elmore J.G., Barton M.B., Mocerri V.M., Polk S., Arena P.J., Fletcher S.W. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338(16):1089-96
5. Ganesan S., Karthik G., Joshi M., Damodaran V. Ultrasound spectrum in intraductal papillary neoplasms of breast. *Br. J. Radiol.*, 2006, 79:946, 843-849
6. Global Cancer Observatory: Cancer today. GLOBOCAN 2018, Fact sheets, Armenia, 2018. World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France, 2018. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/51-armenia-fact-sheets.pdf>
7. Guray M., Sahin A.A. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *Oncologist*, 2006, 11(5):435-49
8. Hartmann L.C., Sellers T.A., Frost M.H., Lingle W.L., Degnim A.C., Ghosh K., Vierkant R.A., Maloney S.D., Pankratz V.S., Hillman D.W., Suman V.J., Johnson J., Blake C., Tlsty T., Vachon C.M., Melton L.J., Visscher D.W. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353(3):229-37
9. Helbich T.H., Matzek W., Fuchsjaeger M.H. Stereotactic and ultrasound-guided breast biopsy. *Eur. Radiol.*, 2004, 14:383-93
10. Hughes L.E., Mansel R.E., Webster D.J.T. Benign Disorders and Diseases of the Breast. Concepts and Clinical Management, London, Bailliere Tindall, 1989
11. Krämer S.C., Rieber A., Görlich J., Aschoff A.J., Tomczak R., Merkle E.M., Müller M., Brambs H.J. Diagnosis of papillomas of the breast: value of magnetic resonance mammography in comparison with galactography. *Eur. Radiol.*, 2000, 10(11):1733-6
12. Matsunaga T., Ohta D., Misaka T., Hosokawa K., Fujii M., Kaise H., Kusama M., Koyanagi Y. Mammary ductoscopy for diagnosis and treatment of intraductal lesions of the breast. *Breast Cancer*, 2001, 8(3):213-21
13. Mokbel K., Escobar P.F., Matsunaga T. Mammary ductoscopy: current status and future prospects. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2005, 31(1):3-8
14. Ohuchi N., Abe R., Kasai M. Possible cancerous change of intraductal papillomas of the breast. A 3-D reconstruction study of 25 cases. *Cancer*, 1984, 15:54(4):605-11
15. Okazaki A., Hirata K., Okazaki M., Svane G., Azavedo E. Nipple discharge disorders: current diagnostic management and the role of fiber-ductoscopy. *Eur. Radiol.*, 1999, 9(4):583-90
16. Oyama T., Koerner F.C. Noninvasive papillary proliferations. *Semin. Diagn. Pathol.*, 2004, 21(1):32-41
17. Paterok E.M., Rosenthal H., Säbel M. Nipple discharge and abnormal galactogram. Results of a long-term study (1964-1990). *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1993, 50(3):227-34
18. Rosen P.P., Holmes G., Lesser M.L., Kinne D.W., Beattie E.J. Juvenile papillomatosis and breast carcinoma. *Cancer*, 1985, 15; 55(6):1345-52
19. Sabel M.S. Overview of benign breast disease. In: UpToDate, Post TW Chagpar A.B. and Chen W. (Eds), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on August 18, 2019). Available from <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-benign-breast-disease#references>
20. Sarakbi W.A., Escobar P.F., Mokbel K. The potential role of breast ductoscopy in breast cancer screening. *Int. J. Fertil Womens Med.*, 2005; 50(5 Pt 1):208-11
21. Schnitt S.J. Benign breast disease and breast cancer risk: morphology and beyond. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2003, 27(6):836-41
22. Shen K.W., Wu J., Lu J.S., Han Q.X., Shen Z.Z., Nguyen M., Barsky S.H., Shao Z.M. Fiberoptic ductoscopy for breast cancer patients with nipple discharge. *Surg. Endosc.*, 2001, 15(11):1340-5
23. The American Society of Breast Surgeons. Official Statement: Consensus Guideline on Concordance Assessment of Image-Guided Breast Biopsies and Management of Borderline or High-Risk Lesions, 2018. <https://www.breastsurgeons.org/docs/statements/Consensus-Guideline-on-Concordance-Assessment-of-Image-Guided-Breast-Biopsies.pdf> (Accessed on August 5, 2019)

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ВНУТРИПРОТОВОКОВЫХ ПАПИЛЛОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Хачатрян С.Г.

ЕГМУ, Кафедра радиологии, Армяно-американский центр здоровья

Ключевые слова: молочная железа, внутрипротоковая папиллома, папилломатоз, доброкачественные новообразования, рак, радиологическое обследование.

Внутрипротоковые папилломы молочной железы являются одним из распространенных типов доброкачественных новообразований молочной железы. Эти поражения встречаются гораздо чаще, чем рак груди и распространены среди женщин в возрасте от 35 до 55 лет. Классифицированные как пролиферативные гиперплазии без атипии клеток, папилломы представлены спектром морфологических структур, таких как одиночные и множественные внутрипротоковые

папилломы, папилломатоз и ювенильный папилломатоз. Эти поражения привлекают клиническое внимание как пальпируемые уплотнения в груди, выявленные при физикальном обследовании, или патологические изменения при диагностических исследованиях. Ранняя диагностика и правильное клиническое ведение этих поражений важны, учитывая, что они ассоциируются с повышенным в 1,5-2 раза риском развития рака молочной железы. В рамках этого обзора обобщены клиническая картина, современные подходы к диагностике и лечению внутрипротоковых папиллом.

SUMMARY

CURRENT APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT OF INTRADUCTAL BREAST PAPHILLOMAS

Khachatryan S.H.

YSMU, Department of Radiology and Armenian-American Wellness Center

Keywords: breast, intraductal papilloma, benign lesions, cancer, radiologic evaluation.

Intraductal breast papillomas are common benign lesions of the breast. These lesions are far more frequent than breast cancer and prevalent in women between 35 and 55 years old. Categorized as proliferative lesions without atypia, they are represented by a spectrum of morphological structures: solitary and multiple intraductal papillomas, papillomatosis and juvenile

papillomatosis. Intraductal papillomas come to clinical attention as palpable lesions identified on physical examination or as pathological changes on diagnostic imaging. Early diagnosis and proper clinical management of these lesions are important, given that those are associated with approximately 1.5 to 2 times increased risk of developing breast cancer. In this review the clinical presentation, current approaches to diagnosis and treatment of intraductal papillomas are summarized.

ՀՏԴ՝ 371.9

ԼՈԳՈՊԵԴԱԿԱՆ ԹԵՐԱՊԻԱՆ ԳԼԽՈՒՂԵՂԻ ԾԱՆՐ ՎՆԱՍՎԱԾՔ ՈՒՆԵՑՈՂ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՎԵՐԱԿԱՆՁՆՈՂԱԿԱՆ ԳԵՆՏՐՈՆ ԳՈՐԾԸՆԹԱՑՈՒՄ

Մանուկյան Ա.Ռ.^{1*}, Պայլոյան Ժ.Յ.²

¹ «Հայրենիքի պաշտպան» վերականգնողական կենտրոն

² Խ. Աբովյանի անվան ՀԴՄՀ, լոգոպեդիայի և վերականգնողական թերապիայի ամբիոն

Ստացված է 29.08.2019, գրախոսված է 17.09.2019, ընդունված է 27.09.2019:

Բանալի բառեր՝ լոգոպեդական թերապիա, գլխուղեղի ծանր վնասվածք, վեգետատիվ վիճակ, «արթուն կոմա», բուժիչ-վերականգնողական միջոցառումներ, բազմաստիճանական թիմ:

Վերջին շրջանում մեծացել է գլխուղեղի ծանր վնասվածքներ ունեցող անձանց քանակը, որի հետևանքով էլ ավելի արդիական է դարձել վերականգնման արդյունավետ միջոցների մշակման, բացահայտման և կիրառման անհրաժեշտությունը: Այդ հանգամանքով է պայմանավորված ժամանակակից սարքավորումներով հագեցած վերականգնողական կենտրոնների ստեղծումը: Նման կենտրոնի բացման խիստ անհրաժեշտություն առաջացավ նաև 2016 թվականի ապրիլյան քառօրյա պատերազմից հետո:

«Հայրենիքի պաշտպան» վերականգնողական կենտրոնը 2018 թվականից ցուցաբերում է բազմաբնույթ օգնություն գլխուղեղի ծանր վնասվածք ունեցող անձանց՝ պասիվ-ինտենսիվ և ակտիվ վերականգնողական բուժում:

Կենտրոնում վերականգնողական բուժումը ցուցված է այն հիվանդներին, որոնք ունեն կենտրոնական ծագում ունեցող նյարդաբանական ախտահարումներ՝ պարեզներ, պլեգիաներ, ողնաշար-ողնուղեղային վնասվածքներ, ինչպես նաև այն բոլոր հիվանդությունների դեպքում, երբ առկա են հենաշարժական համակարգի ախտահարումներ (կոտրվածքներ, հոդախախտեր):

Գլխուղեղի վնասվածքները՝ պայմանավորված դրսևորման աստիճանով, տեղակայմամբ, ախտահարման չափերով, հանգեցնում են շարժողական ոլորտի խաթարման, խոսքի և այլ բարձրագույն հոգեկան գործառույթների խանգարման՝ սահմանա-

փակելով անձի կարողությունները և բացասաբար ազդելով կյանքի որակի վրա:

Վերոհիշյալ ախտահարումների դեպքում երկարատև է միջամտությունը. կիրառվում են վերականգնողական բուժման տարբեր մոտեցումներ՝ նախապես մշակված ծրագրով:

Բուժիչ-վերականգնողական միջոցառումները «Հայրենիքի պաշտպան» վերականգնողական կենտրոնում իրականացնում է տարբեր մասնագետներից բաղկացած թիմը՝ բժիշկ-վերականգնողաբան և այլ բժիշկ-մասնագետներ, ֆիզիոթերապիստ, լոգոպեդ, կինեզոթերապիստ, էրգոթերապիստ, հոգեբան, բուժքույր, ասեղնաբույժ: Մասնագետները որդեգրել են ոչ թե առանձին, այլ միասնական, համագործակցված աշխատանքի սկզբունքը: Թիմն իրականացնում է հիվանդի վիճակի համատեղ գնահատում, մշտական ընթացիկ քննարկումներ, բուժիչ-վերականգնողական միջոցառումների մոտակա և հեռակա ժամկետների պլանավորում և իրագործում, անհրաժեշտության դեպքում հարմարվողական ուսուցում, ինչպես նաև անընդմեջ աշխատանք գլխուղեղի ծանր վնասվածքներ ունեցող անձանց հարազատների հետ [3]:

Պայմանավորված հիվանդության ծանրության աստիճանով սկսվում է պասիվ-ինտենսիվ վերականգնողական բուժում, ապա կատարվում է հիվանդի հոգեֆիզիկական վիճակի վերազնահատում: Առողջության բարելավման դեպքում թիմը ձեռնարկում է ակտիվ բուժիչ-վերականգնողական միջոցառումներին:

Վերականգնողական աշխատանքն իրականացվում է հետևյալ ուղղություններով՝ մեխանոթերապիա, ջրային կինեզոթերապիա, ջրաբուժություն, էլեկտրոպրոցեդուրաներ, կինեզոթերապիա, լոգոպեդական թերապիա, էրգոթերապիա, հոգեթերապիա, հալոթերապիա, ասեղնաբուժություն:

Վերականգնման համալիր գործընթացում իր ուրույն տեղն է զբաղեցնում լոգոպեդական թերապիան, որի հիմնական բաղադրիչներն են հետազոտումը և

* ՆԱՍՎԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ

Ա.Ռ. Մանուկյան
«Հայրենիքի պաշտպան» վերականգնողական կենտրոն
Հասցե՝ Աբովյան 58, 0025, ՀՀ, Երևան
Էլ. փոստ՝ ani.manukyan4956@gmail.com
Հեռ.՝ (+374) 91 46 92 10

պարապմունքները:

Չետագոտումը՝ պայմանավորված հիվանդի սոմատիկ վիճակով, ներառում է կլման ակտի և խոսքի (ձայնի, խոսքային շնչառության, խոսակցի խոսքի ըմբռնման, սեփական խոսքի, գրելու, կարդալու, հաշվողական գործընթացների) ուսումնասիրություն:

Լոգոպեդական պարապմունքների բովանդակությունը պայմանավորված է հիվանդի սոմատիկ վիճակով, բժշկական ախտորոշմամբ, խոսքի խանգարման տեսակով, վերականգնողական աշխատանքի փուլով և գլխուղեղի վնասվածք ունեցող անձի անհատական առանձնահատկություններով:

Առավել հաճախադեպ խանգարումներն են դիսֆագիան, դիսֆոնիան, աֆագիան, դիզարթրիան:

Դիմային մկանների տոնուսի խանգարումները, լեզվի, շրթունքների, ստորին ծնոտի, փափուկ քիմքի շարժման սահմանափակումը հանգեցնում են բերանի խոռոչից դեպի կոկորդ սննդի և հեղուկի տեղափոխման դժվարացմանը: Կլման ակտի գործընթացին մասնակցող օրգանների համաձայնեցված աշխատանքի խանգարումը վտանգավոր է, քանի որ կարող է առաջացնել ասպիրացիա, որն իր հերթին հաճախ հանգեցնում է մի շարք բարդությունների (հագ, ձայնի և խոսքի որակի փոփոխություններ, շնչառական ինֆեկցիաներ, թոքաբորբ և այլն) [4]:

Դիսֆագիա ունեցող հիվանդների հետ աշխատանքը նախկինում դուրս էր լոգոպեդի գործունեության շրջանակներից, մինչդեռ այսօր լոգոպեդի առջև հետևյալ խնդիրներն են՝

- ◆ հեղուկ և թանձր սննդի բաղադրության և չափաբաժնի ընտրությունը՝ ապահովելով կերակրվելու անվտանգությունը, օրգանիզմին անհրաժեշտ կալորիականությունը,
- ◆ բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի զգայունության ակտիվացումը,
- ◆ կլման ակտի ապարգելակումը և ակտիվացումը,
- ◆ շնչառական և ձայնային գործառնայթի կարգավորումը,
- ◆ ծամելուն և կլման ակտին մասնակցող մկանների՝ ծամիչ, դիմախաղի և լեզվի մկանների գործառնայթային ակտիվության մեծացումը,
- ◆ բերանի խոռոչի կանոնավոր հիգիենայի վերահսկումը,
- ◆ հիվանդին խնամող անձանց նրան կերակրելու և բերանի խոռոչի խնամքի կանոնների ուսուցումը [2]:

Կլման կարևոր կենսական գործառնայթի վե-

րականգնումը բարձրացնում է վերականգնման ընդհանուր գործընթացի որակը:

Խոսքը հնարավոր չէ պատկերացնել առանց ձայնի և շնչառության: Վերջիններիս խանգարումներն առաջանում են խոսքի տարբեր խնդիրների դեպքում: Ձայնի և շնչառության կարգավորմանն ու զարգացմանն ուղղված լոգոպեդական աշխատանքը որոշվում է ըստ հիվանդի դեպքում դրսևորվող խոսքի խանգարման առանձնահատկությունների: Շնչառական-ձայնային վարժությունների նպատակն է կարգավորել ձայնային գործառնայթը, տարբերակել բերանային և ռնգային շնչառությունը, ձևավորել երկարատև խոսքային արտաշունչ: Նման դեպքերում կիրառվում են ստատիկ և դինամիկ զանազան վարժություններ և օժանդակող միջոցներ:

Խոսքի մասնակի կամ ամբողջական կորստի՝ աֆագիայի դեպքում առաջին հերթին խանգարվում է խոսքային հաղորդակցումը՝ ինքնուրույն խոսքը, ուրիշի խոսքի ըմբռնումը, ինչպես նաև գրավորը, ընթերցանությունը, հաշվողական գործողություններ կատարելու կարողությունը, հոգեկան այլ գործընթացներ [1]: Խոսքային թերապիան ներառում է վերականգնողական լոգոպեդական աշխատանքի տարատեսակ մեթոդներ՝ պայմանավորված աֆագիայի տեսակով, ծանրության աստիճանով, ախտահարման տեղակայմամբ և այլն:

Դիզարթրիա ունեցող անձանց դեպքում, ախտահարման տեղակայմամբ և դիզարթրիայի տեսակով պայմանավորված՝ կարող են դիտվել կլման և ծամելու դժվարություններ, թթահոսություն, դիմախաղի, ձայնի, խոսքային շնչառության, հոդաբաշխ խոսքի և խոսքի պրոսոդիկ կողմի խանգարումներ: Լոգոպեդական պարապմունքները ներառում են արտաբերական մարզումներ, մերսում, շնչառական և ձայնային վարժություններ, որոնք ուղղված են խոսքի գործընթացին մասնակցող մկանների գործառնայթային ակտիվության վերականգնմանը:

«Չայրենիքի պաշտպան» վերականգնողական կենտրոնում լոգոպեդական աշխատանքի յուրահատկությունն այն է, որ կենտրոնում բուժում են ստանում նաև վեգետատիվ վիճակում գտնվող («արթուն» կոմա), ինչպես նաև նվազագույն գիտակցական մակարդակ ունեցող հիվանդներ:

Այս անձանց վերականգնմանն ուղղված բազմաբնույթ ծրագիրը ներառում է նյարդաբանական վիճակի գնահատում, վերականգնողական բուժում, որն էլ ներառում է հիվանդին հորիզոնական դիրքին բերելը՝ կանգնած և նստած վիճակում հատուկ սարքավորումների միջոցով կանխելով հենաշարժ-

ղական և անոթային համակարգի մի շարք բարդություններ, պահպանողական կանխարգելիչ աշխատանքներ՝ հոդերով, անոթներով, մաշկի խնամքով, միզապարկով, աղիքների գործունեությամբ պայմանավորված անհատական ծրագրով [3,6]:

Վեգետատիվ վիճակում գտնվող («արթուն» կոմա), ինչպես նաև նվազագույն գիտակցական մակարդակ ունեցող հիվանդների դեպքում լոգոպեդական միջամտությունն ունի պասիվ բնույթ՝ ներառելով զգայությունների ակտիվացում տարբեր խթանիչների միջոցով՝ համի, հոտի, գույնի և ջերմային թերապիաներ, դիմային մկանների մերսում, ծամիչ մկանները և կլման գործընթացը խթանող վարժությունների հատուկ համալիր, շնչառական պասիվ մարզումներ [4]:

Հիվանդի հետ աշխատելու ամբողջ ընթացքում լոգոպեդն իր գործողությունները ուղեկցում է խոսքով՝ մեկնաբանելով իր կողմից իրականացվող գործողությունները, տալիս է հրահանգներ՝ շփում հաստատելով հիվանդի հետ: Հատկապես կարևորվում է տեսողական կոնտակտի հաստատումը հիվանդի և նրան շրջապատող մարդականց միջև: Այդ նպատակով լոգոպեդը թիմի մյուս մասնակիցներին, ինչպես նաև հիվանդի հարազատներին տեղեկատվություն է տալիս, թե ինչ ծավալով է ընկալում իրեն ուղղված խոսքը, ինչպես ակտիվացնել շփումը հիվանդի հետ, խոսքի ընկալումը, ոչ խոսքային և խոսքային հաղորդակցումը:

Բժիշկների կողմից մշտապես կատարվում է վեգետատիվ վիճակում գտնվող («արթուն» կոմա), ինչպես նաև նվազագույն գիտակցական մակարդակ ունեցող հիվանդների կենսական նշանների վերահսկում, լաբորատոր հետազոտություններ՝ կանխարգելիչ նկատառումներով:

Կենտրոնում իրականացվող լոգոպեդական թե-

րապիայի առանձնահատկություններից է նաև վերին շնչառական ուղիների խնդիրներ ունեցող անձանց շնչափողային փողրակի (կանյուլայի) հիգիենայի ապահովումը և հեռացումը: Հեռացման աշխատանքն իրականացվում է փոփոխելով: Լոգոպեդը սովորեցնում է հիվանդին կատարել որոշակի շնչառական վարժություններ՝ արդյունքում վերականգնելով նրա ռնգային ներշունչը և արտաշունչը՝ այս աշխատանքին զուգահեռ աստիճանաբար փոքրացնելով փողրակի տրամագիծը ընդհուպ դրա լիարժեք փակվելը, որին հաջորդում է փողրակի վերջնական հեռացումը: Փողրակի հեռացման որոշումը լոգոպեդը և բժիշկը կայացնում են համատեղ:

Լոգոպեդական աշխատանքը միջնորդավորված նպաստում է նաև ոչ խոսքային հոգեկան գործընթացների բարելավմանը, որի մասին վկայում են բազմաթիվ հեղինակներ [4,5]: Մեթոդների և միջոցների ընտրությունն ուղղված է հիվանդի հոգեկան գործունեության ակտիվացմանը՝ հաշվի առնելով հիվանդի անձնային որակները:

Խոսքային թերապիայի արդյունավետությունը մեծանում է այն դեպքում, երբ լոգոպեդն իր աշխատանքում ներգրավում է գլխուղեղի վնասվածք ստացած անձի հետ անմիջականորեն առնչվող թիմի բոլոր մասնագետներին և նրա հարազատներին: Լոգոպեդը նրանց պարբերաբար տեղեկացնում է հիվանդի դրական տեղաշարժերի, փոփոխությունների մասին:

Ամփոփելով՝ կարող ենք նշել, որ գլխուղեղի ծանր վնասվածք ունեցող անձանց ցուցաբերվող լոգոպեդական օգնությունը նպաստում է նրանց ընդհանուր հոգեֆիզիկական վիճակի և կյանքի որակի բարելավմանը:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Պայլոզյան Ժ.Յ. Աֆազիայով հիվանդների խոսքի վերականգնման մեթոդական ուղեցույց, Երևան, 2010, 40 էջ
2. Иванова М.В., Ларина О.Д., Норвилс С.Н. Логопедическая диагностика и реабилитация пациентов с нарушениями речи, голоса и глотания в остром периоде. Москва, 2016, 82с.
3. Рейн С., Медоуз Л., Линч-Эллерингтон М. Бобат-концепция. Теория и клиническая практика в неврологической реабилитации. Москва, 2013, 320с.
4. Elbaum J., Benson D.M. Acquired Brain Injury; An Integrative Neuro-Rehabilitation Approach. USA, 2007, 298p.
5. Ellis D.W., Christensen A. Neuropsychological Treatment after Brain Injury. USA, 1989, 409p.
6. Panagos A. Rehabilitation Medicine Quick Reference. USA, 2009, 224p.

РЕЗЮМЕ

ЛОГОПЕДИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ПРОЦЕССЕ КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Манукян А.Р.^{1*}, Пайлозян Ж.А.²

¹ Реабилитационный центр «Защитник Отечества»

² ЕГПУ, Кафедра логопедии и восстановительной терапии

Ключевые слова: логопедическая терапия, тяжелые поражения головного мозга, лечебно-восстановительные мероприятия, многопрофильная команда.

В статье раскрыто основное содержание логопедической помощи, оказываемой в медицинских центрах, в частности, в реабилитационном центре «Защитник Отечества» пациентам с тяжелыми поражениями головного мозга. Отмечается, что логопедическая работа является частью многопрофильной, комплексной реабилитации лиц с тяжелыми пораже-

ниями головного мозга. В статье представлены основные направления логопедической работы, проводимой при различных, наиболее часто встречаемых нарушениях: при дисфагии, дисфонии, афазии, дизартрии. Представлены особенности относительно нового и малоразработанного в РА направления логопедической работы - работы с пациентами, находящимися в вегетативном состоянии («бодрствующая кома»).

RESUME

SPEECH-LANGUAGE THERAPY IN THE COMPLEX PROCESS OF REHABILITATION OF THE PATIENTS WITH TRAUMATIC BRAIN INJURY

Manukyan A.R.^{1*}, Paylozyan J.A.²

¹ "Homeland Defender" Rehabilitation Centre

² ASPU, Department of Speech Therapy and Rehabilitation

Keywords: speech-language therapy, severe traumatic brain injury, vegetative state, treatment rehabilitation measures, multi-disciplinary team.

The article discovers the main principles of the speech/language therapy in patients with traumatic brain injury in medical institutions, particularly in "Homeland Defender" rehabilitation centre. Speech-language therapy plays a significant role in the complex processes of treatment-rehabilitation among patients

with traumatic brain injury. The article presents the main directions of speech-language therapy in case of the most often encountered disorders, such as dysphagia, dysphonia, aphasia and dysarthria. In the article, the peculiarities of speech-language therapy in patients with a vegetative state ("wake coma") are observed. It is identified that this direction of speech-language therapy is comparatively new in the Republic of Armenia and less developed, whereas it is excessively important and actual.

ՀՏԴ՝ 613.2:312

ՖԼԱՎՈՆՈՒՂՆԵՐԻ ՕԳՏԱԳՈՐԾՄԱՆ ՄԱԿԱՐԴԱԿՆԵՐԸ ԵՎ ՍՆՆԴԱՅԻՆ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ԱՂԲՅՈՒՐՆԵՐԸ ՀՀ ԲԺԻՇԿ-ՕՐԴԻՆԱՏՈՐՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ

Քոթանյան Ա.Յ., Խաչիկյան Ն.Չ., Ալեքսանյան Գ.Վ., Սկրտչյան Ա.Յ., Ալետիսյան Լ.Ռ.
ԵՊԲՀ, հիգիենայի և Էկոլոգիայի ամբիոն

Ստացված է՝ 27.08.2019թ., գրախոսված է՝ 24.09.2019թ., ընդունված է՝ 15.10.2019թ.:

Բանալի բառեր՝ *ֆլավոնոիդներ, օգտագործման մակարդակներ, սննդային աղբյուրներ, բժիշկ-օրդինատորներ:*

Սննդային գործոնները մեծ դեր ունեն կենսաբանական տարբեր գործընթացներում և միևնույն ժամանակ ակտիվորեն ընդգրկվում են ախտաբանական զարգացումների կարգավորման մեջ: Վերջին ժամանակներս սննդային գործոնները խիստ հետաքրքրություն են առաջացրել Էպիգենետիկայի բնագավառում:

Մտուռը և իր կենսաբանորեն ակտիվ բաղադրիչները կարող են նպաստել Էպիգենետիկ մոդիֆիկացիաների՝ ուղղակիորեն ազդելով ԴՆԹ-ի մեթիլացման, հիստոնի մոդիֆիկացիաները կատալիզող ֆերմենտների կամ էլ ֆերմենտատիվ ռեակցիաների համար անհրաժեշտ սուբստրատների հասանելիության փոփոխության վրա [10]: Համաձայն գիտական ուսումնասիրությունների՝ հղիության պլանավորման և հղիության վաղ շրջաններն ամենաճանաչարժանային են Էպիգենետիկ փոփոխությունների առաջացման և պահպանման առումով [7, 26]:

Էպիգենետիկ հնարավոր ազդեցության առումով հատկապես ուշագրավ են ֆլավոնոիդները: Սրանք պոլիֆենոլային միացություններ են՝ մեկ կամ մի քանի հիդրօքսիլ խմբերով: Ներկայումս իդենտիֆիկացված են շուրջ 10 000 ֆլավոնոիդներ, որոնց հիմնական մասը բաժանվում է 6 ենթադասերի՝ անտոցիանոիդներ, ֆլավան-3-ոլներ, ֆլավանոններ, ֆլավոններ, ֆլավոնոլներ և իզոֆլավոններ [6]: Այս միացությունների հիմնական աղբյուր են բուսական ծագման մթերքը, որը լայնորեն կիրառվում են մարդու սննդակարգում:

Ֆլավոնոիդների կենսաբանական ակտիվությունը՝ հակաօքսիդանտային, հակաբորբոքային, հակաուռուցքային, անոթային Էնդոթելային գործառնայթի

բարելավման, հակաթրոմբոցիտային ակտիվության և այլն, *in vitro* և *in vivo* պայմաններում հաստատված է [2,11,16]: Սննդային այս բաղադրիչները, ինչպես ցույց են տալիս համաճարակաբանական հետազոտությունները, ունակ են նվազեցնելու մի շարք քրոնիկական հիվանդությունների՝ սիրտ-անոթային հիվանդությունների [18, 22], քաղցկեղի [21], 2-րդ տեսակի շաքարային դիաբետի [17] և այլ հիվանդությունների [24] զարգացման ռիսկը և հավանական բարենպաստ ազդեցություն թողնելու մարդու առողջության [8], այդ թվում կոզնիտիվ առողջության վրա [5]: Այս ամենը հիմնավորում է ֆլավոնոիդներ պարունակող մթերքի, ինչպես նաև սննդային կենսահավելումներով դրանց ընդգրկման նպատակահարմարությունը քրոնիկական տարբեր հիվանդությունների կանխարգելման և բուժման հարցերում [2, 9, 12, 20]:

ՀՀ-ում չկան գիտական ուսումնասիրություններ բնակչության կողմից այդ միացությունների օգտագործման քանակների և դրանց սննդային աղբյուրների գնահատման վերաբերյալ: Այս առումով սույն աշխատանքն առանձնանում է, քանի որ այն առաջին փորձն է՝ լուսաբանելու ներկայացված խնդիրը: Մեր ուսումնասիրությունների համար ընտրանք են ծառայել բժիշկ-օրդինատորները: Բնակչության այս խմբին նախապատվություն տալը թելադրվել է այն կարևոր հանգամանքով, որ նրանք հիմնականում ծնվել են 90-ական թվականներին: Ետխորհրդային տարիները ՀՀ-ի համար աչքի են ընկել սոցիալ-տնտեսական անկումային ծանր իրավիճակով [1]: Չարգացման վաղ շրջանում միջավայրային անբարենպաստ պայմանները կարող են նպաստել հեռակա առողջական խնդիրների առաջացմանը, ուստի մեր այս բնակչության շրջանում սննդակարգի ուսումնասիրումը առավել հիմնավորված է և արդիական:

Այս աշխատանքի նպատակն է ուսումնասիրել և գնահատել ՀՀ առանձնացված բնակչության կողմից այդ միացությունների օգտագործման քանակները և դրանց սննդային աղբյուրները՝ ստացված արդյունքները համեմատելով միջազգային գրականության

* ՆԱՍԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ

Ա.Յ. Քոթանյան
ԵՊԲՀ, հիգիենայի և Էկոլոգիայի ամբիոն
Հասցե՝ Կոռյունի 2, 0025, Երևան
Էլ. փոստ՝ kotanyan.armin@gmail.com
Հեռ.՝ (+374) 93 18 44 19

տվյալների հետ:

Հետազոտության նյութը և մեթոդները

Ֆլավոնոիդների օգտագործման մակարդակները պարզաբանելու նպատակով կիրառվել է «Սննդի ընդունման հաճախականության վերաբերյալ» հարցաթերթը (Food frequency questionnaire, FFQ): Այն ընդգրկել է հարցեր, որոնք վերաբերում են վերջին մեկ ամսվա ընթացքում սննդամթերքի առանձին տեսակների չափաբաժինների ընդունման հաճախականությանը (ամիսը, շաբաթը կամ օրվա ընթացքում որոշակի անգամ): Հետազոտության մասնակիցներին տրամադրվել են նաև տեղեկություններ սննդամթերքի առանձին տեսակների չափաբաժինների վերաբերյալ: FFQ-ում ընդգրկված է եղել 99 տեսակի մթերք, որոնք խմբավորվել են բանջարեղենի, ըմպելիքների, ընդեղենի և սերմերի, քաղցրավենիքի, համեմունքների, մրգերի և հատապտուղների և այլ սննդատեսակների դասերում: Այդ մթերքների ընտրության համար հիմք է ընդունվել Միացյալ Նահանգների գյուղատնտեսության վարչության (United States Department of Agriculture, USDA) տվյալների բազան [25]: Հետազոտության մեջ ընդգրկվել են ֆլավոնոիդների հինգ ենթադասերը՝ անտոցիանիդները, ֆլավան-3-ոլները, ֆլավանոլները, ֆլավոնները և ֆլավոնոլները: Հետազոտությունն իրականացվել է 2018թ. գարնանը, հարցմանը մասնակցել են 23-26 տարեկան ԵՊԲՀ 200 բժիշկ-օրդինատոր (141 կանայք և 59 տղամարդիկ):

Հետազոտության առաջնային նյութը մուտքագրվել է համակարգչում և հետագայում վիճակագրական մշակման ենթարկվել՝ կիրառելով համապատասխան ծրագրերի փաթեթներ (SPSS, Excel): Աշխատանքի ընթացքում հաշվարկվել են ուսումնասիրվող նյութերի միջին թվաբանականը (Mean), միջին թվաբանականի միջին սխալը (SE), միջին բառակուսի շեղումը (SD): Նման հետազոտություններում վիճակագրական վերլուծությունների ընթացքում երբեմն հաշվարկում է ընտրանքի մեդիանը (Median) և վերին ու ներքին քվարթիլների արժեքները: Մենք մեր աշխատանքում նույնպես որոշել ենք առանձին ֆլավոնոիդների նաև այդ ցուցանիշները և միջքվարթիլային ցրվածությունը (interquartile range, IQR): Վերջինս ընդգրկում է այս հատկանիշի այն բոլոր (50%) արժեքները, որոնք վերին ու ներքին քվարթիլների միջակայքում են [3]:

Ֆլավոնոիդների քանակների և ռեսպոնդենտների մարմնի զանգվածի ինդեքսի (ՄՁԻ) ցուցանիշների միջև իրականացվել է կորելյացիոն վերլուծություն: Համեմատվող ցուցանիշների՝ ֆլավոնոիդների ընդունած քանակներն առանձին սեռերի շրջանում, տարբերության

հավաստիության գնահատականը տրվել է ըստ Ստյուդենտի գործակցի ($P < 0,05$):

Հետազոտության արդյունքները

Ինչպես երևում է աղյուսակ 1-ում ներկայացված տվյալներից, բժիշկ-օրդինատորների շրջանում ընդհանուր ֆլավոնոիդներ օգտագործելու օրական միջին մակարդակը եղել է 395,3 մգ, ընդ որում՝ նրանցից 50%-ի շրջանում այն կազմել է 148,1-523,6 մգ, 25%-ը ընդունել է 148 մգ-ից պակաս, իսկ մյուս 25%-ը՝ 523,3 մգ-ից ավելի շատ: Ընդհանուր ֆլավոնոիդների մեջ առանձնանում են ֆլավան-3-ոլները, որոնց քանակները նշանակալի գերազանցում են մյուս ենթադասերը: Այս ֆլավոնոիդների օգտագործման օրական միջին մակարդակը կազմել է 264,9 մգ և ռեսպոնդենտների կեսի շրջանում այն եղել է 55,6-ից մինչև 343,0 մգ: Պակաս քանակներով ներկայացված են ֆլավոնները՝ 13,8 մգ/օր (մեդիանը՝ 2,9 մգ/օր): Իզական սեռի ներկայացուցիչների շրջանում ընդհանուր ֆլավոնոիդների, այդ թվում նաև ֆլավան-3-ոլների և ֆլավանոլների ընդունման մակարդակները վիճակագրորեն նշանակալի ($p < 0,05$) չատ են, քան տղամարդկանց շրջանում:

Մարմնի զանգվածի (ՄՁ) ինդեքսի արժեքը բժիշկ-օրդինատորների իզական սեռի ներկայացուցիչների շրջանում կազմել է $21,3 \pm 2,97$, արական սեռի շրջանում՝ $24,8 \pm 4,18$: Ֆլավոնոիդների քանակների և ռեսպոնդենտների ՄՁ-ի արժեքների միջև իրականացվել է կորելյացիոն վերլուծություն, որի արդյունքում վիճակագրորեն նշանակալի կապեր չեն արձանագրվել:

Ընդհանուր ֆլավոնոիդների մեջ առանձին ենթադասերի քանակական պարունակության վերլուծության արդյունքում պարզ դարձավ, որ ֆլավան-3-ոլները կազմել են ֆլավոնոիդների 67,0%-ը, ֆլավանոլները՝ 10,9%-ը, ֆլավոնոլները և անտոցիանիդները հավասարաչափ են՝ 9,3 - ական տոկոս, իսկ ֆլավոնները՝ 3,5%-ը (աղ.2):

Ըստ մեր վերլուծությունների՝ բժիշկ-օրդինատորների սննդակարգում ֆլավոնոիդներից անտոցիանիդների հիմնական սննդային աղբյուր են եղել ելակը, բալը, բանանը և կարմիր սոխը: Ֆլավան-3-ոլների հիմնական մասը՝ 85%-ը, ստացվել է թեյի օգտագործման արդյունքում, 57%-ը՝ սև, իսկ 28%-ը կանաչ թեյից: Այս նյութերի նշանակալի աղբյուր է նաև խնձորը, որի հաշվին ստացվել է ֆլավանոլների մինչև 6%-ը: Ֆլավանոլների հիմնական աղբյուր են եղել ցիտրուսային մրգերը և դրանց հյութերը. այս դեպքում, միայն նարինջ օգտագործելով, ստացվել է ֆլավանոլների կեսից ավելին: Ֆլավոնները հիմնականում ստացվել են կանաչեղենից, հատկապես մա-

Աղյուսակ 1

ԵՊԲՀ բժիշկ-օրդինատորների կողմից ընդհանուր ֆլավոնոիդների և առանձին ենթադասերի ընդունման հաշվարկային քանակները, մգ/օր

Ֆլավոնոիդներ	Ընդունման հաշվարկային քանակներ, մգ/օր					
	բոլորը		տղամարդիկ		կանայք	
	Mean/SE	Median (IQR)	Mean/SE	Median (IQR)	Mean/SE	Median (IQR)
ընդհանուր ֆլավոնոիդներ	395,3 26,4	291,0 (148,1;523,6)	281,3* 33,6	190,9 (110,9;378,8)	443,0* 34,0	336,9 (170,8;575,0)
անտոցիանի-դիներ	36,6 6,2	13,51 (5,9;33,1)	31,8 8,5	14,9 (5,9;29,5)	38,0 8,0	13,0 (5,7;35,0)
ֆլավան-3-ոլներ	264,9 21,2	180 (55,6;343,0)	178,0* 29,6	106,0 (31,3;252,1)	301,2* 6,3	216,6 (81,6;368,3)
ֆլավանոներ	43,3 4,7	23,1 (3,2;53,3)	29,4* 4,9	15,2 (1,9;37,0)	49,2* 6,3	24,7 (7,6;59,4)
ֆլավոներ	13,8 2,8	2,9 (0,9;11,2)	9,28 2,9	1,9 (0,81;9,0)	15,8 3,7	3,6 (1,0;11,3)
ֆլավոնոլներ	36,7 2,0	28,7 (18,7;43,9)	32,9 3,1	27,3 (16,9;42,2)	38,4 2,6	29,2 (19,9;44,6)

* Սակարդակները վիճակագրորեն նշանակալի տարբեր են երկու սեռերի շրջանում ($p < 0,05$):

Աղյուսակ 2

Ընդհանուր ֆլավոնոիդների կազմում առանձին ենթադասերի տոկոսային պարունակությունը

Ֆլավոնոիդներ	Անտոցիանիդներ	Ֆլավան-3-ոլներ	Ֆլավանոլներ	Ֆլավոներ	Ֆլավոնոլներ
տոկոսային պարունակ.-ը, %	9,3	67,0	10,9	3,5	9,3

դադանսից, որի հաշվին ապահովվել է այս նյութերի օրգանիզմ ներմուծման 83%-ը, այս բաղադրիչի սննդային աղբյուրներում նշանակալի է նաև տաքդեղի դերը (9%): Ֆլավոնոլների ներմուծման մեջ նշանակալի է խնձորի՝ 16%, սև և կանաչ թեյի, միասին՝ 17%, սոխի՝ 10%, կանաչեղենի՝ 9% և որոշ այլ բանջարեղենային մթերքի դերը: Այսպիսով, կարելի է ընդհանրացնել, որ բնակչության այս խմբի համար ֆլավոնոիդների հիմնական սննդային աղբյուրներն են թեյը, խնձորը, որոշ այլ մրգեր և հատապտուղներ, նարինջը, կանաչեղենը, տաքդեղը և սոխը:

Զննարկում

Ինչպես ցույց են տալիս վերլուծությունները, բիոֆլավոնոիդների ընդունման օրական մակարդակները տարբեր երկրների բնակչության շրջանում զգալիորեն տատանվում են: Հետազոտությունները, որոնք վերաբերում են ԱՄՆ-ի, Իսպանիայի, Կորեայի, Ֆինլանդիայի, Ավստրալիայի, Միացյալ Թագավորության և Եվրոպայի բնակչության կողմից ֆլավոնոիդների օգտագործման քանակների և դրանց սննդային աղբյուրների գնահատմանը, ներկայացված են աղյուսակ 3-ում: Ներկայացված տվյալներից երևում է, որ ֆլավոնոիդների ընդունման գումարային միջին

մակարդակը 220 մգ/օր է ԱՄՆ բնակչության շրջանում [23], 151,8 մգ/օր՝ Կորեայի [14], 302 մգ/օր (մեդիան)՝ Իսպանիայի [18] բնակչության շրջանում: Եվրոպական երկրների բնակչության շրջանում այս հետազոտության շրջանակներում հաշվարկվել են միայն ֆլավոնոլների, ֆլավանոների և ֆլավոների օգտագործման մակարդակները, որոնց գումարային միջին մակարդակը 50,6-80,3 մգ/օր է [27]: Միացյալ Թագավորության բնակչության շրջանում ընդհանուր ֆլավոնոիդները ընդգրկել են 7 ենթադասեր, որոնց միջին քանակը եղել է 1082 մգ/օր (մեդիան) [13]: Մեր հետազոտության շրջանում ընդհանուր ֆլավոնոիդների օգտագործման օրական միջին մակարդակը եղել է 395,3 մգ, որը զգալիորեն գերազանցում է Կորեայի ու ԱՄՆ-ի երիտասարդ և միջին տարիքի բնակչության կողմից ընդունված քանակները (151,8-220 մգ/օր) (աղ.3): Սակայն մեր բնակչության կողմից ընդհանուր ֆլավոնոիդների մեդիանը՝ 291,0 մգ/օր, մոտ է Իսպանիայի բնակչության շրջանում սննդում ֆլավոնոիդների գնահատման համանման ցուցանիշին, այն է՝ 302 մգ/օր:

Մեր ռեսպոնդենտների շրջանում անտոցիանիդների օրական միջին քանակն ավելի շատ է, քան ԱՄՆ-ի, Ավստրալիայի և Կորեայի բնակչության շրջանում ընդունված քանակները, բայց ավելի քիչ, քան

Աղյուսակ 3

Տարբեր երկրների բնակչության կողմից ֆլավոնոիդների առանձին տեսակների ընդունման մակարդակները

Երկիր	Ընտրամիջ միոգրամ	Տարիակա խումբ	Ֆլավոնոիդներ, մգ/օր						Մեղրիտի արժեքներ
			Ֆլավոնոիդների գումարային քանակը	Անտոցիանիդները	Ֆլավան-3-ոլները	Ֆլավանոնները	Ֆլավոնները	Ֆլավոլները	
ԱՄՆ (23)	1751	20-391	220 \neq	9.32	177	13,0	0,8	17,8	Թեյ, գինի, զարեջուր, ցիտրուսային մրգեր, խնձոր
Իսպանիա (18)	17065	20-892	186 ∞ 234 302 424 772	-	-	-	-	-	բալ, շոկոլադ, սուրճ, խնձոր, ձիթապտուղ
Կորեա (14)	3957	19-291	151,8 \neq 7	25,4	34,5	34,2	0,9	56,8	մրգեր, խնձոր, մանդարին, սոյա, տոֆու, սոխ
Ֆինլանդիա (19)	2007	չափահասներ	333, \neq	47	-	27	5,4	-	մրգեր, խնձոր, ցիտրուսային մրգեր, թեյ
Ավստրալիա (8)	2439	64,7 \pm 9,2	-	17,1 \neq	641	34,2	1,2	32,6	Թեյ, նարինջ, թուրինջ, կարմիր գինի, խնձոր
Միացյալ Թագավորություն (13)	27344	18-83	1082 (542; 1674)5, £	16,9 (9,5; 27,7) α	212 (91,9; 351)	20,6 (8,7; 43,2)	1,9 (1,1; 2,9)	44,0 (29,1; 61,2)	-
Եվրոպա Հարավային Կենտրոնական Հյուսիսային (27)	11285 12679 11764	35-74	63,76, \neq 80,73 50,6	-	-	33,2 40,4 23,5	5,56 5,07 2,98	24,9 35,2 24,07	ցիտրուսներ, ցիտրուսային հյութեր, թեյ, գինի, միրգ, բանջ. որոշ տեսակներ

Ծանոթություն՝

1- դիտարկել ենք միայն նշված տարիքային խումբը,

\neq - միջին թվաքանականը, (Mean),

2- բարձրագույն կրթությամբ անձինք,

∞ - հաշվարկվել են քվինթիլները՝ Q¹, Q², Q³, Q⁴, Q⁵,

3- ընդհանուր ֆլավոնոիդների գումարային քանակներում անտոցիանիդները չեն ընդգրկվել,

4-մոնոպիզոտ երկվորյակներ, կանայք,

5- ընդհանուր ֆլավոնոիդները ընդգրկել են 7 ենթադասեր,

£- median; փակագծում IQR,

α - որոշվել են անտոցիանները,

6 - ընդհանուր ֆլավոնոիդների գումարային քանակները հաշվարկված են ըստ ֆլավանոնների, ֆլավոնների և ֆլավոլների պարունակության,

7- տոտալ ֆլավոնոիդների հաշվարկային քանակներում չենք ընդգրկել հյոֆլավոնները և պրոանտոցիանիդները:

Ֆինլանդիայի բնակչության շրջանում ընդունված քանակները:

Ֆլավան-3-ոլների մակարդակը, մեր հետազոտության շրջանակներում, շատ ավելի բարձր է, քան Կորեայի, որոշ չափով նաև Միացյալ Թա-

գավորության (մեդիանի ցուցանիշի համեմատ) և ԱՄՆ-ի բնակչության օգտագործման քանակները: Ավստրալիայում ֆլավոնոիդների այս ենթադասի ընդունումը ավելի շատ է, քան մեր ռեսպոնդենտների շրջանում և կազմում է 641 մգ/օր: Ընդհանուր

ֆլավոնոիդների կազմում ԱՄՆ-ի և Ավստրալիայի բնակչության շրջանում, ֆլավան-3-ոլները ևս գերազանցում են մյուս բաղադրիչներին՝ կազմելով ընդհանուրի 80-92%-ը [8, 15, 23]:

Ֆլավանոնների ընդունման քանակները մեր բնակչության շրջանում կազմել է 43,3 մգ/օր, այս մակարդակին մոտ քանակներ են օգտագործում Կորեայի, Ավստրալիայի, Եվրոպական երկրների (հատկապես Կենտրոնական Եվրոպայի) Միացյալ Թագավորության բնակչությունը: Ֆլավանոնների ավելի քիչ քանակներ են արձանագրվել Ֆինլանդիայի և ԱՄՆ-ի բնակչության սննդակարգում՝ 13 մգ/օր (աղ.3):

Մեր հետազոտության շրջանակներում ֆլավոնների միջին հաշվարկային քանակները, այն է՝ 13,8 մգ/օր, զգալիորեն գերազանցում են աղ. 3-ում ներկայացված բոլոր երկրների բնակչության կողմից ընդունած միջին քանակները (0,8-5,56 մգ/օր): Ֆլավոնոլների (36,7 մգ/օր) համարյա նույն քանակներ է օգտագործում Ավստրալիայի, Կենտրոնական Եվրոպայի, ավելի պակաս՝ ԱՄՆ-ի, Զյուսիսային և Զարավային Եվրոպայի բնակչությունը: Միացյալ Թագավորության և Կորեայի բնակչության սննդակարգում ֆլավոնոլների պարունակությունն ավելի շատ է՝ 44,0-ից (մեդիան) մինչև 56,8 մգ/օր (աղ.3):

Աղյուսակ 3-ի տվյալները վկայում են, որ ԱՄՆ-ի, Եվրոպական երկրների, Ֆինլանդիայի, Ավստրալիայի բնակչության ֆլավոնոիդների օգտագործման սննդային աղբյուրները հիմնականում նույն մթերքն է, ինչպես մեր բնակչության շրջանում, բայց տարբեր է դրանց ներդրումը: Այսպես՝ ֆլավոնոիդների, մասնավորապես ֆլավան-3-ոլների ընդունման հիմնական աղբյուրը ինչպես մեր, այնպես էլ ԱՄՆ-ի և Ավստրալիայի բնակչության շրջանում թեյն է: ԱՄՆ-ում չափափաս բնակչության շրջանում ֆլավոնոիդների առումով թեյի, որը ֆլավան-3-ոլների հիմնական աղբյուրն է, հարաբերական ներդրումը զգալի է: ԱՄՆ-ում թեյ է խմում չափափաս բնակչության 29%-ը [4, 23]: Մեր հետազոտության շրջանակներում սև թեյ են օգտագործում հարցվածների 57,7%-ը՝ միջինը 230 մլ/օր քանակով, կանաչ թեյ՝ 25,8%-ը, միջինը՝ 210 մլ/օր: Ինչպես մեր, այնպես էլ վերը նշված երկրների բնակչության շրջանում մեծ է նաև մրգերի, հատկապես խնձորի և ցիտրուսային

մրգերի ներդրումը ֆլավոնոիդների ներմուծման մեջ:

Իսպանիայում ընդհանուր պոլիֆենոլների աղբյուր են եղել բալը, շոկոլադը, սուրճը, խնձորը, ձիթապտուղը [18]: Կորեայում ընդհանուր ֆլավոնոիդների հիմնական աղբյուր են մրգերը, բանջարեղենը, լոբազգիները, սոյայի մթերքը [14]:

Սուրճ օգտագործում է մեր բժիշկ-օրդինատորների 67%-ը, միջինը՝ 125 մլ/օր, սակայն այս ըմպելիքը պարունակում է քիչ քանակությամբ ֆլավոնոիդներ (0,08 մգ ֆլավան-3-ոլներ, 0,1մգ ֆլավոնոլներ), ուստի սուրճի ներդրումը բավականին քիչ է: Կարմիր գինի օգտագործում են մեր ռեսպոնդենտների 36,6%-ը, միջինը՝ 38 մլ/օր, գարեջուր՝ 28%-ը, միջինը՝ 144 մլ/օր: Այս խմիչքների ընդունման հաշվին ստացվել է ընդհանուր ֆլավոնոիդների 1,35%-ը:

Այսպիսով, տարբեր երկրների բնակչության շրջանում ֆլավոնոիդների հիմնական սննդային աղբյուրները, ինչպես նաև օրգանիզմ ներմուծման քանակները նշանակալիորեն տարբեր են: Այդ հանգամանքը կարող է պայմանավորված լինել անհատական նախասիրություններով, տարբեր երկրներում բակիչների սննդային տարբեր սովորույթներով, որը վերջին հաշվով թելադրվում է աշխարհի տարբեր ժողովուրդների ազգային խոհանոցի առանձնահատկություններով:

Եզրակացություն

Այսպիսով, ԶԶ առանձնացված բնակչության՝ բժիշկ-օրդինատորների շրջանում, գարնանային ամիսներին ընդհանուր ֆլավոնոիդների օգտագործման օրական միջին մակարդակը եղել է 395,3մգ, մեդիանը՝ 291,0 մգ/օր: Ընդհանուր ֆլավոնոիդների մեջ ֆլավան-3-ոլները կազմել են ֆլավոնոիդների 67,0%-ը, ֆլավանոնները՝ 10,9%-ը, ֆլավոնոլները և անտոցիանիդինները հավասարաչափ են՝ 9,3%, իսկ ֆլավոնները՝ 3,5%: Կանաչ շրջանում ընդհանուր ֆլավոնոիդների, այդ թվում նաև ֆլավան-3-ոլների և ֆլավանոլների ընդունման մակարդակները վիճակագրորեն նշանակալի բարձր են, քան տղամարդկանց շրջանում: Ֆլավոնոիդների հիմնական սննդային աղբյուրներն են թեյը, խնձորը, որոշ այլ մրգեր և հատապտուղներ, նարինջը, կանաչեղենը, տաքեղը և սոխը:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Մակրոսնտեսաական վերլուծություն, մոդելավորում և կանխատեսում / Երևան.- 2014: https://asue.am/upload/files/amberd-economic-policy/12_Tavadyan_nor_.pdf
2. Зверев Яков Федорович Антитромбоцитарная активность флавоноидов / Вопр. питания. - 2017. - Т. 86. № 6. С. 6-20.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ /STATISTICA. - Moskva.- 2003.- С. 85.
4. Bai W, Wang C, Ren C Intakes of total and individual flavonoids by US adults // Int J Food Sci Nutr. - 2014. - Feb;65(1):9-20.
5. Bakoyiannis I, Daskalopoulou A, Pergialiotis V, Perrea D Phytochemicals and

- cognitive health: Are flavonoids doing the trick? // Biomed Pharmacother. - 2019. - Jan; 109:1488-1497.
6. Beecher GR Overview of dietary flavonoids: nomenclature, occurrence, and intake // J Nutr. - 2003. - 133:3248S-54S.
 7. Block T, El-Osta A Epigenetic programming, early life nutrition and the risk of metabolic disease // Atherosclerosis. - 2017. - Sep 5; 266:31-40.
 8. Bondonno NP, Lewis JR, Blekkenhorst LC, Bondonno CP et al. Association of flavonoids and flavonoid-rich foods with all-cause mortality: The Blue Mountains Eye Study // Clin Nutr. - 2019. - Jan 17. pii: S0261-5614(19)30006-8.
 9. Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Treatment of cardiovascular pathology with epigenetically active agents: Focus on natural and synthetic inhibitors of DNA methylation and histone deacetylation // Int J Cardiol. - 2017. - Jan 15; 227:66-82.
 10. Choi SW, Friso S Epigenetics: a new bridge between nutrition and health // Adv Nutr. - 2010. - 1: 8-16.
 11. González R, Ballester I, López-Posadas R, Suárez MD, Zarzuelo A, Matinez-Augustin O, Sánchez de Medina F. Effects of flavonoids and other polyphenols on inflammation // Crit Rev Food Sci Nutr. - 2011. - 51:331-62.
 12. Huang D, Cui L, Ahmed S, Zainab F, Wu Q, Wang X, Yuan Z An overview of epigenetic agents and natural nutrition products targeting DNA methyltransferase, histone deacetylases and microRNAs // Food Chem Toxicol. - 2019. - Jan; 123:574-594.
 13. Jennings A., MacGregor A., Spector T. and Cassidy A. Higher dietary flavonoid intakes are associated with lower objectively measured body composition in women: evidence from discordant monozygotic twins // Am J Clin Nutr. - 2017. - Mar; 105(3): 626-634.
 14. Jun S, Shin S, Joung H Estimation of dietary flavonoid intake and major food sources of Korean adults // Br J Nutr. - 2016. - Feb 14; 115(3):480-9.
 15. Kent K, Charlton KE, Russell J, Mitchell P, Flood VM Estimation of Flavonoid Intake in Older Australians: Secondary Data Analysis of the Blue Mountains Eye Study // J Nutr Gerontol Geriatr. - 2015. - 34(4):388-98.
 16. Landete JM. Polyphenols: updated knowledge about polyphenols: functions, bioavailability, metabolism, and health // Crit Rev Food Sci Nutr. - 2012. - 52:936-48.
 17. Liu YJ, Zhan J, Liu XL, Wang Y, Ji J, He QQ Dietary flavonoids intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies // Clin Nutr. - 2014. - 33:59-63.
 18. Mendonça RD, Carvalho NC, Martin-Moreno JM et al. Total polyphenol intake, polyphenol subtypes and incidence of cardiovascular disease: The SUN cohort study // Nutr Metab Cardiovasc Dis. - 2019. - Jan; 29(1):69-78.
 19. Ovaskainen M-L, Törrönen R, Koponen M. et al. Dietary Intake and Major Food Sources of Polyphenols in Finnish Adults // The Journal of Nutrition. - 2008. - Volume 138, Issue 3, Pages 562-566.
 20. Remely M, Lovrecic L, de la Garza AL, Migliore L, Peterlin B, Milagro F, Martinez AJ, Haslberger AG Therapeutic perspectives of epigenetically active nutrients // Br J Pharmacol. - 2015. - Jun; 172(11):2756-68.
 21. Rossi M, Bosetti C, Negri E, Lagioui P, La Vecchia C. Flavonoids, proanthocyanidins, and cancer risk: a network of case-control studies from Italy // Nutr Cancer. - 2010. - 62:871-7.
 22. Sanchez M, Romero M, Gómez-Guzman M, Tamargo J et al. Cardiovascular effects of flavonoids // Curr Med Chem. - 2018. - Dec 19.
 23. Sebastian RS, Wilkinson Enns C, Goldman JD et al. A New Database Facilitates Characterization of Flavonoid Intake, Sources, and Positive Associations with Diet Quality among US Adults // J Nutr. - 2015. - Jun; 145(6):1239-48.
 24. Tanaka T, Iuchi A, Harada H, Hashimoto S Potential Beneficial Effects of Wine Flavonoids on Allergic Diseases // Diseases. - 2019. - Jan 15; 7(1). pii: E8.
 25. USDA United States Department of Agriculture database for the Flavonoid Content of Selected Foods Release 3.1. - 2014. https://www.ars.usda.gov/ARSDocuments/2014/05/25/Data/Flav/Flav_R03-1.pdf
 26. Yamada L. and Chong S. Epigenetic studies in Developmental Origins of Health and Disease: pitfalls and key considerations for study design and interpretation // Journal of Developmental Origins of Health and Disease. - 2017. - 8(1), 30-43.
 27. Zamora-Ros R, Knaze V, Luján-Barroso L, et al. Estimated dietary intakes of flavonols, flavanones and flavones in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) 24 hour dietary recall cohort // Br J Nutr. - 2011. - Dec; 106(12):1915-25.

РЕЗЮМЕ

ПОТРЕБЛЕНИЕ И ПИЩЕВЫЕ ИСТОЧНИКИ ФЛАВОНОИДОВ СРЕДИ ВРАЧЕЙ-ОРДИНАТОРОВ РА

Котанян А. О., Хачикян Н.З., Александрян Г.В., Мкртчян С.Г., Аветисян Л.Р
ЕГМУ, Кафедра гигиены и экологии

Ключевые слова: флавоноиды, уровень потребления, пищевые источники, врачи-ординаторы.

В последнее время питательные вещества представляют большой интерес в области эпигенетики. Среди эпигенетически активных пищевых веществ особого внимания заслуживают флавоноиды. Флавоноидам, поступающим в организм человека с продуктами растительного происхождения, отводится важная роль в поддержании здоровья человека. **Целью данной** работы было изучение и оценка уровня суточного потребления и пищевых источников флавоноидов среди врачей-ординаторов РА. Потребление флавоноидов в

рационе оценивали с помощью опросника по частоте приема пищи. В исследовании приняли участие 200 врачей-ординаторов ЕГМУ - в возрасте от 23 до 26 лет. Согласно исследованию, среднесуточное потребление общих флавоноидов в весенние месяцы составило 393,3 мг, а медиана - 291,0 мг/день. В общем количестве флавоноидов доля флаван-3-олов составила 67,0%, флаванонов - 10,9%, доля флавонолов и антоцианидинов составила по 9,3%, а флавонов - 3,5%. Основными пищевыми источниками флавоноидов были чай, яблоко, некоторые другие фрукты и ягоды, апельсин, зелень, перец и лук.

SUMMARY

DIETARY INTAKE AND FOOD SOURCES OF FLAVONOIDS AMONG RESIDENT DOCTORS OF THE RA

Kotanyan A.H., Khachikyan N.Z., Aleksandryan G.V., Mkrtychyan S.H., Avetisyan L.R.

YSMU, Department of Hygiene and Ecology

Keywords: *flavonoids, dietary intake levels, food sources, resident doctors.*

Recently, nutrients have been of great interest in the field of epigenetics. Flavonoids deserve special attention among epigenetically active food substances. Flavonoids enter the human body with plant products and play an important role in maintaining human health. The aim of this work was to study and evaluate the level of daily intake and food sources of flavonoids among the resident doctors of the RA. The consumption of flavonoids in the diet was estimated based on food frequency

questionnaire. 200 resident doctors from Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, aged from 23 to 26, were involved in the study. According to the study, the average daily intake of total flavonoids during spring months constituted 393.3 mg, whereas that of median – 291.0 mg/day. Among the total number of flavonoids, the share of flavan-3-ol constituted 67.0%, the share of flavanones – 10.9%, the share of flavanols and anthocyanidins - 9.3%, whereas that of flavones – 3.5%. The main dietary sources of flavonoids have been tea, apple, some other fruits and berries, orange, herbs, peppers and onions.

ВОПРОСЫ ИНТЕГРИРОВАННОГО ОБУЧЕНИЯ РУССКОМУ И ЛАТИНСКОМУ ЯЗЫКАМ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ

Налбандян С.Р.*, Балабанян В.М., Асатрян Т.К.
ЕГМУ, Кафедра иностранных языков

Статья получена: 26.04.2019, рецензирована: 14.05.2019, принята: 25.06.2019

Ключевые слова: междисциплинарная интеграция, латинский язык, студенты, интерференция, язык специальности.

В современных условиях преподавания иностранных языков в нефилологических вузах все большее распространение получает модель междисциплинарной интеграции, когда средства одного языка становятся подспорьем для изучения второго, что в значительной степени повышает мотивацию обучения нескольким иностранным языкам одновременно и становится серьезной теоретической базой для изучения языка специальности.

Актуальность данной проблемы очевидна и в работе со студентами 1-го года обучения в медицинском вузе, где наряду с родным армянским языком, изучают латынь и два иностранных языка (русский, английский и др.).

Русский язык, как иностранный, является обязательным предметом на 1-ом курсе, элективным – на втором и в клинической ординатуре.

Кроме аудиторных занятий, на кафедре иностранных языков ЕГМУ имени М. Гераци проводится научно-исследовательская работа со студентами, выступающими на научных конференциях, симпозиумах с докладами и презентациями на русском языке; участвующими в олимпиадах по русскому языку, в тотальном диктанте; со студентами и магистрами разного профиля, желающими продолжить образование в России.

На сегодняшний день знание русского языка как языка специальности в Армении не теряет своей актуальности. Свободное владение профессиональной речью необходимо в чтении и обработке специальной литературы, не переведенной на родной язык; для участия в семинарах, конференциях и презентациях, кру-

глых столах; общения с русскоговорящими коллегами и пациентами. То есть современные условия жизни, уровень развития современных технологий диктуют свои правила: для получения высокой квалификации специалиста-врача необходим масштабный подход к решению любой профессиональной задачи. И свободное владение несколькими иностранными языками – тот ключ, который может обеспечить успех в этом серьезном и ответственном деле.

Таким образом, стратегической целью обучения любому иностранному языку, в данном случае русскому языку как иностранному в медицинском вузе, является идеальная модель выпускника – «медик как билингвальная или полилингвальная профессиональная языковая личность».

Как известно, преподавание иностранных языков в вузе преследует ряд целей:

1. общеобразовательную – оно служит для «расширения кругозора и эрудиции, а также более глубокого понимания родной и иностранной культуры»;
2. развивающую – оно служит для развития языковой догадки, способности к выявлению языковых закономерностей, прогнозированию и установлению смысловых связей [3]; расширения лингвистического кругозора, развития абстрактного грамматического мышления и научного подхода к родному и изучаемому западноевропейскому языку» [2]; понимания незнакомых слов с опорой на знакомые словообразовательные элементы (латинские корни в лексике европейских языков). Цывкунова Е. А. [5] отмечает важность установления междисциплинарных связей между курсами русского и латинского языков для формирования учебной автономности студентов.

Развивающая цель сопоставительного изучения латинского и иностранных языков заняла свое серьезное место в методике преподавания латинского и русского языков в медицинском вузе. Еще одно требование к преподавателю-русисту – компетентный сравнительный анализ латинских терминов и их аналогов в русском языке, что позволит глубже подойти к изуче-

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

С.Р. Налбандян

ЕГМУ, Кафедра иностранных языков

Адрес: ул. Корюна 2, 0025, Ереван, Армения

Эл. почта: armeniya1956S@mail.ru

Тел.: (+374) 94 01 24 51

нию обоих языков и ускорить усвоение новой терминологии.

Латинский язык – международный язык медицинской терминологии, и благодаря заимствованию иноязычных словообразовательных элементов, он служит источником для образования новых, никогда не существовавших слов и терминов. Необходимость междисциплинарного обучения латинскому и русскому языкам на 1-ом курсе медицинского университета продиктована общностью грамматических категорий, лексических основ и отвечает одной конечной цели – свободному владению языком своей специальности.

Традиционно латынь в медицине используется в анатомической, клинической и фармацевтической терминологии. Например, латинскими по происхождению являются следующие медицинские термины: госпиталь («гостеприимный»), иммунитет («освобождение от чего-либо»), инвалид («бессильный», «слабый»), инвазия («нападение»), мускул («мышонок»), обструкция («закупорка»), облитерация («уничтожение»), пульс («толчок») и др.

Тенденция проникновения латинизмов в древнерусский, а затем и в русский язык наблюдалась, когда латынь была уже мертвым языком. Проникали они через языки-посредники, сначала через старославянский язык, затем через польский, немецкий, французский и др. Это объясняется исключительной продуктивностью латинских и греческих корней, входящих в различные научные термины, а также их интернациональным характером, что облегчает понимание аналогичных основ в разных языках.

Особое значение для студентов-медиков имеет усвоение продуктивных аффиксов и терминоэлементов. Знание их, а также правил словообразования и морфологического анализа слова позволяет сформировать умение понимать и образовывать медицинские термины в различных номенклатурных группах, учитывая различия и в их графических образах. Следует отметить, что учебное пособие по русскому языку для студентов подготовлено на материале лекций по «Нормальной анатомии», в соответствии с учебной программой вышеназванной дисциплины.

Назовем некоторые из продуктивных аффиксов и терминоэлементов. Это конечные -ент, -тор, -ум, -ур(а), -ус, -ция и др. Например: документ, доцент, фермент; автор, доктор, ректор, экватор; кворум, опиум, пленум, форум; цензура и др.; градус, корпус, тонус; реакция, секция и т. д.

Как показывает педагогический опыт, большую

часть аудиторного времени учащиеся тратят на понимание и запоминание грамматических правил, терминологии, чтение адаптированных текстов, насколько это позволяет выделенное количество аудиторных часов (68 ч.). Большим подспорьем служат электронные библиотеки, порталы, а также портфолио, позволяющие направлять и контролировать их научную работу в обозначенные сроки.

На наш взгляд, результаты будут намного плодотворнее, если междисциплинарные связи между латынью и русским языком как иностранным не будут носить условный характер:

- ◆ программный материал, направленный на погружение в специальность, должен вводиться координированно преподавателями двух смежных дисциплин при предварительном рассмотрении словообразовательных, грамматических и лексических аспектов, с учетом латино-греческой этимологии;
- ◆ должен соблюдаться дифференцированный подход к изучению терминологии в зависимости от профиля специальности (фармацевты, стоматологи, хирурги и др.).

Не следует забывать и о явлении интерференции, которая часто возникает в подобных ситуациях: привлечение одного языка при изучении другого, может иметь как положительные, так и отрицательные стороны.

Интерференционные ошибки, как правило, бывают связаны не только с наличием в двух языках сопоставимых явлений, но и с отсутствием в базовом языке тех или иных категорий или форм. Соответственно, вслед за М. Б. Успенским, мы различаем две разновидности интерференции – прямую и косвенную [4].

Нашего внимания заслуживают разработки методистов, направленные на поиск и выявление грамматических и лексических параллелей, различий между латинским и русским языками, а также английским; задания, направленные на то, чтобы студенты лучше разобрались в феномене языка как таковом; поняли, что в языках общее, а что различается.

Говоря о проблеме взаимопроникновения языков, мы, безусловно, должны учесть и тот факт, что стереотипы языкового мышления, исходящие из родного или «первого» иностранного языка, также во многом оказывают и позитивное влияние на формирующиеся навыки в сфере нового языка. Этот феномен, называемый в лингвистической литературе трансференцией, наблюдается в тех случаях, когда в контактирующих

языковых системах обнаруживаются идентичные категории, изоморфные или изосемантические единицы. Например, для осмысления таких явлений латинской грамматики, как род имен существительных, склонение, выделение основы и флексии, значения падежных форм, согласование прилагательных с существительными и так далее, конечно, целесообразнее опираться на родственные русскоязычные категории.

Однако студенты нефилологических специальностей не имеют подобной общелингвистической подготовки, поэтому сведения, расширяющие их языковой кругозор, следует вводить дозированно, в облегченной форме. Мастерство преподавателя, его профессионализм являются главным условием успеха в сложившейся ситуации. Разумеется, что глубина, объем и содержание теоретического материала, как и форма его изложения, должны зависеть от профиля специальности студентов, степени их эрудиции и любознательности.

В первую очередь, студенты должны знать о схожих грамматических явлениях в русском и латинском языках. Например, о наличии трех степеней сравнения прилагательных (положительная – *positivus*, сравнительная – *comparativus*, превосходная – *superlativus*), трех родов, изъявительного и повелительного наклонений, согласовании существительных с прилагательными, о пяти падежах, пяти склонениях.

1. *Сравнительная степень* для всех прилагательных, независимо от того, к какому склонению относится то или иное прилагательное и сколько у него окончаний в *nom. sing.*, образуется одинаково – присоединением форманта **-ior** в мужском и женском роде и форманта **-ius** в среднем роде вместо окончания *gen. sing.* положительной степени.

Positivus		Comparativus		
Nom.	Gen.	m	f	n
clarus знаменитый	clar-i	clar-ior более знаменитый	clar-ior более знаменитая	clar-ius более знаменитое
miser	miser-i	miser-ior	miser-ior	miser-ius
celeber	celebr-is	celebr-ior	celebr-ior	celebr-ius
sapiens	sapient-is	sapient-ior	sapient-ior	sapient-ius

Превосходная степень образуется несколькими способами. Чаще всего вместо окончания *gen. sing.* положительной степени прибавляется суффикс *-issim-* и родовые окончания прилагательных *-us, -a, -um*.

Positivus		Superlativus		
Nom.	Gen.	m	f	n
clarus знаменитый	clar-i	clarissimus самый знаменитый, знаменитейший	clarissima самая знаменитая, знаменитейшая	clarissimum самое знаменитое, знаменитейшее
beatus	beati-i	beatissimus	beatissima	beatissimum
sapiens	sapient-is	sapientissimus	sapientissima	sapientissimum
miser		miserrimus	miserrima	miserrimum

2. В латинском языке, как и в современном русском языке, различают три рода имен существительных: мужской род – *genus masculinum (m)*, женский – *genus femininum (f)*, средний – *genus neutrum (n)*. Принадлежность имен к тому или иному грамматическому роду определяется или по значению имени, или по формальному признаку (флексии и словообразовательные суффиксы). Изначально родов было только два – мужской и женский. Отсюда и два основных склонения, как в русском, так и в латинском языках: первое – женское с основой на «-a» и второе – мужское с основой на «-o». Средний род был образован из второго мужского склонения. В русском языке средний род так же, как и в латыни, склоняется совершенно одинаково с мужским, только в именительном падеже звук «-o» исчезает.

3. Имена существительные в латинском языке так же, как и в русском, изменяются по падежам. Падежей в латинском языке тоже шесть, но пятый падеж – *Ablativus* – отвечает на вопросы русского творительного и предложного падежей одновременно, а шестой – *Vocativus* – повторяет так называемый звательный падеж, используемый ранее в старославянском языке. Например: боже (бог), господи (господь), старче (старик), domine (господин) и др. – слова, которые в современном русском языке выступают в роли обращения.

Nominativus – именительный (кто? что?)

Genetivus – родительный (кого? чего?)

Dativus – дательный (кому? чему?)

Accusativus – винительный (кого? что? куда?)

Ablativus – аблатив (кем? чем? о ком? о чём? где? когда?)

Vocativus – звательный (кто? что?)

4. Прилагательное в латинском предложении чаще всего относится к существительному или местоимению и согласуется с ними в падеже. Например, грудной позвонок:

а) позвонок – *vertebra*, *ae f*;

vertebra – женский род, единственное число, именительный падеж;

б) грудной – словарная форма: *thoracicus*, *a, um*;

в) thoracicus, a, um – прилагательное первой группы, которое в женском роде единственного числа именительного падежа имеет окончание -a (thoracica). В результате получаем: vertebra thoracica.

Если существительное и согласованное с ним прилагательное изменяются по одному и тому же склонению, то их окончания совпадают. Если же они относятся к разным склонениям, то каждое из слов принимает падежные окончания своего склонения. Например: белая глина – bolus, i f – глина (существительное 2-го склонения, женского рода); albus, a um – белый, -ая, -ое (прилагательное в женском роде: alba – 1-го склонения). В результате: bolus alba.

5. В отличие от русского, в латинском языке пять склонений имен существительных. Если склонение имен в русском языке определяется по окончанию именительного падежа единственного числа, то в латинском – по окончанию родительного падежа единственного числа (Gen. sing.):

Склонение	1-е	2-е	3-е	4-е	5-е
Gen. sing.	-ae	-i	-is	-us	-ei

Для сравнения приведем примеры двух основных склонений имен существительных в русском и латинском языках.

Женское (первое) склонение имен. Единственное число

	русский	латинский
Им. п.	вера	vera
Род. п.	веры	vera-e
Дат. п.	вере	vera-e
Вин. п.	веру	vera-m
Твор. п.	веро-й	vera-a
Предл. п.	вере	-

Женское (первое) склонение имен. Множественное число

	русский	латинский
Им. п.	веры	vera-e
Род. п.	вер	vera-rum
Дат. п.	вера-м	veri-s
Вин. п.	веры	vera-s
Твор. п.	вера-ми	veri-s
Предл. п.	вера-х	-

На практических занятиях по русскому языку латинские заимствования должны рассматриваться на разных уровнях языка: слова, словосочетания, словообразовательные аффиксы и выражения.

К примеру, целесообразно подготовить список идентичных в двух языках существительных: артерия – arteria; вена – venas; ампула – ampulla; пульс – pulsus;

спирт – spiritus.

Личные формы глагола являются наиболее древними и полностью идентичны. Сравним, русский глагол видеть с латинским vide-re.

	латинский	русский
1 лицо ед. ч.	vide-o	виж-у
2 лицо ед. ч.	vide-s	види-шь
3 лицо ед. ч.	vide-t	види-т
1 лицо мн. ч.	vide-mu-s	види-м
2 лицо мн. ч.	vide-te	види-те
3 лицо мн. ч.	vide-nt	вид-ят

Можно также отметить полную аналогию повелительного наклонения в русском и латинском языках. В обоих языках оно образуется при помощи основы в единственном числе. Например, repetere – repetere – repete, sedere – sede – sedate, vertere – verte – vertite.

Однако общеизвестно, что интерференционные ошибки связаны не только с наличием в двух языках сопоставимых явлений, но и с отсутствием в базовом языке тех или иных грамматических категорий или форм:

1. Студенты ошибочно отождествляют род равнозначных латинских и русских существительных и, соответственно, допускаются ошибки в согласовании с прилагательными (например, употребление прилагательного pulcher, chra, chrum в форме женского рода в словосочетании rivus pulchra вместо правильного rivus pulcher или мужского рода в словосочетании urbs pulcher вместо urbs pulchra).

2. Ошибочно образуют числовые формы латинских существительных pluralia tantum (arma, orum, п «оружие» и т. п.) и singularia tantum (pecunia, ae, f «деньги» и т. п.), русские эквиваленты которых имеют другую числовую парадигму (полную или неполную).

3. В русском языке, по сравнению с латинским, употребление страдательных конструкций ограничено. Интерференция со стороны русского языка связана и с тем, что русские глаголы несовершенного вида образуют формы пассива при помощи постфикса возвратно-местоименного происхождения – ся/-сь. В результате студенты затрудняются с переводом латинских спрягаемых форм пассива тех глаголов, русские эквиваленты которых, принимая постфикс -ся, получают значение возвратного залога или вообще не могут быть употреблены стилистически с данным постфиксом. Например, формы offendor, offenditur недопустимо переводить как «я обижаюсь», «он обижается»; правильный перевод – «меня обижают», «его обижают» и так далее. Чтобы справиться с интерференционными ошибками, студентам предлагается перевести ряд латинских предложений со сказуемым в пассивной

форме на русский язык различными способами, с учетом законов русской грамматики и стилистики.

Многие исследователи работают над системой упражнений, стимулирующих студентов к самостоятельному поиску параллелей между латинским и русским языками, чему, конечно, должна предшествовать теоретическая подготовка. При объяснении того или иного нового фонетического, грамматического, лексического материала следует обращать внимание студентов на функционально-грамматические и функционально-семантические совпадения или расхождения в языковых явлениях и фактах русского и латинского языков. Экскурсы в контрастивную лингвистику дают «возможности для более глубокого познания своеобразия языков, языкового мышления, ... специфики духовной и материальной культуры разных народов» [1].

Полезными нам видятся упражнения на построение словообразовательных цепочек латынь – русский – английский с использованием всех латинских словообразовательных элементов, которые являются в настоящее время продуктивными.

Конечно, бывает, что студенты то или иное латинское слово с «интернациональной» основой воспринимают в том значении, которое оно приняло на русской почве, заменяя его в переводе русифицированным эквивалентом. Так, например, глагол *appellare* они переводят как «апеллировать», вместо «называть»; существительное *navigator* – как «навигатор», вместо «мореплаватель» и т. д.

Очевидно, что междисциплинарный подход к изучению латинского и русского языков, проведение научных исследований в этой области и внедрение новых, прогрессивных методик в педагогическую практику – это процесс перманентный, требующий как от преподавателей-русистов, так и латинистов огромного усердия, трудолюбия, знания медицинской терминологии, ее этимологии, умения сопоставлять схожие языковые парадигмы и указывать на их различия. Все сказанное интенсифицирует процесс обучения медицине как науке и приобщает студентов к осознанному овладению языком специальности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байрамова Л. К. Введение в контрастивную лингвистику. Казань: Изд-во Казанского ун-та, 2004, с. 104
2. Кацман Н.Л. Методика преподавания латинского языка. М., 2003, с. 9–20
3. Мустафина Ф.Ш. Методика преподавания иностранных языков. Уфа 2004, с. 47, А.Н. Шукин. Методика обучения иностранным языкам. М., 2002, с. 97
4. Успенский М.Б. Совершенствование методов и приемов обучения русскому языку в национальной школе. М.: Педагогика, 1979, с. 12
5. Цывкунова Е.А. Формирование автономности студента лингвистического вуза на основе междисциплинарного взаимодействия учебных курсов (английского и латинского языков). Автореферат диссертации на соискание степени кандидата педагогических наук. М., 2002, с. 5

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ԲԺՇՎԱԿԱՆ ԲՈՒՅՈՒՄ ՌՈՒՍԵՐԵՆԻ ԵՎ ԼԱՏԻՆԵՐԵՆԻ ԻՆՏԵԳՐԱՑՎԱԾ ՌԻՍՈՒՅԱԿԱՆ ՀԱՐՑԵՐԸ

Նալբանդյան Ս.Ր., Բալաբանյան Վ.Մ., Ասատրյան Տ.Կ.
ԵՊԲՀ, օտար լեզուների ամբիոն

Բանալի բառեր՝ միջառարկայական ինտեգրում, լատիներեն, ուսանողներ, միջամտություն, մասնագիտական լեզու:

Հոդվածում արծարծված են ռուսերենի և լատիներենի միջառարկայական հարաբերությունների որոշ հարցեր բժշկական բուհի ուսանողների կողմից օտար լեզուների ուսումնառության

ընթացքում: Այս թեման շատ կարևոր է, քանի որ ժամանակակից աշխարհում բժշկական համալսարանի ուսանողներն ապագա մասնագիտական գործունեության համար պետք է կատարելապես տիրապետեն մի քանի օտար լեզուների և լատիներենին՝ որպես մասնագիտական լեզվի:

SUMMARY

INTEGRATED TEACHING OF RUSSIAN AND LATIN AT MEDICAL INSTITUTES OF HIGHER EDUCATION

Nalbandyan S.R., Balabanyan V.M., Asatryan T.K.

YSMU after Mkhitar Heratsi, Department of Foreign Languages

Keywords: *interdisciplinary integration, Latin, students, interference, specialty language.*

The article illustrates some aspects of interdisciplinary relations of teaching Latin and Russian as a foreign language to

medical students in the educational process. Mastering several foreign languages and Latin as their specialty language is fairly relevant for modern medical students in the educational process of their future profession.



ՄԻՋԱԶԳԱՅԻՆ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ԳԻՏԱԺՈՂՈՎ ԴԵՂԵՐԻ ՍՏԵՂԾՄԱՆ ԱՌԱՋԸՆԹԱՑԸ ՆԱԽԱԳԾՈՒՄԻՑ ՄԻՆՉԵՎ ՍՊԱՌՈՒՄ (DDDC 2019)

23-25 ՍԵՊՏԵՄԲԵՐԻ, ԵՐԵՎԱՆ

ՎԵՅԱԺՈՂՈՎԻ ՊԱՏՎԱԿՈՐ ՆԱԽԱԳԱՅ՝

ԵՊԲՅ ռեկտոր,
բ.գ.դ., պրոֆեսոր Մուրադյան Ա.Ա.

ՎԵՅԱԺՈՂՈՎԻ ՆԱԽԱԳԱՅ՝

ԵՊԲՅ Դեղերի տեխնոլոգիայի ամբիոնի
վարիչ, բ.գ.դ., պրոֆեսոր Թոփչյան Յ.Վ.

ԽՄԲԱԳՐԱԿԱՆ ԽՈՐՀՈՒՐԴ

ԳԼԽԱՎՈՐ ԽՄԲԱԳԻՐ՝

բ.գ.դ., պրոֆ. Թոփչյան Յ.Վ.

ՏԵՂԱԿԱԼՆԵՐ՝

դ.գ.դ. պրոֆ. Բալասանյան Մ.Գ.
դ.գ.թ. Ժամհարյան Ա.Գ.

ՔԱՐՏՈՒՂԱՐ՝

Գրիգորյան Ս.Յ.

ԱՆԴԱՄՆԵՐ՝

բ.գ.թ. Ենոքյան Բ.Զ.
բ.գ.թ. Դիերյան Լ.Գ.
դ.գ.թ. Սիմոնյան Մ.Յ.
դ.գ.թ. Աֆրիկյան Շ.Գ.
դ.գ.թ. Զարամյան Ս.Տ.
բ.գ.թ. Չիտչիյան Ա.Ա.
Թանանյան Ա.Գ.
Վերոյան Մ.Կ.
Աղամալյան Ի.Յ.



INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL CONFERENCE "DRUG DEVELOPMENT: FROM DESIGN TO CUSTOMER" (DDDC 2019)

23-25 OF SEPTEMBER, YEREVAN

CONGRESS HONORARY CHAIRMAN: YSMU rector, PhD, MD, prof. Muradyan Armen

ORGANIZING COMMITTEE CHAIRMAN: Head of department of Drug technology,
PhD, MD, Topchyan H.V.

EDITORIAL COUNCIL

CHIEF EDITOR: PhD, MD, Topchyan H.V.

DEPUTY CHIEF EDITOR: PhD Balasanyan M.G.
PhD Zhamharyan A.G.

SECRETARY: Grigoryan S.H.

MEMBERS: PhD Enokyan B.J.
PhD, MD Dheryan L.G.
PhD Simonyan M.H.
PhD Afrikyan Sh.G.
PhD Karamyan S.T.
PhD,MD Chitchiyan A.A.
Tananyan A.G.
Verdyan M.K.
Aghamalyan I.H.

UDC: 612.824+616-092.9

CHANGES OF SEVERAL IMMUNOLOGICAL MARKERS IN WHITE RATS BRAIN AND POSSIBLE TARGET FOR TREATMENT OF DEMENTIA

Hovhannisyan A.A.¹, Guevorkian A.G.¹, Shirvanyan A.A.², Mkrtchyan L.V.³

¹Yerevan State Medical University Department of Biochemistry, Armenia

²Yerevan State University, Department of Biochemistry, Microbiology and Biotechnology

³Institute of Biochemistry NAS RA Laboratory of Radioisotope Research

Keywords: *hypokinesia, dementia, immune invasion.*

Wide spectrum risk factors are involved in development and progression of neurodegenerative disorders. Thus wide spectrum risk factors are influencing on unique biochemical processes which stimulates decompensation and progression of dementia. Decrease of physical activity and high fat diet in daily food triggers endothelial dysfunction and development of disease. Therefore hypokinetic stress induces disruption of blood brain barrier and invasion of immune cells to various brain regions. From that point of view modulation of interaction of brain-bone marrow axis plays critical role in migration and differentiation of bone marrow stem cells to brain via microRNA system is new way of prevention of dementia. According to our research

FOXP3+ T regulatory cell markers decreased in brain by 22%, 38.12% and 51% on 40th, 60th and 90th days while CD4+/CD25+ T helper cell activity decreased by 25% on 90th day ($p < 0.001$). Therefore S100A₄ activity increased by 17%, 33.4% and 41% during experiment, while activity of VISTA protein decreased by 12%, 28.1% and 36% on 40th, 60th and 90th days ($p < 0.02$). According to results of research, decrease of physical activity and influence of wide spectrum risk factors on functional activity of brain increases risk of stroke with further progression to vascular dementia. Thus results are marking that modulation of differentiation of immune cells on molecular biological level opens new pathway of prevention of dementia.

UDC: 616.8:616-002

INTERACTION OF ENDOGENOUS MORPHINS AND GROWTH FACTORS IN WHITE RATS BRAIN DURING AMNESIA

Hovhannisyan A.A.¹, Guevorkian A.G.¹, Shirvanyan A.A.², Mkrtchyan L.V.³

¹Yerevan State Medical University Department of Biochemistry, Armenia

²Yerevan State University, Department of Biochemistry, Microbiology and Biotechnology

³Institute of Biochemistry NAS RA Laboratory of Radioisotope Research

Keywords: *amnesia, dementia, endomorphins, inflammation.*

Endogenous morphins are important regulators of functional activity of brain. Each subtypes of endomorphins are responsible for regulation of specific biochemical and molecular biological processes in whole. Therefore, endomorphins are cooperating with cytokines, growth factors and phospholipids, which guarantees homeostasis in brain.

Experiments were carried out on 32 white male rats. Animals were kept in general vivarium state with free access of food and water. All procedures were carried out under injection of 40 mg/kg Nembutal for anesthesia. Injection of cycloheximide was performed according to current protocols; (100µg/25µl dosage to lateral ventricles (AP=-0.8; L=1.3-1.5; H=3.8)). After decapitation brain tissue was extracted and homogenized in 50 mM Tris HCl containing buffer (1800g 60 min 4C Potter-S homogenizer)

with further centrifugation by 6000g (60min, 4°C). Determination of dynorphin A and B, IGF-1 and leumorphin B proteins was performed by ELISA method. Statistics was performed by SPSS 21.0 program.

Results are marking that IGF-1 decreased by 33%, 59.1% and 68% on 40th, 60th and 90th days ($p < 0.02$). Therefore leumorphin B increased by 25% on 90th day ($p < 0.05$). Therefore dynorphin A decreased by 18% on 90th day, while dynorphin B decreased by 24%, 44.3% and 60% during experiment ($p < 0.001$).

Disruption of balance of endogenous morphins stimulates progression of amnesia, which leads to decompensation. From the other hand cytokines are important regulators of synthesis and functional activity of current peptides. Therefore, modulation of synthesis and interaction of current factors opens pathway of action and treatment of disease.

UDC: 615.1:614.1:312

OPINION OF PATIENTS ON ROLE OF PHARMACISTS IN HEALTH PROMOTION

Amirkhanyan A.¹, Kazaryan I.¹, Sevikyan A.¹, Vardanyan L.¹, Melikyan M.²

¹Yerevan State Medical University, Armenia

²Drug Utilization Research Group, Public Organization, Armenia

Keywords: *Health promotion, patients, pharmacists.*

Role of pharmacists in prevention as well as access to care

has been expanded in many countries. The objective of this work was to study opinion of patients about role of community

pharmacists in the field of Health promotion in Armenia.

Visitors (N=2066) of community pharmacies in Yerevan were interviewed according to previously designed Questionnaire. Chi-square test was used to analyse the data.

Part of respondents suppose that pharmacists already provide advices on diet and physical activity for preventing obesity (32.1%), advices on healthy lifestyle for preventing cardiovascular diseases and cancer (30.9%), in promoting healthy lifestyle for preventing chronic diseases (27.5%). The number of patients who think that pharmacists are involved in providing advices on smoking cessation (38.1%) is significantly higher than the number of those who believe that pharmacists participate in campaigns on smoking cessation (27.1%) ($p<0.001$). Part of re-

spondents wish that community pharmacists would be involved in providing advices on smoking cessation (55.9%), advices for preventing obesity (57.7%), cardiovascular diseases and cancer (57.2%), promoting healthy lifestyle for preventing chronic diseases (51.5%).

Most of patients are interested that community pharmacists would be involved in implementing activity in the area of Health promotion. The number of patients who wish pharmacist would be involved in Health promotion is higher than the number of those who suppose that pharmacists already have such functions. It is important to improve education of pharmacists in the area of Health promotion.

UDC: 615.1:614.1:312

INFORMATION PROVIDED ON OTC MEDICINES AT COMMUNITY PHARMACIES IN ARMENIA

Sevikyan A., Kazaryan I.

Yerevan State Medical University, Armenia

Keywords: OTC medicines, medicines information.

Pharmacists and pharmacy technicians working at community pharmacies play an important role in ensuring safe and effective use of medicines by patients. The aim of this study was to identify specific topics of medicines information (MI) provided by professionals to patients when dispensing over-the-counter (OTC) medicines at community pharmacies in Armenia.

348 professionals (pharmacists and pharmacy technicians) working at randomly selected community pharmacies in all the regions of Armenia including Yerevan were interviewed. Previously developed questionnaire was used for interviewing respondents. Statistical analysis was carried out using SPSS statistical software, version 22.0.

More than three quarters of respondents reported that when

dispensing OTC medicines they provide patients information on dosage (98.0%), method of administration (96.6%), therapeutic indications of pharmaceuticals (95.1%), storage conditions (83.0%), contraindications (82.5%) and adverse reactions (77.9%). 60.3% of professionals mention data on interaction with other medicines or foodstuffs. When dispensing OTC medicines pharmacists more often than pharmacy assistants gave information on medicine storage conditions at home ($p<0.001$).

Most of professionals when dispensing OTC medicines provide necessary information on medicines to patients. For providing appropriate MI to patients, the pharmacy staff needs access to sources of independent, objective, comprehensive and up-to-date information.

UDC: 615.21:616.831

CORRECTION OF HEMODYNAMIC AND BEHAVIORAL CHANGES AFTER HYPOKINESIA AND ISCHEMIC BRAIN DAMAGE BY CITICOLINE

Grigoryan T.S., Balasanyan M.G.

Yerevan State Medical University, Armenia

Keywords: Citicoline, hypokinesia, chronic cerebral ischemia.

Citicoline – compound with proven safety and effectiveness in local cerebral ischemia, was investigated as a candidate for correction of cerebral tissue chronic ischemia under the condition of movement restriction - as one of the important risk factors of cerebrovascular disorders.

White, inbred male rats have been used ($n=132$). As a model of hypokinesia (HK), all experimental animals were kept individually in narrow cages for 15 and 30 days. Animal's behaviour was evaluated in "Elevated plus maze" test. Motor coordination of animals was investigated by "Rota-Rod Treadmill" test. Local cerebral blood flow was measured by laser-dopler flowmetry. High performance liquid chromatography (HPLC) has been used

for measurement of GABA content in rat brain. Citicoline was injected intraperitoneally at a dose of 12.5 mg/kg.

The presented study demonstrates the ability of citicoline to improve cerebral blood flow, both in normal conditions (by 18.9%) and in acute (by 41.1%) and chronic ischemia (by 36.2%).

Citicoline eliminates the anxiety development and prevents the development of motor coordination disorders caused by HK.

The important evidence of neuroprotective ability of citicoline was obtained by HPLC analysis data demonstrating that decreased GABA content in the hippocampus and the cerebral cortex under the movement restriction condition, observed in hypokinesia lasting for 15 days, is eliminated about 37.19% and 19.67%, respectively.

Thus, presented investigation can be the basis for indication of citicoline not only in case of acute cerebral blood flow disorders, but also in chronic ischémisation of brain tissue as the in-

vestigated ester prevents exacerbation of cerebral blood perfusion and metabolic changes and prevents behavioral disorders induced by chronic ischemia in animals.

UDC: 615.014

FACING THE SUPERBUG CHALLENGE WITH INNOVATIVE APPROACHES

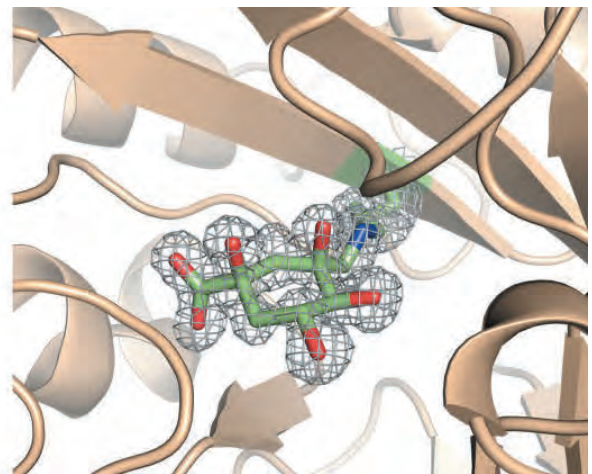
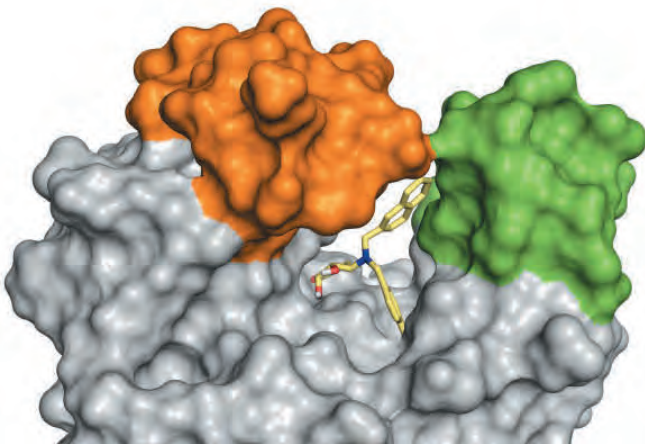
González-Bello C.

Centro Singular de Investigación en Química Biolóxica e Materiais Moleculares (CIQUS), Departamento de Química Orgánica, Universidade de Santiago de Compostela, Spain

Keywords: antibiotics, anti-virulence agents, nosocomial infections, computational studies.

The ability of antibiotics to cure bacterial infections is at serious risk due to the emergence and worldwide spread of superbugs (multi-drug resistant bacteria). A lack of innovation and investment for almost 50 years has led to significant efforts currently being devoted to find alternative and innovative therapies to face this challenge. Of particular concern is the increasing incidence in healthcare-associated systems, since in these cases the weak immune systems of patients facilitate the pathogenicity of bacteria. Resistance to antibiotics is reaching such dangerous levels that the World Health Organization (WHO) estimates that by 2050 around 10 million people could die every year as a result of this problem, and deaths from antibiotic resistance will exceed those caused by cancer. Therefore, there is a great interest in the search not only for more effective anti-infective drugs but also to develop novel chemical entities with new mechanisms of action.

Our research group is exploring the potential of unexploited essential targets for bacterial viability, which are involved in the aromatic amino acids biosynthesis, as well as in the development of novel scaffolds that target them. Our efforts are also focused in disabling bacterial pathogenicity (capacity to cause infection), which is an attractive choice that is increasingly being explored. In particular, we have developed irreversible compounds capable of modulating their reactivity when complementarity with the specific target takes place. These are rationally designed inhibitors bearing “latent electrophiles”, which are functional groups that become activated toward covalent bond formation upon binding to a specific protein or enzyme but they are silent to non-specific targets. The mechanism of action of the target compounds have been studied by a combined multidisciplinary approach combining Molecular Dynamics and QM/MM simulation studies, protein X-ray crystallography and biochemical studies. In this talk, examples of both approaches will be presented.



UDC: 615.03

STUDY OF IODINE-DEXTRIN PHARMACOKINETIC CLUSTERS AND ITS POTENTIAL USE FOR IODINE DEFICIENCY DIAGNOSIS

Ginosyan A.V.

M.G. Manvelyan Institute of General and Inorganic Chemistry NAS RA

Keywords: Iodine, iodide anion, pharmacokinetics, elimination of urine.

According to World Health Organization (WHO), about 2 billion people, including 285 million school-age children, have io-

dine deficiency, which is the cause of various diseases. A more accurate and reliable method for determining iodine deficiency in the body is the iodine loading method, which provides reliable results, not only for assessing the state of iodine deficiency in

the body, but also for evaluating the functioning of thyroid hormones. In this regard, the study of the kinetics of elimination of the iodide anion in the urine after the use of iodine-dextrin capsules is of undoubted interest, which differs from the available drugs with higher bioavailability and low half-life.

The possibility of using iodine-dextrin clusters to diagnose conditions of iodine deficiency was investigated. The optimal iodine content and the choice of excipients in the planned diagnostic preparation were revealed using computer quantum

- chemical modeling. The use of a drug containing iodine, in a larger amount than iodoral tablets, can reduce the variation in the results, and in the study of iodine deficiency, limit the use of the drug for four days instead of four months.

The obtained results of pharmaceutical and pharmacokinetic studies allow us to recommend the use of the developed preparation of iodine-dextrin 50 mg capsules for testing as a diagnostic tool for determining iodine deficiency.

UDC: 615.012

INCREMENTAL INNOVATION IN NEW DRUG DEVELOPMENT AND THE VALUE FOR THE PATIENTS' HEALTH

Topchyan A.H.

DSM Nutritional Products Ltd, Switzerland

Keywords: *Incremental innovation, Value added medicines.*

"Incremental innovation" in pharmaceuticals, in contrast to radical innovation, involves improvements over existing drugs, i.e., the discovery of new therapeutic use, new formulation, pediatric use, or improved efficacy and safety. The current pool of existing molecules potentially re-positioned, re-formulated or combined with new technological platforms and services might offer therapeutic alternatives and opportunities for patients and healthcare systems. Raise of elderly population and respectively the growth of the number of patients with chronic disease create the demand in holistic approach in therapies and respective solutions in new drug launches. One of the emerging directions for the new product development in pharmaceutical industry is Value added medicines, defined as "medicines based on known molecules that address healthcare needs and deliver relevant improvements for patients, healthcare professionals

and/or payers". Value added medicines represent an opportunity for society to address a number of drug related healthcare inefficiencies related to irrational use of medicines, non-availability of appropriate treatment options, shortage of mature products, geographical inequity in drug access and also present an opportunity to deliver better health to patients, to enhance healthcare system efficiency and contribute to the sustainability of healthcare systems. Cancer, diabetes, CNS diseases are few examples on how incremental innovation succeeds in delivering a better health for the patients. Even if this concept has been known for many years, full potential value for these products is not always recognized and rewarded. There is currently a gap between increasing regulatory authority interest in capturing value added medicines benefits and the resistance of HTA bodies/ payers, who tend to ignore this important segment of the pharmaceutical field.

UDC: 615.21:616.831

HYPOKINESIA INDUCED ANXIETY AND ITS PHARMACOLOGICAL MANAGEMENT WITH PICAMILON

Dheryan L., Balyan L., Poghosyan V.

YSMU after M. Heratsi, Department of pharmacology, Yerevan

Keywords: *hypokinesia, anxiety, picamilon, cross-maze test.*

Degree of anxiety induced by hypokinesia (HK) is different in animals with high (HLA) and low locomotor activity (LLA). Picamilon in the brain becomes hydrolyzed into GABA and niacin. GABA activates GABA receptors producing an anxiolytic response, niacin provides vasodilation.

The aim was an evaluation of different psychoneurological changes in HLA and LLA rats in conditions of HK and its correction with Picamilon.

Experiments were performed on adult outbred albino rats with 180-200g weight. HK was achieved by placing animals in the individual narrow Plexiglas cages during 15, 30 days according to the I. V. Federov method (1982). Assessment of behavior was performed with cross maze test (CMT) on the 15th and 30th days of HK and after preliminary division of rats into animals

with HLA and LLA by "Open field" test.

15 day HK causes anxiety in both HLA and LLA rats, expressed by less time spent on and percentage of entries into the open arms (OA) of CMT. During 30 day HK HLA rats tended to restore their initial parameters, whereas LLA rats displayed more anxiety ($P < 0.01$).

Under the condition of 15 day HK Picamilon displayed anxiolytic effect in both LLA and HLA rats significantly increasing open time and percent of entries into the OA ($P < 0.01$). In case of 30 day HK Picamilon exhibited a significant elevation of the given parameters of CMT, which was more pronounced in rats with LLA ($P < 0.01$).

Picamilon prevents anxiety development, especially among rates with LLA in conditions of HK.

UDC: 615:573

DELIVERY OF DRUGS TO THE BRAIN - METHODS AND POSSIBLE INFLUENCE BY NANO FORMULATIONS

Hammarlund-Udenaes M., Loryan I., Hu Y.

Department of Pharmaceutical Biosciences, Uppsala University, Sweden

Keywords: *pharmacokinetics, blood-brain barrier, drug delivery, nano formulations.*

Delivery of drugs to the brain is essential for central effects. However, the blood-brain barrier (BBB) limits the delivery of several drugs due to the presence of active efflux transporters, like P-glycoprotein.

We have developed new methods to measure pharmacologically relevant delivery to the brain that can be used in early drug development to select the best compounds. The parameter $K_{p,uu,brain}$, the partitioning of unbound drug between brain and plasma at steady state, is used to quantify the transport. Values above unity shows active uptake, around unity passive transport and below unity active efflux. The method will be described and examples will be given on different drugs. The uptake can differ

significantly also within one group of drugs. For example morphine shows active efflux with $K_{p,uu,brain}$ of 0.3, while oxycodone shows active uptake with a $K_{p,uu,brain}$ of 3.0.

Nano formulations have been put forward as promising tools to improve drug delivery to the brain, however with little in vivo proof. By using the $K_{p,uu,brain}$ concept, the quantitative influence of liposomal delivery on uptake of drugs across the BBB was studied with microdialysis. Improvements were found for methotrexate, however with important influence by the production method, the lipid choice and the tagging by glutathione. In this context, microdialysis can give unique, detailed and quantitative *in vivo* information on liposomal brain delivery due to its ability to separate multiple processes like drug uptake at the BBB and drug release in plasma.

UDC: 615.33:614.1:312

USE OF THE WHO ACCESS, WATCH, AND RESERVE CLASSIFICATION TO DEFINE PATTERNS OF ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN ARMENIA

Ghazaryan L.¹, Gyurjyan K.², Topchyan H.³, Sahakyan A.^{1*}

¹ Scientific Center of Drug and Medical Technology Expertise after academician E. Gabrielyan under Ministry of Health, Yerevan, RA

² Ministry of Health, Yerevan, Armenia

³ Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi

Keywords: *antibiotics, AWaRe classification, consumption.*

Background

In April 2017, the Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines recommended changes to the World Health Organization (WHO) Model Lists proposing a categorization of antibiotics into Access, Watch and Reserve groups. The Access group contains generally narrow-spectrum antibiotics recommended as first and second choice for most common clinical infection syndromes. The Watch group contains a broader spectrum antibiotic classes corresponding to the highest priority agents on the list of critically important antimicrobials for human medicine. The Reserve group consists of last-resort antibiotics for targeted use in multidrug-resistant infections. These groups are collectively known as the AWaRe classification. The aim of this study was to define patterns of antibiotic consumption using the WHO AwaRe classification for policy actions.

Methods

The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and DDD methodology were used to calculate total consumption (DDD/1000 inhabitants/day [DID]).

Results

Total consumption (ATC J01) in 2018 was 12.1 DID, which is more than in 2017 (11.9 DID). Relative consumption of Access group as a proportion of total consumption is 69%. Watch group is 26%, with high level of consumption of third generation cephalosporins (75% among parenteral formulations). Consumption of Reserve group is low (0.24%), which is connected with unavailability in the market.

Conclusions

The relatively higher levels of consumption of specific Watch group antibiotics required some targeted interventions. To support antimicrobial stewardship efforts it has been developed a guideline on selection antibiotics which was adopted by Ministry of Health (Order N 1529-L of 10 September, 2019).

UDC: 616.893-053.8-085

BRAIN REGIONAL DRUG DISTRIBUTION: RELEVANCE FOR TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

Loryan I., Hammarlund-Udenaes M.

Department of Pharmaceutical Biosciences, Uppsala University, Sweden

Keywords: *neuropharmacokinetics, blood-brain barrier, unbound drug, Alzheimer's disease.*

Studies of brain pharmacokinetics in Alzheimer's disease (AD) patients are limited. Yet, knowledge about drug transport across the blood-brain barrier (BBB) and intra-brain distribution is essential for the accurate prediction of pharmacological outcome. The aim was to investigate regional differences in BBB transport of donepezil and memantine in rats and to determine their nonspecific binding in brain regions of healthy subjects and AD patients. BBB transport was investigated in rats by integrated measures, determining the unbound brain-to-plasma concentration ratio, $K_{p,uu,brain}$. Intra-brain distribution was determined in whole brain and in regions of interest using the brain slice method or equilibrium dialysis. Nonspecific binding in post-mortem regional brain samples of controls (n=6) and AD patients (n=6) was determined using equilibrium dialysis. The $K_{p,uu,brain}$

values in rats were 0.46 ± 0.08 for donepezil and 2.60 ± 0.39 for memantine, indicating dominating BBB efflux and influx, respectively. A comparison of regions revealed a significantly lower $K_{p,uu,brain}$ in cerebellum versus cortical structures for both compounds. Significant differences in regional binding of donepezil were observed between controls and AD patients. Four out of six AD patients showed significantly lower, up to 3.9-fold, binding of donepezil in frontal and parietal cortices compared to cerebellum. Our study indicates a more efficient efflux in cerebellum compared to cortical areas, most pronounced for donepezil in rats. To see if this holds true in humans, further translational neuropharmacokinetic studies are needed. Regional brain tissue binding differences were observed within a subset of AD patients, which could affect drug concentrations at the target site.

UDC: 615.21:616.831

GABA-ERGIC CONTRIBUTION IN TO THE PHARMACOLOGICAL PROTECTION OF ISCHEMISED BRAIN

Topchyan H.V., Balasanyan M.G., Hakobyan V.P.

Yerevan State Medical University, Armenia

Keywords: *GABA-ergic contibution, Citicoline, Afobazole.*

Ischemia-induced changes in GABA synthesis, release, reuptake, $GABA_A$ receptor expression and activity formed the basis for the approach that dysfunction of GABA neurotransmission contributes to neuronal death, which could be prevented by GABA-ergic drugs as well. Presented investigation demonstrates the neuroprotective properties of pharmacological agents with impact on GABA-ergic neurotransmission: citicoline, afobazole, combination of pyrrolidon with piroglutamic acid and aqueous extract of Morus n. leaves (MLE).

It was demonstrated, that Citicoline under the condition of brain tissue chronic ischemisation caused by movement restriction in rats, along with the ability to prevent exacerbation of cerebral blood perfusion, morphological and metabolic changes and behavioral disorders, memory loss and learning impairment eliminates decreased GABA content in the hippocampus and the cerebral cortex.

Results of Afobazole (GABA receptors allosteric modulator) investigation for correction of neurobehavioral changes induced by local ischemia after MCAO and chronic ischemia after movement restriction in rats suggests that it could be an effective agent for elimination of psyconeurological consequences of stroke and chronic ischemisation of brain.

Combination therapy of local ischemia in rats with combination of pyrrolidone-2 (converted in brain to GABA) and pyroglutamic acid (cyclic derivative of glutamate) demonstrated the efficacy of replied approach for elimination of cerebrovascular, morphological, biochemical and neurobehavioral complications after experimental stroke in rats.

The findings of experimental investigated neuroprotective properties of aqueous extract of Morus leaves (MLE) containing large amount of GABA are anticipated to allow improved recover of patients after stroke using MLE.

UDC: 615.276-085

ARYLAMINOPROPIONIC ACID DERIVATIVES AS PERSPECTIVE SOURCES OF NON STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

Grigoryan S.¹, Zhamharyan A.², Ayvazyan A.¹

¹ Yerevan State Medical University, Department of Pharmacology, Armenia

² Yerevan State Medical University, Department of Pharmacy, Armenia

Keywords: *non protein amino acids, anti-inflammatory and anti-nociceptive activity.*

Arylpropionic acid derivative non protein amino acids are in great interest as a new sources of NSAIDs, because of their broad spectrum of pharmacological activities and structural similarities with arylpropionic acid derivative of NSAIDs. It was investigated and in experimental conditions estimated anti-inflammatory, antinociceptive activities of new, synthetic, arylpropionic acid derivative non protein amino acids - NPAA-34, NPAA-35, NPAA-36, NPAA-38, with assessment of possible action mechanisms and typical for NSAIDs expected side effects.

The results of the experiments show, that all testified compounds possess anti-inflammatory and antinociceptive activities. Moreover, the severity of effects varies depending on the structure of the investigated compounds and their optical activity. The highest anti-inflammatory activity possesses S-en-

antiomer of NPAA-35 – NPAA-34, preventing of xylene induced inflammatory response by 43.14%. Results of “tail-flick” model shows that NPAA-34 and NPAA-36 possess the most pronounced analgesic effect. NPAA-34 at the 90th minute of the test increases tail cut off time latency by 54.88%, and NPAA-36 by 36.78% at the 60th minute, compare with baseline value.

As evident results of FLOW cytometry the most active amino acids NPAA-34 and NPAA-36 are not cytotoxic even in 500 μ M concentration. Evaluation of GIT side effects in experimental model of acute ulcerogenicity in rats demonstrated, that mentioned agents didn't cause any injury of rats stomach mucosa in 100 mg/kg dose.

Thus, the provided research evident, that investigated non protein amino acids could be the promising potential source for development of new, effective and safer NSAIDs.

UDC: 577.17:573

METHODS OF 'CLICK' CHEMISTRY FOR SYNTHESIS OF TRIAZOLE CONTAINING ORGANIC MOLECULES AND 'IN SILICO' SAFETY STUDIES FOR ESTROGEN DISRUPTORS

Chachibaia T.¹, Hoskeri J.H.², Pastor M.M.³

¹ Iv. Javakhsishvili Tbilisi State University, Georgia

² Karnataka State Women's University, India

³ University of Santiago de Compostela, Spain

Keywords: *nanotechnology, click chemistry, triazoles, in silico, estrogen disruptores.*

For the synthesis of triazole containing organic molecule is used so called “click” chemistry approach of azide-alkyne Huisgen cycloaddition reaction to give a 1,2,3-triazole organic molecule, hence ring forming reaction, which is considered nanotechnology drug design method based on assembling of modular building blocks. Concept was introduced by Barry Sharpless and co-workers in 2001 and since then is widely used in many area of chemical synthesis from materials production to drug design. Among known alkali metal azides is widely used sodium azide due its attractive chemical and physical properties. Concerns about preexisting azidophobia overcame thanks to development of methods for safe and secure use of azides in chemical reactions. State-of-the-science chemical analytical method such as proton and nitrogen NMR spectroscopy was used to follow up complete reaction of catalyst free microwave assisted synthesis.

The applications of triazoles are increasingly found in all aspects of drug discovery. Derivatives of 1,2,3-triazole have been found to have fungicidal activity. They have xenobiotic metabolizing enzyme Cytochrome P450 aromatase inhibitory effect, thus widely used as anti-estrogen in cancer treatment and for relevant applications.

“In silico” computer designed safety studies are performed to determine estrogen disruptive toxicity effects of newly synthesized triazole containing compounds. The availability of X-ray structure of human aromatase enables us to set up docking protocol for Cytochrome P450 aromatase or Cyp19A1 (PDB code 3S79) by using AutoDock software. The binding affinity was evaluated by the binding energies, docking energy, inhibition constant, intermolecular energy, and RMS values calculated by software YASARA. Those compounds with minimal binding energy are safer in terms of toxicity.

UDC: 615.276-085

PHARMACOLOGICAL PAIN MANAGEMENT BY GABA AND PYROGLUTAMIC ACID DERIVATIVESAdamyanyan N.H.¹, Egoyan K.V.², Karamyan S.T.¹, Amroyan E.A.¹, Sekoyan E.S.¹¹ Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Armenia² "Armbiotechnology" Scientific and Production Center, Armenia**Keywords:** *pyroglutamyl GABA, pyroglutamyl GABA ethyl ether, pyroglutamyl diGABA, antinociceptive activity.*

Along with opioids, NSAIDs, co-analgetics and other painkiller drugs GABA derivatives became very attractive for pain management based on GABA/glutamate balance role in nociceptive and antinociceptive processes which was proved by pregabalin clinical efficiency. Taking into account above data there were studied antinociceptive effects of pyroglutamyl GABA, pyroglutamyl GABA ethyl ether, pyroglutamyl diGABA.

Monitoring of pain threshold by Tail-flick test evidenced that i.p. injection of pyroglutamyl GABA in dose 20 mg/kg increased the pain threshold by 20% on 60th and by 30% on 90th minute of registration compared to control group data. The maximal level of antinociception was noted on 60th minute which was 34% higher than the initial data.

After pyroglutamyl GABA ethyl ether injection at the same

dose the tail-flick latency on 30th minute was about 50% higher than the initial data which restored at the same level until the 90th minute of process monitoring. Control group nociception threshold was less than antinociceptive activity of pyroglutamyl GABA ethyl ether by 23% on 30th and 31% on 90th minute.

The maximal tail-flick latency after pyroglutamyl diGABA injection was noted on 60th minute and was 37% higher than the initial data. Compared to control group elevation of antinociceptive action was registered on 60th, 90th and even 120th minute of experiment. Presented data evidenced that pyroglutamyl diGABA's analgetic action duration was longer compared to the action of investigated GABA derivatives.

The obtained data can be the basis for the development of new agents with analgesic activity among GABA and glutamic acid derivatives.

UDC: 615.281:614.1:312

ANALYSIS OF ANTIMICROBIAL MEDICINES DISPENSED FROM COMMUNITY PHARMACIESAmirkhanyan A.¹, Kazaryan I.¹, Sevikyan A.¹, Vardanyan L.¹, Melikyan M.²¹ Yerevan State Medical University, Armenia² Drug Utilization Research Group, Public Organization, Armenia**Keywords:** *antimicrobial medicines, community pharmacies.*

Antimicrobial resistance (AMR) is a complex challenge driven by various factors including inappropriate use of antimicrobial medicines. The objective of this work was to study the situation on dispensing antimicrobials from pharmacy outlets in Armenia.

The study was implemented in 30 community pharmacies from different regions of Yerevan, the capital of Armenia. Medicines dispensed to 900 patients/caregivers (30 visitors in each pharmacy outlet) were analyzed. Some indicators were calculated: the percentage of antimicrobials prescribed by physicians, the percentage of visitors, who got antimicrobials without providing a prescription and so on.

Antimicrobials (n=171) consisted 11.3% of all the dispensed medicines (N=1513). Only 25 (14.6%) antimicrobials were dispensed to visitors who had prescriptions. Only 19 (12.6%) of

151 medicines provided without prescription were OTC-medicines, other 132 (87.4%) were prescription only medicines. According to information received from visitors, 58.5% of all dispensed antimicrobials were selected by physicians, 10.5% of antimicrobials were advised by pharmacists and almost one third was selected by patients, family members, etc. More than 90% of the total number of visitors, whom antimicrobials were dispensed, got them without providing a prescription. 13 patients received 2 and more antimicrobials.

The great majority of prescription only antimicrobials are dispensed from community pharmacies without prescription and many of medicines are not prescribed by physicians. That means many antimicrobials are used in Armenia inappropriately. There is need in strategy that could prevent dispensing antimicrobials without prescription.

UDC: 615.1:614.1:312

IMPORTANCE OF MEDICINE INFORMATION FOR PATIENTS

Sevikyan A., Kazaryan I., Amirkhanyan A.
Yerevan State Medical University, Armenia

Keywords: *medicines information, patients.*

Medicines information (MI) helps patients achieve safe and effective usage of medicines. The results of studies show that patients want to receive information about medicines. The objective of this study was to evaluate the importance of medicines information for patients in Armenia.

A survey was conducted in 10 regions of Armenia and Yerevan. Visitors of pharmacy outlets were interviewed (n=1059), using a previously developed questionnaire. The results were analysed with SPSS statistical software, version 22.0.

The majority (68.9%) of respondents reported that they use medicines if the necessary information is available. 45.9% do it always and 23.0% - often. When participants were asked to assess importance of having information on specific topics of MI, the great majority of them acknowledged the importance of know-

ing the therapeutic indications of pharmaceuticals to be used (91.8%), their dosage and method of administration (91.1%), contraindications (82.4%), adverse reactions (81.9%) and interaction with other medicines (76.5%). 58.9% of consumers valued having information on medicine's price. 63.9% participants reported that they need information to achieve better treatment outcomes, 53.4% wanted to be assured whether they do not have contraindications for use the medication, 53.1% believed that knowledge of possible side effects could prevent adverse reactions.

Patients need medicines information, and the majority of them use it for achieving better treatment outcomes. They are interested in having knowledge on many specific topics of MI. Community pharmacists can serve as an important source for providing wide range of MI needed by patient.

UDC: 615.03:004

SYSTEM OF SUPPORT OF ADOPTION OF MEDICAL DECISIONS TO DESTINATION MEDICINAL THERAPY AND CONTROL OF DISTRIBUTION OF MEDICINES. ELECTRONIC CLINICAL PHARMACOLOGIST

Blejants G.A.¹, Margaryan E.G.²

AO "Socmedica", Skolkovo, Moscow, Russian Federation, FSBI Bakulevsky scientific center, Moscow, Russian Federation.
I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation.

Keywords: *Electronic clinical pharmacist, medicinal therapy.*

Daily in the scientific world appears a huge number of new information about medicines, which is impossible to track and remember in time for a practicing doctor. In a clinical practice is coming a big data streaming about the patient, which, unfortunately, aren't processed in real-time mode. This conditions provoke medical mistakes at a stage of appointment and controlling of pharmacotherapy; complications and the undesirable reactions to intake of medicines resulting from the wrong appointment enormous expenses on elimination of medical errors, treatment of complications, increase in duration of hospitalization and additional costs of elimination of consequences.

The purpose of the work is to develop and introduce into clinical practice the intellectual system of support of decision-making of the doctor on prescription of medicinal therapy - electronic clinical pharmacist (ECP)

Material and methods. The United Medical Knowledge Base (UMKB) was used as a semantic core at the heart of the ECF system, in which knowledge from all areas of practical medicine and fundamental science is accumulated, from the clinical experience of doctors to the general pharmacology.

Within the framework of UMKB, a separate area is developed, where knowledge in the field of pharmacology in the form of a semantic network is presented. These are more than a million concepts used in the industry and millions of connections between them. As well as intersystem relations with other

sections of UMKB, in particular, with pathological features and factors that determine the personal features of the organism, etc. Such volume of formalized knowledge in this field was accumulated with the help of crowdsourcing technology (an expert group of clinical pharmacologists, pharmacologists and doctors of different specialties) in combination with the technology of machine analysis of medical texts.

The system is integrated in more than 9,000 automated workplaces of doctors distributed across various medical institutions of the Russian Federation.

Results. The use of EPF allowed to increase the effectiveness of detecting errors in the prescription of drugs in the following pathologies: CHD, pyelonephritis and psoriatic arthritis to 90%. In the treatment of psoriatic arthritis - by 90%, in the treatment of pyelonephritis - by 87.09%, and in the handling of complaints against CHD - by 90% compared with the control group.

The integration of the ECF system made it possible to strengthen the safety of pharmacotherapy prescribed by the doctor, reduce the risk of error admission by 65%.

Thus, the implementation of this module at the regional level allows to reduce medical errors at the stage of drug prescription, to display statistics on the effectiveness of pharmacotherapy and to track the purchase of medicines, in each hospital in an automated mode and to improve the quality of medical care in general.

UDC: 615.276-085

THE EXPERIMENTAL PROVEMENT OF β -GLYCYRRHETINIC ACID EFFICACY IN STOMATOLOGICAL PRACTICE

Chitchiyan A.

Yerevan State Medical University, Armenia

Keywords: *β -glycyrrhetic acid, anti-inflammatory activity, antinociceptive activity.*

β -glycyrrhetic acid (β -GA) possesses a wide range of pharmacological effects and its high safety has been the basis for β -GA usage in different combined preparations in clinical practice. However, the investigation of β -GA action mechanisms and its usage demand the evidence based scientific conformation with more details.

Experiments were carried out in 32 white rats weighing 180-250 g and 62 volunteers. The investigation of tissue protective properties of β -GA was performed on the dentine hypersensitivity experimental model with evaluation of dental pulp structural changes. The clinical experiments for evaluation of efficacy of "Anginovag" aerosol containing β -GA were performed by the

application of the preparation in patients with stomatitis, herpetic and fungal lesions as well as paradontal diseases.

The obtained morphological data showed that β -GA reduces the pathological changes in pulp and parapulpal tissue. The obtained results demonstrated that the duration of the treatment and period of mucous membrane epithelization becomes reduce about three times among patients treated by "Anginovag". The positive results of clinical trials were confirmed by evidence base cytological research of mouth cavity mucous membrane.

Thus, the pharmacological analysis of β -GA's action peculiarities in experimental conditions and the evaluation of β -GA containing preparations efficacy in clinical trials can serve as evidence based platform to expand the range of existing drugs application and develop new combinations containing β -GA.

UDC: 615.32:582

DETERMINATION OF OSAGE ORANGE TREE FRUIT ANTIRADICAL ACTIVITY COLLECTED FROM YEREVAN

Ghazaryan A., Galstyan H., Dumanyan K.

YSMU after M.Heratsi, Department of Pharmacognosy

Keywords: *Maclura pomifera Raf., osajin, pomiferin, antiradical activity, DPPH.*

Osage orange is a tree with yellow-green fruit from Mulberry (Moraceae) family. Homeland is the USA, meet in Middle Asia, Caucasus. The tree is water resistant, enough frost-hardy, and easily adapted in unfavorable weather conditions. The fruit is used in medicine, but it contains toxic milky latex and not eaten by people. The fruit juice contains isoflavones (osajin, pomiferin), sugar, vitamins, organic acids. According to professional literature data, the extracts, the ointment and the oil obtained from the fruit of maclura are used in medicine.

Preparations of maclura show antibacterial, antiviral, antifungal effects, as natural immunomodulators strengthen the walls of vessels and improve blood circulation.

Scientific research confirmed that pomiferin has high antiradical activity which is potentiated in osajin-pomiferin mixture.

The goal of our study is to determine the antiradical activity of hydro-alcoholic extracts obtained from the fruits of maclura wildly growing in Armenian flora.

Osage orange Fruits collected from Yerevan in 2018 was used for the research. During the experiment in water-alcohol extract obtained from the fruit of osage orange DPPH standard solution was added and the color change during 5, 10, 20 minutes was controlled. The calculation was carried out with the help of DPPH calibration chart which expresses the connection with DPPH concentration and optical density.

The experiments were carried out in Natural compounds laboratory in Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry.

The antiradical activity of water-alcohol extract obtained from the Osage orange fruit collected in Armenia was confirmed.

UDC: 615.32:582

DETERMINATION OF BULBOUS-ROOTED CHERVIL'S HERB AMINO ACID COMPOSITION, HARVESTED FROM DIFFERENT REGIONS OF ARMENIA, BY PRE-COLUMN DERIVATIZATION HPLC METHOD

Ghukasyan N.¹, Tsaturyan A.², Chichoyan N.¹.

¹ YSMU after M.Heratsi, Department of Pharmacognosy

² SPS "Armbiotechnology" NAS RA, Armenia

Keywords: *bulbous-rooted chervil, herb, amino acid, pre-column derivatization, HPLC.*

Bulbous-rooted chervil is one of the most widespread edible plants growing wild in Armenia. It is also medicinal plant. But a very few researches have been carried out about the herb chemical composition, and no researches about amino acid composition.

The goal of our work was the determination of Bulbous-rooted chervil's herb amino acid composition.

As a material for analysis Bulbous-rooted chervil's herb harvested from Aparan and Eghegnadzor regions was used.

The qualitative and quantitative analysis of amino acids mixture model solution was carried out by "Shimadzu Nexera X2" amino acid analyzer by pre-column derivatization method. Amino acid solution was diluted by 0.01 N HCL and filtered by PTFE membrane filter with 0.2 mkm pores. Then the filtrate was transferred to the vial and was put into the analyzer. As

a pre-column derivatization reagent orthophtalaldehyde was used in mercaptoethanole environment. Amino acid derivatives were derived in automate injection system block. The research results were performed in the form of chromatogram and processed according to "Lab Solution" program.

In the sample harvested from Aparan the following amino acids were found out: serine and histidine 0.126 mg/ml and 0.237 mg/ml respectively, traces of arginine, phenylalanine, leucine, isoleucine. In the sample harvested from Eghegnadzor histidine was 0.192 mg/ml. Serine 0.07 mg/ml, aspartate 0.051 mg/ml, glycine 0.009 mg/ml, threonine 0.0188 mg/ml, arginine 0.0556 mg/ml.

Both samples contain histidine in a large amount, sample harvested from Aparan contains also large amount of serine. Sample harvested from Eghegnadzor contains more amino acids, than sample harvested from Aparan.

UDC: 615.32:582

THE RESOURCOLOGICAL, COMMODITY AND PHYTOCHEMICAL COMPARATIVE STUDY OF VALERIANA OFFICINALIS L. AND VALERIANA CARDIOLA L. SPECIES ACCLIMATIZED IN ARAGATSOTN, KOTAYK AND SYUNIK

Hovhannisyan V.G.

YSMU after M.Heratsi, Department of Pharmacognosy

Keywords: *Valeriana officinalis L., Valeriana cardiola L., acclimatization, resources of raw material, phytochemical and commodity method.*

The Armenia flora is rich in various types of medicinal plants, among which, unfortunately, there are those the ranges of which decreased (climatic conditions changes, etc.), and as a result, many medicinal plants were on the verge of extinction.

Cultivation of rare, endangered and in great demand medicinal herbs has become urgent, which, on the one hand, will provide the obtaining of necessary medicinal raw materials and solve the problem of producing ecologically-safe and high-quality medicinal raw materials, on the other hand, will assist to preserve the phytocenosis.

The goal of the study was to grow *Valeriana officinalis L.* and *Valeriana cardiola L.* in Armenian various climatic conditions for creation of the raw material base and standardization of these

acclimatized species.

Complex pharmacognostic methods (resourcological, commodity and phytochemical) were applied for the research.

For the first time in various climatic conditions of Armenia was successfully acclimatized and implemented in soil culture the species of *Valeriana officinalis L.* and *Valeriana cardiola L.*

According to comparative commodity and phytochemical analysis of these acclimatized species the qualitative and quantitative composition of essential oil and extracts obtained from the raw materials was confirmed and the ecological purity of the raw materials was assessed.

The presence of 6 proteinogenic amino acids was confirmed in the species of *Valeriana cardiola* raw material. The essential oil of the species of *Valeriana officinalis L.* acclimatized in Armenia was proposed as a source of obtaining a left rotating semi synthetic camphor.

UDC: 577.1:547.9

OBTAINING L-ARGININE BASED ON THE *ESHERICHIA COLI* RECOMBINANT STRAIN-PRODUCER*Hovsepyan A., Koloyan H., Vardanyan A., Aghajanyan E., Avetisyan S., Paronyan M., Aganyanc H.
Scientific and production Center "Armbiotekhnology" NAS RA, Yerevan, Armenia***Keywords:** *L-arginine, recombinant strain-producer, biosynthesis, fermentation, purification.*

In medicine, pharmacy, food industry and agriculture, the demand for various amino acids increases every year.

Arginine as part of many therapeutic and antiviral drugs, is used in cardiology and immunology, slows the growth of benign and malignant tumors, regulates hormone production, plays a significant role in the treatment of liver cirrhosis, etc. The industrial preparation of L-arginine is predominantly based on the microbiological production method.

The following methods were used: genetic selection, chemical mutagenesis, molecular gene cloning, fermentation, L-arginine isolation and purification from the culture liquid (CL), etc.

L-arginine producing strain *Esterichia coli* LGE 28 constructed by us carries a recombinant plasmid with gene *argA* encoding the synthesis of the key enzyme N-acetylglutamate synthetase and

Bacillus subtilis gene *sacC* responsible for sucrose utilization.

We have established that in this strain the limiting stage in the arginine biosynthesis path is the conversion of ornithine to citrulline. The amino group required for this conversion is supplied with carbamoyl phosphate. The activity of carbamoyl phosphate synthetase, which synthesizes carbamoyl phosphate, is inhibited by pyrimidines. The activity of carbamoyl phosphate synthetase, which synthesizes carbamoyl phosphate, is inhibited by pyrimidines. To exclude the inhibitory effect of pyrimidines, 5-fluorouracil-resistant mutants were obtained.

Variants with an increased level of arginine biosynthesis compared with the original strain were identified. Technologies for producing L-arginine in fermenter and the process of its isolation and purification from the CL have been developed. Content of L-arginine is 35-40 g/l, and the concentration of related amino acids is reduced by 5-6%.

UDC: 615.1:614.1:312

COMMUNITY PHARMACISTS' ATTITUDES TOWARDS PATIENT-CENTERED CARE IN PHARMACY PRACTICE*Kazaryan I.¹, Amirkhanyan A.¹, Sevikyan A.¹, Vardanyan L.¹, Melikyan M.²*¹ *Yerevan State Medical University, Armenia*² *Drug Utilization Research Group, Public Organization, Armenia***Keywords:** *Pharmacy practice, patients' care.*

Over the past decades the role of pharmacists has evolved. The objective of this study was to assess attitudes of community pharmacists in Armenia towards various pharmaceutical activities intended to improve the outcomes of medicines use.

Community pharmacists and technicians from all the regions of Armenia were asked to complete previously designed questionnaire, in particular to score their degree of agreement or disagreement related to the responsibility of community pharmacists to engage in specific activities. The results were analysed with SPSS statistical software, version 22.0.

Many of 353 respondents who completed the questionnaire, strongly agree that community pharmacists have a responsibility in assessing patients' health-related problem and medication requirements (70.3%), explaining patients what they should expect from their medicine (73.4%), attempting to identify any

drug-related problem patients may be experiencing (73.4%), referring a patient to the doctor when necessary (76.8%), being actively involved in the selection of the most appropriate medication for the patient (67.4%) and monitoring patients' progress after dispensing the medicine (67.4%).

Perceived responsibility about role of community pharmacists in referring a patient to the doctor when necessary is significantly higher among professionals employed by pharmacy chains than among those who work at independent pharmacies ($p=0.027$).

The majority of community pharmacists and technicians in Armenia believe that pharmacists have a role in implementing patient-centered activities intended to improve the outcomes of medicines use. It is important to improve pharmacists' knowledge in the area of Pharmaceutical care.

UDC: 615.27-085

ESTIMATION OF THE ANTIPYRETIC ACTIVITY OF BICYCLIC TERPENOID AND ITS SULFA-DERIVATIVE

Akulina I.V., Pavlova S.I.

I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

Keywords: *bicyclic monoterpenes; 3-carene, thioterpenoid; anti-pyretic activity.*

The development of more selective new antipyretics with lower relative risk of toxicity is still important.

Goal: comparative estimation of the antipyretic activity of bicyclic monoterpene 3-carene and its thioderivative B₇ ((3,7,7-trimethyl-bicyclo[4.1.0]heptyl)-4 α -allylthio)-3 β -ol) using the pyrogenal fever model on rats.

Materials and methods: investigation was conducted using 160 white outbred rats (150-200 g) receiving onetime intragastrically equitoxic doses of 1/10, 1/20, 1/30, 1/60 and 1/100 LD₅₀ of 3-carene, B₇ or diclofenac. The rats of control group received water intragastrically. Hyperthermia was induced by pyrogenal injection (50 mg/kg) (Denisenko PP, Lisitsina KA, 1972).

Results: The results indicates that 2h after pyrogenal administration 3-carene and B₇ reduce the rectal temperature

by 1.7 \pm 0.09 $^{\circ}$ C and 1.04 \pm 0.06 $^{\circ}$ C respectively, but diclofenac reduced the temperature by 0.65 \pm 0.05 $^{\circ}$ C in comparison with control group ($p < 0.05$). The variability of the hyperthermia of 3-carene administered rats compared to the control was equal to 0.42 \pm 0.1 $^{\circ}$ C, of thioterpenoid - 0.59 \pm 0.07 $^{\circ}$ C ($p < 0.05$), of diclofenac - 0.79 \pm 0.06 $^{\circ}$ C ($p > 0.05$). B₇ leads to a later development of the effect (after 1h), whereas 3-carene and diclofenac characterized by onset of action after 30 min.

Conclusions:

1. Thioterpenoid has the same antipyretic effect with that of 3-carene and diclofenac.
2. The variability of hyperthermic reaction is more characterized to 3-carene and to a lesser extent to thioterpenoid.
3. Thioterpenoid is characterized by the delayed rate of onset of the antipyretic effect compared to 3-carene.

UDC: 615.262:616.5

COMPOSITE GEL FOR ESTHETIC CORRECTION OF HYPERTROPHIC AND KELOID SCARS

Ilicheva E., Volkov A.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Federation

Keywords: *composite gel, keloid scars, hypertrophic scars, scar formation, treatment and prevention of scars.*

Scarring as a result of surgical interventions occurs quite often. The prevalence rate of hypertrophic and keloid scars in the general population is relatively high and ranges from 4.5 to 16% in different regions. Doctors and patients are attentive to the positive research result in this area. Despite the large number of studies done 'in vivo' and 'in vitro', the information on the exact causes of these scars is scarce. Therefore, the issues of pharmacotherapy of this pathology have not yet been completely resolved.

Existing preventive and therapeutic methods include:

- compression therapy,
- silicone gel coating,
- phonophoresis with corticosteroid drugs,
- mesotherapy,
- surgical and laser removal.

The premises for scar formation arise at the proliferative and remodeling stages of the wound healing process. Therefore, an essential factor in preventing scar formation is effective, accelerated epithelization. Based on the specifics of the wound healing process and drug composition it can be assumed that ointments of a complex composition with anti-inflammatory, antioxidant, immunostimulating and wound-healing effects will contribute to the prevention of scar formation. Summarizing the data on the drugs used for the treatment and prevention of scars, we selected the following substances as the main components for the development of anti-scar tissue gels: interferon inducer - Modified Meglumine acridone acetate; anabolic component - glycine; anti-inflammatory component - glycyram and cell reparation stimulator - cedar extract and dexpanthenol. And so, the general aim of the project is to create an effective composite tool for the esthetic correction of hypertrophic and keloid scars.

UDC: 615.21:616.831

INVESTIGATION OF NICOTINOILPROLINE CEREBROVASCULAR ACTIVITY*Aghamalyan I.**Yerevan State Medical University, Armenia***Keywords:** *cerebral blood flow, brain ischemia, nicotinoilprolin.*

Based on cerebrovascular activity of several dipeptides of endogenous amine acids, such as picamilon, noopept, it was investigated the effects of nicotinoilprolin on brain blood circulation changes, caused by ischemia.

Experiments were carried out in male white Albino rats weighing 170-230 g. Cerebral blood flow was evaluated using Laser-Doppler-Flowmeter (Transonic Sistem Inc. BLF-21, USA) under the condition of acute ischemia caused by common carotid artery (CCA) unilateral occlusion and under the chronic ischemia caused by movement restriction by 15 days hypokinesia (Fedorov I.V., 1982). Nicotinoilprolin was administered intraperitoneally (i.p.) at 10 mg/kg dose. The rats were anesthetized with chloralhydrate (400 mg/kg, i.p.).

Conducted experiments show, that CCA occlusion leads to decreasing of local cortical cerebral blood flow (LCCBF) by 31%.

Administration of nicotinoilprolin under the mentioned acute ischemic conditions accompanied with stimulation of cortical blood supply starting from 10th min after injection. The maximum value of LCCBF was registered after 60 min of investigated dipeptide administration, which exceeded ischemia value of LCCBF about 32%. The ability of nicotinoilprolin to stimulate cerebral blood flow was observed in case of chronic ischemia under the movement constriction conditions as well. Thus, registration of LCCBF after 15 days of hypokinesia demonstrated, that after 40 min of nicotinoilprolin administration LCCBF level start to increase and reached its maximum value after 70 minutes, exceeded the initial level by 40%.

Presented data proof the ability of nicotinoilprolin to stimulate the cerebral circulation both in acute and chronic ischemized brain.

UDC: 615.1:614.1:312

ANALYSIS OF RELATIONSHIP BETWEEN PRICES AND SALES VOLUME FOR SOME CARDIOVASCULAR MEDICINES*Kazaryan I., Sevikyan A.**Yerevan State Medical University, Armenia***Keywords:** *cardiovascular medicines, sales volumes.*

The Law "On medicines" requires that medicines should be prescribed under generic names. When selecting among different available products of prescribed medicine patients need information from community pharmacists. This study evaluated relationship between prices and sales volume for available products of cardiovascular medicines (CVM) in Armenia.

Data were collected from 50 community pharmacies in all the regions of Armenia. Ratio of unit prices for lowest and highest priced products was calculated and compared with ratio of their sales volume. Median price of all the available products for each medicine was identified, and ratio of sales volume for products with a price higher than the median price and products with a price lower than the median price was identified.

The ratio of prices for lowest and highest priced products for 1 tablet of captopril, 25 mg was 1/8, enalapril, 10 mg - 1/6, atenolol, 50 mg - 1/5, amlodipine, 5 mg - 1/8 and simvastatin, 20 mg - 1/2. The ratio of sales volume for lowest and highest priced products were 139/1 for captopril, 9/1 for enalapril, 1/1 for atenolol, 6/1 for amlodipine, and 1/1 for simvastatin. The ratio of sales volume for products with a price higher than the median price and those with a price lower than the median price were 2.1/1 for captopril, 0.7/1 for enalapril, 1.3/1 for atenolol, 4.7/1 for amlodipine, and 3.5/1 for simvastatin.

Although sales volume of lower-priced products is mainly higher, many patients purchase higher-priced generics. Community pharmacists' counseling role should be expanded.

UDC: 615.276:616.5

DEVELOPMENT OF MICRODOMAIN TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEMS FOR THE ARTHRITIS TREATMENT

Konnova M., Volkov A.

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

Keywords: *transdermal drug delivery system; chondroprotectors; dissolving microneedles; biopolymers; chondroitin sulfate; glucosamine hydrochloride.*

According WHO, joint diseases are third of the most common group of diseases in the world. The goal of osteoarthritis treatment is to keep joint mobility and functionality. Chondroprotectors, such as glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfate, are group of drugs which could cope with the task. They are usually used in combination with painkillers to reduce pain. In current drug therapy, oral administration is the most frequently seen method. It is convenient and easily obtained to become the main manner of the drug therapy. However, glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfate are firstly decomposed in gastrointestinal system and subject to the first-pass metabolism effect of the liver. Thus, their bioavailability is 13-20 % of the initial

dose. Moreover, frequent peroral administration of painkillers may cause ulcerogenic action. The alternative way of the drugs delivery is to use transdermal drug delivery system (TDDS). TDDS is the patch consisting of dissolving microneedles. These microneedles can directly penetrate through stratum corneum of skin into the living epidermis to effectively deliver the drugs. These drugs then enter the body via blood circulation after absorbing by distal micro vascular, thereby achieving treatment effect. Materials used for the dissolving microneedles fabrication are polymers, both synthetic polymers and biopolymers, due to their biocompatibility and biodegradability. Examples of biopolymers used in the fabrication of microneedles include sodium hyaluronate and collagen. So, the goal of this study was to develop TDDS from biodegradable polymers to increase chondroprotectors bioavailability.

UDC: 615.1:614.1:312

THE NECESSITY OF PHARMACEUTICAL CARE IN SELF-MEDICATION

Nazaryan L., Ulikhanyan T., Khachatryan S., Margaryan A.

Yerevan State Medical University, Armenia, Yerevan

Keywords: *pharmaceutical care, self-medication, pharmacy worker, diarrhea.*

Self-medication is a widespread problem all over the world, including the Republic of Armenia. Pharmacy worker have an obligation to educate and help patients through pharmaceutical care to control self-medication. Many countries have different pharmaceutical care algorithms that help the pharmacy worker to perform professional consultation.

The study asses the need of pharmaceutical care during self-medication of diarrhea.

The study was carried out among the consumers residing in Yerevan and in the regions. During 2018 a questionnaire survey was carried out among 339 patients with different ages and education. The collected data was recorded, analyzed in SPSS, version 12.0.

The survey revealed that the vulnerable group is consumers of age 46-50, who are generally use medicines in case of diarrhea independently and small percentage of consumers use medicines according to the pharmacy worker consultation.

The analysis of the results shows that most people with vocational education use medicines in case of diarrhea independently, without any consultation, only small percentage of consumers apply to use medicines according to the pharmacy worker consultation.

The data from this study demonstrate a high prevalence of self medication. It becomes clear that there is a necessity to develop pharmaceutical care algorithms that will help the pharmacy worker in consumer consultation and, in case of necessity, in correct advice to apply to a physician.

UDC: 616.1:614.1:312

THE IMPACT OF SOME DEMOGRAPHIC FACTORS ON SELF-MEDICATION OF COMMON COLD IN THE REPUBLIC OF ARMENIA*Goginyan M.A.², Zaqaryan S.A.², Barseghyan A.B.¹*¹*Department of Pharmaceutical Management, Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Yerevan, Armenia*²*Master's student, Faculty of pharmacy, Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Yerevan, Armenia***Keywords:** *self-medication, education, age, common cold.*

Self-medication has been defined as the use of medicine for self-treatment without consulting a physician either for diagnosis or surveillance of treatment. Common cold (CC) is the most commonly encountered disease worldwide, with most cases of self-medication.

The purpose of the study is to identify the influence of demographic factors, such as consumer age and education, on self-medication of CC in Armenia.

The study was conducted among the 340 pharmacy customers residing in Armenia (2018).

Number of questionnaires were determined by The Survey System Version 11.0, the reliability coefficient $t=1.96$, the first type error is with 5% probability ($\alpha=0.05$), and the evaluation accuracy is 3% ($\Delta=3\%$). Data obtained as a result of surveys were registered in SPSS (version 12.0).

The most important discovery is that the vulnerable group is consumers aged over 61, who are generally unaware of drugs side effects, unsafe combinations and this makes necessary for pharmacists to intensify efforts to provide safe and appropriate use of medicines.

The survey revealed, that self-medication is the most common among consumers with post-graduate education. This can be linked to the knowledge of languages and easy access to information sources.

In the case of CC, particular attention should be paid to the self-medicated adult group, taking account of age-specific features. It is necessary to improve the professional education of the pharmacists by introducing the basics of pharmaceutical care. It should also include information on heriatric medicine, development of algorithms.

UDC: 616.8-009.7:616-092.9

SYNTHESIS OF THE NEW DERIVATIVES OF ISINODOLE AND THE STUDY OF BIOLOGICAL ACTIVITY*Manjikyan A.P., Ayyazyan M.A., Chukhadzhyan E.H., Zhamharyan A.G.**Department of Pharmacy, Yerevan State Medical University, Armenia*

The prospective direction for the treatment of neuropathic pain as a potential target for new pain relievers is the design of antagonists of nicotinic acetylcholine receptors. The studies of the structure of $\alpha 7$ and $\alpha 9\alpha 10$ nicotinic receptors, as well as their agonists and antagonists docking studies indicate that the compounds that have been retained for these receptors should contain cationic nitrogen atom, aromatic ring, and the group of hydrogen bond.

The structure-activity relationships indicate that isoindole derivatives can also be a promising source for the generation of the new effective antagonists of acetylcholine receptors. However, the pharmacological activity of isoindole and its condensed derivatives is relatively few, which is due to the absence of effective methods of synthesis of the compounds.

The method of synthesis of the compounds studied 2,2-diethyl-4-phenyl-3a,4-dihydronaphtho[f]isoindolinium bromide (AL-47), 2,4'-morpholine-6-brom-benzo[f]isoindolinium bromide (GH-9), 2,2-dipropyl-6-brombenzo[f]isoindolinium bromide (GH-

10) were the intramolecular cyclization of quaternary ammonium salts. Pharmacological activity evaluation experiments have been performed in white rats 180-240 g. The antinociceptive and anti-inflammatory activities have been estimated correspondingly in the "tail-flick" and xylene induced acute ears edema test of rat experimental model.

The obtained results evident that i.p. injection AL-47 compound in doses 5, 10 mg/kg and GH-9 compound in dose 5 mg/kg have antinociceptive activity. The highest antinociceptive activity registered in the GH-9 compound for 45.96%. The GH-10 compound in dose 5 mg/kg did not exhibit antinociceptive activity. Obtained data shown that administration of the investigated structures lack the anti-inflammatory activity.

The chemical synthesis of the isoindole derivatives can be carried out by way of intramolecular cyclization. Isoindole diethyl (AL-47) and morpholine (GH-9) derivatives exhibit antinociceptive activity.

UDC: 616.454.2:618.14-002.828

CREATION OF COMBINED VAGINAL SUPPOSITORIES CONTAINING ANTIFUNGAL AND PROBIOTIC AGENTS INTENDED FOR THE SUSTAINABLE TREATMENT OF VULVOVAGINAL CANDIDIASIS

Pashayan M.M.¹, Hovhannisyan H.G.²

¹Department of Drug Technology, Yerevan Medical State University after M. Heratsi

²SPC "Armbiotechnology" NAS RA, Yerevan, Armenia

Keywords: vaginal suppositories, terconazole, lactobacilli, release, artificial vaginal mucosa.

Vulvovaginal candidiasis (VVC) the one of the most common causes of infection in the female reproductive system is believed to be the result of displaced vaginal lactobacilli which are replaced by a range of unwanted species of pathogen microorganisms, especially by *Candida albicans*. VVC can be treated with broad-spectrum agents, but the main problem of only antifungal therapy is the high likelihood of its recurrences due to vaginal lactobacilli small amount. Thus, after antifungal treatment the normal amount of lactobacilli needs to be restored.

The objective of this article is creation of combined suppositories possessing antifungal and probiotic properties intended for treatment of vulvovaginal candidiasis (VVC) and simultaneous colonization of vaginal mucosa by hydrogen peroxide producing lactobacilli.

The *Lactobacillus delbrueckii*-MH10 was isolated from vagina of healthy woman. The suppositories were prepared by fusion of terconazole powder and lyophilized lactic acid bacteria with three different bases PEG4000, Suppocire DM and Witepsol E85. The release kinetic of drugs was studied by basket disso-

lution method according to British Pharmacopeia and adhesive properties was determined by flow rate of mixed with vaginal discharge suppositories from inclined artificial vaginal mucosa.

The MIC values of terconazole against *L. delbrueckii*-MH10 was ≥ 250 mcg/mL, whereas MIC of *C. albicans* - 4 mcg/ml. Therefore this beneficial bacterium will not affect at joint use. By use PEG4000, Suppocire DM and Witepsol E85 three type of combined vaginal suppositories were formulated containing terconazole and *L. delbrueckii* MH10 by average weights 80 mg and 25 mg ($\sim 10^9$ CFU), respectively. The deformation time of all type suppositories occurred within 30 min. The release rates of active ingredients from the suppository bases in decreasing order was PEG4000>Suppocire DM=Witepsol E85. The drug and microbes release from the combined suppositories occurred without significant interference to each other release and satisfied to BP requirements. The adhesion properties on artificial mucosa and shelf life of lipophilic suppositories were higher than hydrophilic. Thus, combined suppositories formulated by fusion of terconazole and probiotic with lipophilic bases are promising for simultaneous treatment of VVC and colonization by benefit bacteria to avoid recurrences.

UDC: 615.225:616.831

NEW CEREBROVASCULAR SUBSTANCES WITH DIFFERENT INFLUENCE ON THE LEVEL OF ARTERIAL BLOOD PRESSURE

Mirzoian R.S.¹, Gan'shina T.S.¹, Avdyunina N.I.¹, Kim G.A.², Kurza E.V.¹

Maslennikov D.V.¹, Kurdyumov I.N.¹, Turilova A.I.¹

¹FSBI "V.V. Zakusov Institute of Pharmacology", Russia

²Consortium-PIQ LLC, Russia

Keywords: succinic acid esters of 5-hydroxyadamantan-2-one, S-amlodipine nicotinate, cerebral circulation, arterial blood pressure.

Due to the high efficiency of reperfusion therapy in ischemic brain pathology, the importance of cerebral blood circulation in the pharmacological correction of cerebrovascular diseases is increasing. Some substances should not lower the level of arterial blood pressure, and others, on the contrary, should have a hypotensive effect, in particular, for the relief of hypertensive cerebrovascular crisis.

Tests were performed on rats by registration of local cerebral circulation with laser Doppler under the conditions of ischemic or hemorrhagic brain injuries.

The synthesis and pharmacological study among derivatives of 5-hydroxyadamantan-2-one, carried out in conjunction with

the experimental and technological department, revealed new succinic acid esters of 5-hydroxyadamantan-2-one, which significantly increase the blood supply to the ischemic brain without lowering arterial blood pressure.

A pronounced cerebrovascular activity of the S-amlodipine nicotinate - calcium channel blocker and antihypertensive preparation - was found under conditions of ischemic and hemorrhagic brain damage. The GABA-ergic mechanism of its cerebrovascular effect, including direct interaction with bicuculline-sensitive brain GABA-receptors, was revealed.

New preparations with significant cerebrovascular activity and different effects on arterial blood pressure are proposed - succinic acid esters of 5-hydroxyadamantan-2-one, which do not lower arterial blood pressure, and the antihypertensive GABA-ergic preparation - S-amlodipine nicotinate.

UDC: 615.32:582

GC-MS ANALYSIS OF LOW-MOLECULAR SUBSTANCES IN ETHANOL EXTRACT OF OREGANO ORDINARY (HERBA ORIGANI VULGARIS)*Moghrovyan A.V., Chichoyan N.B.**Department of Pharmacognosy, Yerevan State Medical University after M.Heratsi, Armenia***Keywords:** *Oregano, ethanol extract, GC-MS analysis, low-molecular substances, vegetation periods.*

Oregano ordinary (*Origanum vulgare* L.) type populations occupy several areas throughout Armenia. According to the results of the analysis of phytochemical and chemotypes affiliation Oreganos wildly grown in Armenian flora are classified as IV chemotype. The aim of the research is the investigation of the chemical composition (basic and accompanying substances) of the collected Oregano herb in different vegetation periods.

The herb of *O. vulgare* harvested from the region of Kotayk served as an investigation material in 2016 May-August, which deposited at the Herbarium of the Institute of Botany, NAS RA.

The identification of low-molecular substances was carried out in ethanol extract of the plant, by GC-MS method. The oven temperature varied from 50 to 250°C, with the scanning rate

of 3°C min⁻¹, evaporator temperature was 220°C, helium (purity 5.6) was used as a carrier gas at a flow rate of 1 mL min⁻¹.

The results of the gas chromatography revealed organic acids (vanilic acid, palmitic acid, linolenic acid, stearic acid, phthalic acid,) the amount of which was 9.74% in pre-blossoming, 6.12% in blossoming, 3.29% in fruiting periods. Simple phenol catechol was revealed in pre-blossoming, blossoming, fruiting periods (6.54 %, 6.2 %, 3.54 % respectively). Hydroquinone (0.53%), ethyl catechol (4.45 %), angelicin (1.52 %) only in blossoming period, pyrogallol (4.5 %) only in fruiting period.

Organic acids and phenolic substances, as accompanying substances can define the biological activity of the raw material, were revealed in the raw material of the Oregano harvested from Kotayk.

UDC: 615.21:612.824:616.8-831-0051

THE INFLUENCE OF GABA-CONJUGATES WITH ARACHIDONIC ACID AND PROSTAGLANDIN E₂ ON MORPHOLOGICAL CHANGES OF RATS' BRAIN TISSUES UNDER LOCAL PERMANENT ISCHEMIA CONDITIONS*Mirzoyan N.¹, Khostikyan N.², Stepanyan A.¹, Hakobyan A.¹, Meliksetyan V.¹, Arakelyan A.¹, Baghdasaryan M.¹, Gretskeya N.³, Bezuglov V.³*¹ *Clinical Pharmacology Department, Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Armenia*² *Department of Pathological Anatomy and Clinical Morphology, Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Armenia*³ *M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of Russian Academy of Sciences, Russia***Keywords:** *local cerebral ischemia, morphological state, lipid GABA-conjugates.*

The goal of the study was to investigate the effect of two endogenous bioactive lipids: amide of gamma-aminobutyric acid with arachidonic acid (AA-GABA) and its cyclooxygenase metabolite – GABA-amide of prostaglandin E₂ (PGE₂-GABA) on morphological state of brain tissue of rats after the occlusion of left middle cerebral artery (OMCA). These substances have previously demonstrated cerebrovascular activity and anxiolytic activity in experimental models of cerebral ischemia.

The condition of local cerebral ischemia was modeled by OMCA on 33 rats. The morphological analysis was performed on day 6 and 12 after OMCA. Tested substances were injected intraperitoneally 30 minutes after occlusion and daily for 6 and

12 days after occlusion at a dose 2 mg/kg/day.

Impaired cerebral circulation, hypoxic damage of neurocytes of brain cortex, pathways and synaptic terminals were detected on 6 and 12 day after OMCA.

It was shown that 6- and 12-day administration of AA-GABA and PGE₂-GABA promotes the recovery of neurons and glial cells, sometimes with intracellular regeneration of cytoplasmic and nuclear structures.

Administration of both tested substances leads to significant regenerative processes in brain tissue under condition of local permanent cerebral ischemia. These regenerative processes were more profound after the 12-day treatment. It can be assumed that these substances serve as endogenous factors contributing to the regeneration of nervous tissue after injury.

UDC: 615.281-085

PHOTODYNAMIC INACTIVATION OF METHICILLIN-RESISTANT AND METHICILLIN-SENSITIVE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* BY Zn-TBUT4PyP

Paronyan M., Avetisyan S., Koloyan H., Hovsepian A.
SPC "Armbiotechnology" SNPO NAS RA

Keywords: antimicrobial photodynamic therapy, photosensitizer, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*.

In recent decades, difficulties in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) associated infections have led to the development of alternative approaches for killing pathogenic bacteria without a risk of emergence of drug-resistant species. A very promising approach is the photodynamic inactivation of microorganisms (PDI). PDI is based on the use of a non-toxic photosensitizer, which upon irradiation with visible light generates highly toxic reactive oxygen species, mainly singlet oxygen, capable of damaging and killing microorganisms. This study was aimed at the investigation of differences in response to tetracationic Zn-mesotetra-[4-N-(2'-butyl)pyridyl] porphyrin (Zn-TBut4PyP)-mediated photo-inactivation between MRSA and methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) strains in *in-vi-*

tro conditions. Samples of bacterial cell suspensions (10^8 CFU ml^{-1}) with appropriate concentrations of Zn-TBut4PyP were irradiated with a fluence rate of 30 mW cm^{-2} for 30 min and then viability of bacterial cells was assessed after serial dilutions by a colony-forming assay. Studies revealed that both strains were equally susceptible to photodynamic inactivation when the appropriate concentration of photosensitizer was used. Incubation with $0.5 \text{ }\mu\text{g/ml}$ Zn-TBut4PyP followed by irradiation, yielded a 99.9 % decrease in the viable numbers of MRSA and MSSA strains. The experiments that tested the possible development of microbial resistance to PDI by Zn-TBut4PyP showed that the both strains after 10 successive photodynamic procedures with Zn-TBut4PyP, did not result in any resistant mutants against the PDI. This suggests that PDI with Zn-TBut4PyP can be considered as a convenient innovative strategy for treating localized MRSA infections in areas of the body suitable for irradiation.

UDC: 615.276:615.9

ESTABLISH OF THE HAZARD CLASS OF THE 4-FLUORO-PHENYL- α -AMINO ALANINE

Poghosyan S.B.¹, Zhamharyan A.G.², Ter-Zaqaryan S.H.¹, Balasanyan M.G.³

¹Laboratory of Environmental Hygiene and Toxicology of SRC of Yerevan State Medical University

²Department of Pharmacy of Yerevan State Medical University, Yerevan

³Department of Pharmacology of Yerevan State Medical University, Yerevan

Keywords: non steroidal anti-inflammatory drugs, toxicity; lethal dose; hazard class.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs, especially 2-arylpropionic acid derivatives, are the most commonly used medications in the world. The goal of this investigation was assessment of toxicity of new synthesized 2-arylpropionic acid derivative 4-fluoro-phenyl- α -amino alanine.

For evaluation of 4-fluoro-phenyl- α -amino alanine toxicity, it was administered intragastrically on an empty stomach in doses of 1000, 1300, 1600 mg/kg. The observation period was 14 days. The appearance and behavior of animals, coat condition, attitude to food, reactions to tactile and pain stimuli, number of dead animals, time of death was the criteria for toxicity. Body weight dynamics was an indicator the degree of body damage. A macroscopic study of the internal organs of the rats was also

carried out.

The clinical picture of acute poisoning with 4-fluoro-phenyl- α -amino alanine was reduced to a certain inhibition after the introduction, untidy coat. Animals showed apathy to food and water, to pain and tactile stimuli. The death occurred within the first two days after exposure. The maximum tolerated dose (DL_0) of the drug was 1000 mg/kg, absolutely lethal (DL_{100}) - 1600 mg/kg, the mean lethal dose for rats was $1300 \pm 102 \text{ mg/kg}$. The drug in all doses did not reveal statistically significant differences with the control. A macroscopic examination of the internal organs of experimental animals showed hyperemia and hemorrhages of the internal organs, necrotic areas in the stomach. Thus, according to the results of research, the new synthesized 4-fluoro-phenyl- α -amino alanine the hazard class of oral toxicity was assessed by the WHO classification (1999).

UDC: 615.32:582:577.12

TOXICOLOGICAL EVALUATION OF ANTIOXIDANT AND HYPERGLYCEMIC AGENT CAPPERS SPINOZA SEED OIL*Poghosyan S.B.,¹ Ter-Zaqaryan S.H.,¹ Budaghyan K.U.,² Sahakyan L.A.²*¹Laboratory of Environmental Hygiene and Toxicology of SRC of Yerevan State Medical University, Yerevan²Department of Pharmaceutical chemistry of Yerevan State Medical University, Yerevan**Keywords:** acute toxicity, local irritant effect, resorptive action, hazard class.

Researchers of the Department of Pharmaceutical chemistry at YSMU have proposed Cappers Spinoza seed oil as an antioxidant and hyperglycemic agent in the treatment of wound infections. The goal of the study was primary toxicological screening of the Cappers Spinoza plant seeds oil.

The toxicity of the Cappers Spinoza plant seeds oil was determined on rats when administered into the stomach and applied to the skin. The oil was tested in its native form and 4% emulsion in physiological solution, in doses of 3000-7000 mg/kg. The dynamics of survival and development of intoxication were recorded within 14 days. Clinical manifestations, weight gain, coat condition, reactions to pain and tactile stimuli, change in peripheral blood counts, number of dead rats served as an

indicator of toxicity. The studies were conducted in accordance with requirements of toxicological studies.

The results of studies showed that oral administration of oil at a dose of 7000 mg / kg did not reveal clinical signs of acute oil poisoning and death of rats. The observed changes in weight gain, red blood cell, leukocyte count and hemoglobin content in the blood were within the range of physiological fluctuations. Testing of the skin of rats revealed no functional impairment. Oil caused a weak hyperemia of the mucous membranes.

Studies showed: $DL_{50 \text{ per os}}$ Cappers Spinoza plant seeds oil > 7000 mg/kg, what corresponds "U" hazard class WHO classification (1999). The oil does not cause local irritant and resorptive-toxic action: $DL_{50 \text{ cut}}$ >3000mg/kg. Has a mild irritant effect on the mucous membranes of rats.

UDC: 615.32:582

INFLUENCE OF NATURAL EXCIPIENTS ON DEVELOPMENT OF PARACETAMOL TABLETS*Sahakyan E.V.¹, Pstikyan L.A.¹, Afrikyan Sh.G.¹, Sargsyan F.A.¹, Yenokyan B.J.², Ghazaryan H.V.³, Topchyan H.V.², Zhamharyan A.G.¹*¹Department of Pharmacy, Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Armenia²Department of Pharmaceutical Technology, Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Armenia³Arpimed Pharmaceutical Company, Armenia**Keywords:** Gummi Armeniaca, starch, biowaiver, paracetamol tablets.

Gummi Armeniaca is one of the perspective natural excipient, which quantitative composition is similar to Gummi Arabica. The aim of this study was assessment of the bioequivalence paracetamol 50 mg tablets containing Gummi Armeniaca or potato starch by biowaiver method.

The paracetamol 50 mg tablets were prepared by liquid granulation methods. Dissolution was performed according to WHO method (dissolution media-900 ml, at $37^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ temperature, standard buffer media at pH 1.2, 4.5, 6.8) using the USP Apparatus 2 (Erweka DT 60, Germany) at 75 rpm. All media have been prepared according to USP XXX (USP-NF 25). The sampling was carried out at 5, 10, 15, 20, 30 and 45 min for the dissolution profile. Quantitative detection has been performed by spectrophotometric method using UV-VIS spectro-

photometer at 243 nm. Statistical analysis was carried out using Microsoft Excel software.

Obtained data indicate that Gummi Armeniaca containing paracetamol tablets (50 mg) were rapidly dissolved in all three dissolution media. Potato starch containing paracetamol 50 mg tablets weren't dissolved rapidly in all three dissolution media and Gummi Armeniaca and starch contained tablets dissolution profiles aren't similar. The percent relative standard deviation (% RSD) for all time points fulfills requirements ($\leq 20\%$ for 15 min, $\leq 10\%$ for other time points), so results are valid.

Gummi Armeniaca containing tablets show higher solubility than potato starch containing tablets. As a hydrophilic polymer, Gummi Armeniaca bellies in dissolution media and prolongs disintegration time. It increases drug substances release from the tablet and can be used as an excipient in prolonged drug forms.

EX VIVO ASSESSMENT OF DRUG PERMEABILITY

Shabalin M., Volkov A.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Federation

Keywords: permeability, diffusion, cell Franz, Fick's law, membrane.

Transdermal drug delivery is preferred over other routes of administration because it is less toxic, provides uniform release and has few side effects.

Transdermal diffusion assessment is an important parameter for toxicity assessment and quality control of drugs.

As we all know, diffusion is the process of mutual penetration of molecules or atoms of one substance between molecules or atoms of another, leading to the equalization of their concentrations. Diffusion is the driving force.

Over the years, diffusion experiments have become one of the most important research methods for transdermal drug administration. Such testing is very useful not only for the design and development of new formulations, but also for the purposes of toxicity testing and quality control.

One method for assessing permeability is the in vitro method. It allows you to assess the possibility of penetration of LV through the skin with the required therapeutic rate, as well as the degree of metabolism of the substance in the skin.

Using the Franz diffusion cell for the study, it is possible to obtain data sufficient to compare the rate of release and diffusion in different systems and draw conclusions about the corre-

sponding differences in the mechanism of the process.

Consider the construction of a vertical diffusion cell. The cell is clogged to exclude air bubbles that may affect the test results.

Two cell sizes are available. The standard cell has a surface diameter of 15 mm and a receiving volume for the test substance to about 6 ml. A Large cell has a hole diameter of 20 mm and a volume of about 20 ml.

Both cells are equipped with inputs to facilitate sample entry and removal. The contents of the cell during the experiment are constantly mixed with a magnetic stirrer and a spiral stirring element, to ensure the homogeneity of the temperature distribution and the necessary mixing of the substance.

The sample holder consists of three layers – a transparent disc to support the sample, a polytetrafluoroethylene (PTFE) ring, and a 25 mm diameter polyvinylidene fluoride disc membrane (imitating skin).

This three-layer element is held together by a spring clip with three legs, which also serves to place the element on the cell.

The use of the Franz cell in the development of transdermal drugs allows us to investigate the permeability and permeability of the test substance from the exposure time of the transdermal system.

POLYPHENOLS INHIBIT THE FORMATION OF BACTERIAL BIOFILMS

Solenova E., Konovalova O., Georgieva K., Pavlova S.

Chuvash State University named after I.N. Ulianov, Russian Federation

Keywords: polyphenols, bacterial biofilms, resistance, *S. aureus*.

There is a review of the world scientific research of the anti-biofilm activity of polyphenols - secondary plant metabolites is presented in this thesis. The hypothetical mechanisms of the anti-biofilm activity of some representatives of this class and their spectrum of activity are considered.

The formation of bacterial biofilms is one of the common factors of pathogenicity of bacteria. The search of new substances with anti-biofilm activity is becoming increasingly important due to the growth of microbial resistance to antibiotics.

Gram-positive activity. Antistaphylococcal anti-biofilm activity was noted in xanthohumol, apigenin, physetin, chrysenone, apygenin, physiin, quercetin and tannic acid. It is important that such activity in 1,3-bis-(2-hydroxy-phenyl)-propanone in relation to clinical isolates of *MRSA* at low concentrations (6.25 µg/ml). Processing baicalin already formed biofilm reduces the production of staphylococcal enterotoxin A and the concentration of α-hemolysin, and inhibits the operation quorum sensing *agrA* system regulators *S. aureus*.

Gram-negative activity. Plumbokatechin A, 8-O-methylresveratrol and kaempferol 3-O- (6'-O-acetyl) -β-D-galactopyranoside, catechins suppressed the formation of *P. aeruginosa* biofilms. Quercetin at a concentration of 16 µg/ml inhibited the formation of biofilms.

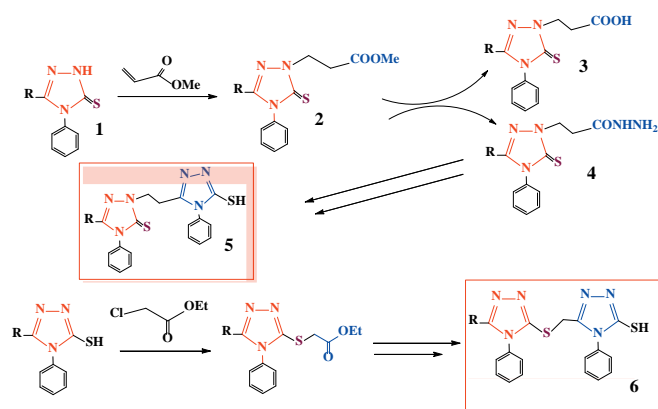
Epigallocatechin gallate affects the operation of the QS of *P. aeruginosa*: inhibits the ability of Fap to form fibrils and reduces the amyloid-specific fluorescent signal of thioflavin. Also, the anti-biofilm properties of epigallocatechin gallate were found in relation to *S. mutans*, *S. maltophilia*, *P. gingivalis*, *E. faecalis*. Sinenshetin, narangenin, hesperedin, neohesperidin, neoeriocitrin, apigenin, chrysin, luteolin, protocatechin, and vanilla acids showed strong inhibition of the formation of *E. coli* biofilms.

The anti-biofilm activity of polyphenols is presented mainly in relation to *S. aureus* (including *MRSA*) in moderate and low concentrations. In the future, it can be the basis for applied developments, i.e., the antistaphylococcal coating of large joint endoprostheses.

UDC: 544.616-092.9

SYNTHESIS OF BIS-1,2,4-TRIAZOLES OF A NEW STRUCTURE AND THE EFFECT OF THEIR STRUCTURE ON THE NEMATICIDAL ACTIVITY OF THE LATTERGhochikyan T.V.¹, Galstyan A.S.¹, Samvelyan M.A.¹, Jacob C.²¹ Faculty of Chemistry, Yerevan State University, Yerevan, Armenia² Division of Bioorganic Chemistry, School of Pharmacy, Saarland University, Germany**Keywords:** bis-1,2,4-triazoles, nematicidal activity.

New methods for the synthesis of bis-1,2,4-triazoles previously not described in the literature have been developed according to the schemes below.



By screening of the compounds obtained it was found that almost all compounds affected the activity of agricultural nematodes, but that effect depended on the structure of the studied

compound. As can be seen from the above structural formulas, the sulfur atom can be in various states – in thiol or thionic. The thionic form has an antioxidant property, which is clearly established by studies on ergotienone. The thionic form is a fixed state of sulfur, does not have a higher oxidative state and therefore acts as an antioxidant, which contributes to the growth of nematodes. Comparing the data obtained from the studies of compounds 2, 3, 4, it can be stated that the influence of functional groups on increasing the life of nematodes is so small (3-5%) that this property is due to the starting compound 1. Since the sulfur atom in these compounds is in the thionic form, it can be stated that the thionic form of the sulfur atom contributes to an increase in the life of nematodes. It is also revealed that triazolo-triazoles 5 are inactive; since the thionic form is an antioxidant, and the thiol form acts as an oxidizing stressor, the inactivity of these compounds can be interpreted as an antagonistic interaction between the two forms, which results in the suppression of nematicidal activity. Under the same conditions and at the same concentrations of compound 6, the vital activity of nematodes is decreased by 35–40%, which can be explained by the presence of a free thiol group and complete screening of the second sulfur atom.

UDC: 615.21:616.831

CORRECTION OF EXPERIMENTAL CEREBRAL CIRCULATION DISORDERS AND THEIR BEHAVIORAL OUTCOMES BY MESEDIN

Tananyan A.G., Bekyan R.S., Baykov A.V.

Department of Pharmacology, Yerevan State Medical University, Armenia

Keywords: mesedin, neuroprotection, cerebral ischemia, behavioral outcomes.

Carried out investigation revealed that the mesedin neuroprotective properties on the brain tissue caused by acute ischemic disorders which are first reason of disability and the second reason of mortality all over the world. Mesedin is (2-(2-methylamino-4-thiazolyl)-1,4-benzodioxane hydrochloride) – a new α -adrenoblocker with antihypoxant and antiaggregant effects synthesized in the Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA.

The study of the effect of mesedin under condition of acute cerebral circulation disorders induced by ligation of the right common carotid artery revealed the ability of preparation to recover the impaired brain blood flow without any notable changes in the systemic arterial pressure. It was obtained, that one

of the possible mechanisms of registered prevention of damaged cerebral microcirculation is mesedin's ability to prevent activation of lipid peroxidation and protein carbonylation. It was demonstrated, that mesedin eliminates the behavioral changes monitored in elevated plus maze (EPM) and rotarod tests and memory impairments registered in the passive avoidance test in local brain ischemia caused by MCAO. Neuroprotective effect of mesedin was confirmed by morphological investigation of brain structure changes observed in local ischemia.

Thus the presented studies demonstrate that mesedin could be serve as a potential agent for correction of cerebrovascular disorders by stimulation of brain circulation, improvement of morphological structural, neurobehavioral and metabolic outcomes of ischemic disorders of brain tissue.

UDC: 615.28:579.61-085

DEVELOPMENT OF SYMBIOTIC BIOPHARMACEUTICAL PREPARATIONS FOR IMPROVEMENT MATERNAL AND INFANT HEALTH

Danielyan L.V., Hovhannisyan H.G.

Scientific and Production Center "Armbiotechnology" NAS RA, Yerevan, Armenia

Keywords: *biopharmaceuticals, lactic acid bacteria, probiotics, human milk microflora.*

The recent studies have shown that from the third trimester of pregnancy breast milk formed transitory microflora, which persist during all lactation period. The lactic acid bacteria (LAB) from consumed milk protect babies from infections and contributed formation of the immune system. Because of breast milk microbes are originated from intestine microbiome they differ between individuals and sometimes consist of poor quality microorganisms even pathogens.

The aim of this study is improvement of breast milk microflora by creation of symbiotic preparations consisting of LAB isolated from breast milk and inulin packaged in capsule and tablet forms

intended to women intake at third trimester of pregnancy.

LABs were isolated from healthy women breast milk. Utilization of inulin was studied in modified MRS medium where glucose was substituted by inulin. The growth rate of LAB cultures were determined by measuring of optical density.

All isolated lactobacillii and lactococci strains were subjected to inulin consumption testing issue. It was found that three of 43 strains belong to *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactococcus raffinolactis* easily utilized inulin and not inferior glucose at all. The mentioned strains in case of simultaneous cultivation did not express antagonism against each other. The lack of antagonism enables joint use of these LABs for enhancing effectiveness of mother gut colonization.

UDC: 615.32:582

STUDY ON LEMON BALM PHYTOCHEMICAL COMPOSITION AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY IN RA

Tonoyan I.M., Ghochikyan A.T., Topchyan H.V.

Department of Drug Technology, Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi

Keywords: *lemon balm, extractive substance, polyphenols, flavonoids, pharmacological activity, anti-inflammatory effect.*

Plant polyphenols exhibit not only antiviral, anti-inflammatory but also antioxidant activity protecting the body from the destructive influence of free radicals. Polyphenol compound source with high content of phenol carbonic acid is Lemon balm (*Melissa officinalis*) which is widely spread in Armenia and Artsakh flora. Anti-inflammatory effect of Lemon balm leaf aqueous-alcoholic extract is due to rosmarinic acid as well as some other polyphenol compounds that are contained in plants.

Taking into account the abundant chemical composition and multifunctional activity of the experimented plant, the purpose of this study is to obtain Lemon balm extracts in RA implementing different technological methods and solvents. In the process of research the quantitative indicators of raw materials, the quantitative analysis of the main compounds responsible for biological effects (tannins, flavonoids, ascorbic acid, organic acids and phenol carbonic acids) as well as the assessment of the anti-inflammatory activity of the obtained extracts in vitro and in vivo were defined.

It was also aimed at defining Lemon balm herb collected between June and September (flowering stage) and dried approximately 14 days. Aqueous-alcoholic extracts of dry raw materials with different concentrations were prepared according to the methods specified in State Pharmacopoeia XI. Then the study of phytochemical composition and especially extractive substance, phenol carbonic acid, tannin, free organic acid and ascorbic acid determination were carried out.

5% emulsion ointment was prepared from Lemon balm leaf thick extract which was subsequently tested in white, non-tribal, adult, 180-200g male rats in the model of the anti-inflammatory

activity on ear.

The calculation of extractive substance content obtained from Lemon balm leaf extract are reflected in the relevant table.

Quantitative content of extractive substance, phenol carbonic acid, tannin, free organic acid, ascorbic acid in Lemon balm different extracts.

Extractive substances	Quantitative content of the studied raw materials	Quantitative content by literature data
phenol carbonic acid	8.24%	3-6%
tannin	18.22%	5%
free organic acid	29.23%	-
ascorbic acid	138.2 mg/%	up to 150 mg%
extractive substances in aqueous extract	30%	not less than 22%
extractive substances in 50% aqueous-alcoholic extract	32%	
extractive substances in 70% aqueous-alcoholic extract	25%	

The research on Lemon balm leaf thick extract was carried out to study the anti-inflammatory effect of emulsion ointment. The inner surface of the left and right ears of the rats was cleansed and prepared with 0.03 ml of xylene with anesthesia and 5% emulsion ointment obtained from Lemon balm leaves and ointment base (left ear was used as an indicator applied). After 90 minutes of xylene cultivation both ears were cut and weighed. The anti-inflammatory effect of the ointment was estimated to be 23.5% with the difference in right and left ear mass.

Our research confirmed that Lemon balm is abundant in extractive substances especially the maximum content has been found in 50% aqueous alcoholic extract.

Phenol carbonic acid, tannin and ascorbic acid quantities have

even exceeded the data recorded in literature. Thus, based on the acquired data it becomes possible to substantiate the high indices of emulsion ointment anti-inflammatory effect.

UDC: 615.32:549

DETERMINATION OF MINERAL COMPOSITION OF THE RAW MATERIAL OF ZIZIPHORA CLINOPODIOIDES (LAM.)

Ulikhanyan G.R.^{1,2}, Galstyan H.M.^{2,3}, Chichoyan N.B.²

¹ Department of Medical Physics, Yerevan State Medical University after M. Heratsi

² Department of Pharmacognosy, Yerevan State Medical University after M. Heratsi

³ Institute of Hydroponics Problems after G.S. Davtyan; National Academy of Sciences Republic of Armenia

Keywords: *Ziziphora clinopodioides* Lam., macro- microelements, thermo emission spectral analysis.

The herbal medicines are being widely used for the last decade in the pharmaceutical market, and the greatest attention in the scientific studies is paid to the influence of environmental factors on the dynamics of accumulation of macro, micro and ultra microelements contained in the plant raw material.

The study of the mineral composition of the raw material of wild growing *Z. clinopodioides*, and cultivated in soil and in hydroponics conditions, were carried out with the thermo emission spectral analysis method in the laboratory of the spectral analysis, in Institute of Geological Sciences, NAS RA using a diffraction spectrograph (DFS-8).

The current study indicated that raw material *Z. clinopodioides* contain biogenic elements, 7 of which are essential (Na, Ca,

Mg, Fe, Cu, Mo, Mn), and 5 conditionally essential (Si, Ti, V, Ni, Al). In the mineral composition *Z. clinopodioides*, in the addition to the above listed elements, vital elements as Zn, Mo, Co, V, Ni, were also found, which are part of the enzymes, and participate in biosynthesis of many biologically active substances as activators. Such toxic elements, as Pb, As, Cd, were not found in the mineral composition of the raw material.

Analysis of the obtained data shows that the quantity of heavy metals found in the samples of *Z. clinopodioides* are within the limits of the norms regulated by San PiN RF 2.3.2 1078-01.

Thus, the raw material of wild growing *Z. clinopodioides* in the flora of Armenia and Artsakh, and cultivated in soil and in hydroponics conditions, are environmentally friendly.

UDC: 542.91

SYNTHESIS AND SEPARATION OF Z,E-ISOMERS OF SOME NITROSO GROUP CONTAINING ORGANOPHOSPHORUS COMPOUNDS

Kirakosyan V.G.^{1,2}, Davinyan A.M.^{1,3}, Melikyan L.A.¹

¹Scientific Centre of Drug and Medical Technology Expertise academician E.Gabrielyan, Armenia

²Yerevan State University, Armenia

³Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Armenia

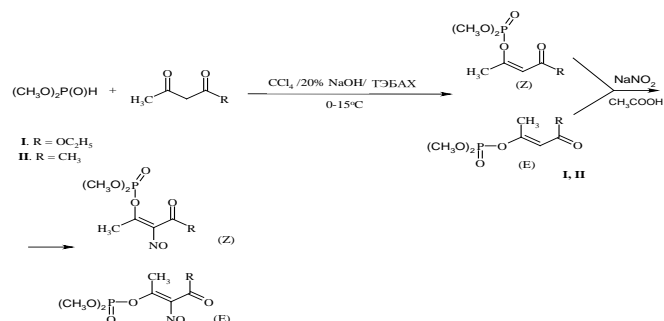
Keywords: *Z,E-isomers*, nitrosation, separation, HPLC.

The analysis of literature data indicates a limited number of organophosphorus compounds containing nitroso group, whereas the nitroso group is well known for its high biological activity.

The purpose of this study is to develop methods for synthesis of new *Z,E-isomers* of nitroso-containing organophosphorus compounds and separation, followed by a study of their biological properties.

We have focused on a method based on the initial synthesis of *Z,E-isomers* of ethyl 3-(dimethoxyphosphoryloxy)but-2-enoate (I) and 4-(dimethoxyphosphoryloxy)-3-penten-2-one (II), under the conditions of Todd-Atherton reaction with further introduction of the nitroso group. It should be noted, that nitrosation of obtained phosphates proceeds easily and leads to a mixture of *Z,E-isomers* a ratio of 75%:25% (I) and 85%:15% (II),

the total yields of 52% and 50%, respectively.



Continuing research in this direction, we developed a simple and rapid HPLC method of separation *Z,E-isomers* (compound I), using as a mobile phase 0.05M aqueous tetrabutylammonium bisulfate -CH₃CN (80:20), flow rate 1 ml/min, injection volume is

20 µl, analytical wavelength is 214 nm. Samples concentrations are 0.1 mg/ml.

1. Chromatographic separation of Z and E-isomers of ethyl 3-(di-

methoxyphosphoryloxy)but-2-enoate. Peaks 1. Z-isomer (RT 26.626). Peaks 2. E-isomer (RT 29.891).

UDC: 615.21:616.831-005.1

THE PREVENTION OF LIPOFUSCIN ACCUMULATION IN RAT BRAIN UNDER CONDITION OF LOCAL PERMANENT ISCHEMIA BY GABA-ERGIC PREPARATION

Meliksetyan V., Stepanyan A., Hakobyan A., Baghdasaryan M., Arakelyan A., Mirzoyan N.

Clinical Pharmacology Department, Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Republic of Armenia

Keywords: brain permanent ischemia, lipofuscin, 5-hydroxyadamantane-2-one.

Impairment of cerebral circulation worldwide remains one of the main causes of mortality and disability. Recent studies have shown that 5-hydroxyadamantane-2-one – GABA-ergic preparation, demonstrated cerebrovascular, anxiolytic and neuroprotective activity in experimental models of brain ischemia. It was also established that local permanent ischemia caused by occlusion of the middle cerebral artery (OMCA) leads to increase in lipofuscin concentration in both hemispheres of brain. Thus, the aim of this study was to investigate the influence of this preparation on lipofuscin concentration in the conditions of local permanent cerebral ischemia.

The study was performed on 60 outbred white rats. Model of local cerebral ischemia was performed by left-sided occlusion of the middle cerebral artery. The quantitative measurement

of lipofuscin in the brain tissue was carried out by fluorescence spectroscopy.

Quantitative measurement of lipofuscin after daily intraperitoneally administration of 5-hydroxyadamantane-2-one at dose 100 mg/kg revealed significant decrease in its concentration in both hemispheres of rat brain on the sixth and the twelfth days after OMCA in comparison with control group of untreated animals. The results of the sixth day were 4.01 ± 0.76 and 3.65 ± 0.92 (control group: 7.01 ± 1.32), the twelfth day – 3.55 ± 0.64 and 3.26 ± 0.54 (control group: 6.62 ± 1.25) for the left and right hemispheres, respectively.

GABA-ergic preparation 5-hydroxyadamantane-2-one prevents excessive lipofuscin accumulation in both hemispheres of rat brain under the conditions of local permanent cerebral ischemia.

UDC: 614.2:616-053.2

ESSENTIAL MEDICINES FOR CHILDREN

Vardanyan L., Kazaryan I.

Department of Pharmaceutical Management, Yerevan State Medical University after M. Heratsi

Access to medicines for children remains a serious problem worldwide. The World Health Organization (WHO) has developed a Model List of Essential Medicines for Children (EMLC). However, many essential medicines are still not covered by National Essential Medicines Lists in some countries. The objective of this work was to examine the current situation with access to essential medicines for children in Armenia.

The Armenian Essential Medicines Lists (AEML) of 2013 and 2018, the Lists of medicines authorized in Armenia (2013, 2019) were analyzed. The following indicators were calculated: the percentage of medicines from the WHO EMLC that were included in the current AEML and that were registered in Armenia.

In 2013, 74.1% of all the active ingredients from WHO EMLC were included in the AEML, 62.0% were authorized. In 2019, 81.2% of all the active ingredients from WHO EMLC were included in the AEML, 61.5% were authorized. The results of studies carried out in 2013 and in 2019 showed that the percentage of essential medicines for children recommended by WHO, which were covered by AEML, has increased, and those which are registered in the country stayed almost unchanged.

Essential medicines for children recommended by the WHO are covered by the medicines supply system for children in Armenia, yet not in full. Development and approval of Armenian EMLC can be considered an important approach.

UDC: 65.1:614.27:614.1:312

PRICES OF ORIGINATOR BRAND AND GENERIC MEDICINES AT COMMUNITY PHARMACIES*Vardanyan L., Kazaryan I., Sevikyan A.**Department of Pharmaceutical Management, Yerevan State Medical University after M. Heratsi*

Many outpatients in Armenia purchase medicines out-of-pocket and some pharmaceuticals can be unaffordable for such patients. The objective of this study was evaluating the availability and prices of medicines available for outpatients in pharmacy outlets in Armenia.

Data on availability and patient prices for medicines containing 50 tracer medicines were collected from 30 private pharmacy outlets in Yerevan. For each medicine all the products authorized in Armenia were included in the Survey form.

49 selected tracer active ingredients were available in pharmacy outlets. The originator brands (OB) for 21 and generics for 45 active ingredients studied were available on the pharmaceutical market. For four medicines only the originator brands were found. For other four active ingredients more than ten gener-

ics were available on the pharmaceutical market. OBs for 15 of 17 medicines were higher priced than lowest priced generics (LPGs). Using matched medicine pairs (OBs:LPGs ratio for 17 medicines), OBs were on average 9.8 times the price of LPGs. Five OBs were more than ten times more expensive than the LPGs.

Lowest priced generic equivalents were more available than originator brands, however, they were found not for all the medicines. Originator brands were many times more expensive than the lowest priced generics. High prices can compromise affordability of medicines for those outpatients who purchase medicines out-of-pocket. New approaches to medicines supply are necessary to assure availability of low priced generics and to manage medicines prices for outpatients.

UDC: 615.21:616.89-008

EFFECT OF NOVEL ALPHA 2-ADRENOBLOCKERS ON THE BEHAVIORAL ACTIVITY OF RODENTS UNDER THE NOISE ACTION*Manukyan A.¹, Grigoryan A.², Hunanyan L.¹, Grigoryan A.¹, Manukyan M.³, Mkrtchyan V.³, Melkonyan M.¹*¹ *Department of Medical Chemistry, YSMU after M. Heratsi, Yerevan, Armenia*² *Department of Pathophysiology, YSMU after M. Heratsi, Yerevan, Armenia*³ *Graduate student of, YSMU after M. Heratsi, Yerevan, Armenia***Keywords:** *noise, α 2-adrenoblockers, behavior, open field.*

Industrial and environmental noise exposure is capable to result in many detrimental effects on the human organism, particularly hypertonic disease, neurological and mental disorders, hearing loss. A study carried out on animals have revealed that chronic noise-induced oxidative stress leads to the significant biochemical changes in different tissues, which could be modulated with the help of the antioxidants and other bioactive compounds including α 2-adrenoblockers. It was also shown deviation in animals' behavior under the noise action. The goal of this investigation is to study the effects of the α 2-adrenoblockers, beditin (2mg/kg) and mesedin (10mg/kg), on the behavioral activity of the rats subjected to the noise action using open field test. Investigations were carried out on non-linear Albino male rats, divided into 4 groups.

The duration of white noise (91dBA) influence was 7, 30 and 60 days, each day 8hr exposition. Animals were injected mesedin and beditin repeatedly (6 times per week, intraperitoneally). The analysis was performed using Any-maze system. After 7, 30 and 60 days of the noise exposure the number of entries into the center, time spent in the central zone decreased, meanwhile the average freezing score increased extremely which indicates increased levels of anxiety and decreased locomotor activity, the intensity of which were in dependence on the duration of noise action. Administration of α 2-adrenoblockers mesedin and beditin to the animals revealed anxiolytic effect on the studied parameters under the chronic acoustic stress conditions. It worth to mention that effect of mesedin was more pronounced.

Հեղինակ	Էջ
Ալեքսանյան Գ.Վ.	75
Առաքելյան Ջ.Խ.	20
Ավագյան Ա.Տ.	20
Ավետիսյան Լ.Ռ.	75
Բարդախյան Ս.Գ.	20
Չոհրաբյան Դ.Գ.	20
Խաչատրյան Ս.Յ.	65
Խաչիկյան Ն.Զ.	75
Հայրապետյան Ա.Վ.	28
Հայրապետյան Ա.Վ.	52
Հարությունյան Լ.Ա.	20
Մանուկյան Ա.Ռ.	71
Միրզոյան Յ.Յ.	28
Մխիթարյան Ս.Գ.	20
Մկրտչյան Ս.Յ.	75
Պայլոզյան Ժ.Յ.	71
Սաֆարյան Լ.Լ.	20
Տանանյան Ա.Յ.	20
Զոհրանյան Ա.Յ.	75
Աзатян В.Ю.	15
Айвазян А.А.	36
Аракелян С.С.	36

Հեղինակ	Էջ
Асатрян Т.К.	82
Балабанян В.М.	82
Варданян В.С.	36
Есаян Л.К.	15
Минасян А.М.	36
Мкоян Г.Ю.	8
Налбандян С.Р.	82
Секоян Э.С.	39
Симонян А.Х.	36
Хачатрян Г.А.	15
Худавердян М.Д.	15
Абгарян К.Н.	3
Elbakyan A.V.	3
Gevorgyan Z.H.	3
Hovhannisyan M.S.	3
Manukyan K.Gh.	3
Muradyan D.M.	3
Poghosyan G.M.	3
Shekoyan V.A.	3
Stepanyan A.H.	3
Zalinyan S.Yu.	3

