MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF ARMENIA
HEMATOLOGY CENTRE AFTER PROF. R.O.YEOLYAN
ARMENIAN HEMATOLOGY ASSOCIATION

ISSN 1829-0299

Armenian Journal of Blood and Cancer

№ 1 (25) 2018

ARMENIAN JOURNAL OF BLOOD AND CANCER

Editor-in-Chief
S.H.Danelyan, MD, PhD.

Assistant Editor
P.A.Ghazaryan, PhD, DSci, Prof.

Secretary-in-Chief
A.A.Pepanyan, PhD, *arminepepanyan@gmail.com*

Editorial Board
K.G.Adamyan, MD, PhD, DSci, Prof. (Mem. NAS RA),
H.M.Galstyan, MD, PhD, DSci, Prof. (Corr. Mem. NAS RA),
V.P.Hakobyan, MD, PhD, DSci, Prof. (Mem. NAS RA)

Editorial Advisory Council
M.I.Aghajanov, PhD, DSci, Prof., Ye.S.Amirkhanyan, MD, PhD,
S.S.Gambarov, MD, PhD, DSci, Prof., G.A.Gevorkyan, PhD, DSci, Prof.,
H.L.Ghazinyan, MD, PhD, E.H.Grigoryan, PhD, DSci, Prof.,
S.V.Hambardzumyan, MD, PhD,DSci, N.A.Melkikyan, MD, PhD,
L.B.Muradyan, MD, PhD, L.S.Sahakyan, PhD, E.S.Sekoyan, MD, PhD, DSci, Prof.,
A.H.Trchunyan, PhD, DSci, Prof. (Corr. Mem. NAS RA), A.H.Voskanyan, MD, PhD,
G.A.Yeganyan, MD, PhD, DSci, Prof., A.R.Yeremyants, MD, PhD, P.Zelveyan, MD,PhD,
A.V.Zilfyan, MD, PhD, DSci, Prof.

International Editional Advisory Counsil
M.Abashidze, MD, PhD, DSci, Prof. (Georgia), D.Bakchovadinov, MD, PhD, DSci, Prof. (Tajikistan),
J.Kiladjian, MD, PhD (France), M.Heisel Kurth, MD, PhD (USA), N.Key, MD, PhD (USA),
A.Melikyan, MD, PhD, DSci, Prof. (Russia), L.Papayan, MD, PhD (Russia),
E.V.Roytman, MD, PhD, DSci, Prof. (Russia), A.Vorobyov, MD, PhD, DSci, Prof. (Russia),
G.Yosava, MD, PhD (Georgia)

Computer Design
G.F.Harutyunyan

Editor: “Center of Haematology after prof. R.Yeolyan” CJSCo.
Address: str. 7 H.Nersisyan, Yerevan, Armenia, 0014 Phone +374 10 283893
E-mail: *armbjournal@gmail.com*
Web site: *http://www.blood.am*
Certificate N 01A016108, date of issue 14.08.1995.
In charge of edition: S.H.Danelyan.
Capacity: 56 pages.

ARMENIAN JOURNAL OF BLOOD AND CANCER

Գլխավոր խմբագիր
Ս.Ս.Դանելյան (բ.գ.թ., դոցենտ)

Գլխավոր խմբագրի տեղակալ
Պ.Ա.Ղազարյան (կ.գ.դ., պրոֆ.)

Պատասխանատու քարտուղար
Ա.Ա.Պեպանյան (կ.գ.թ., դոցենտ) *arminepepanyan@gmail.com*

Խմբագրական կոլեգիա
Կ.Գ.Ադամյան (բ.գ.դ., պրոֆ., ՀՀ ԳԱԱ ակադ.),
Հ.Մ.Գալստյան (բ.գ.դ., պրոֆ., ՀՀ ԳԱԱ թղթ. անդ.),
Վ.Պ.Հակոբյան (բ.գ.դ., պրոֆ., ՀՀ ԳԱԱ ակադ.)

Խմբագրական խորհուրդ
Մ.Ի.Աղաջանով (կ.գ.դ., պրոֆ.), Ե.Ս.Ամիրխանյան (բ.գ.թ.),
Գ.Ա.Գևորգյան (կ.գ.դ., պրոֆ.), Է.Գ.Գրիգորյան (բ.գ.դ., պրոֆ.),
Գ.Ա.Եգանյան (բ.գ.դ., պրոֆ.), Ա.Ռ.Երեմյանց (բ.գ.թ., դոց.),
Պ.Ա.Զելվեյան (բ.գ.թ., դոց.), Ա.Վ.Զիլֆյան (բ.գ.դ., պրոֆ.),
Ա.Հ.Թռչունյան (կ.գ.դ., պրոֆ., ՀՀ ԳԱԱ թղթ. անդ.),
Ս.Վ.Համբարձումյան (բ.գ.դ., դոց.), Հ.Լ.Ղազինյան (բ.գ.թ., դոց.),
Ս.Ս.Ղամբարով (բ.գ.դ., պրոֆ.), Ն.Ա.Մելքիկյան (բ.գ.թ.),
Լ.Բ.Մուրադյան (բ.գ.թ., դոց.), Ա.Հ.Ոսկանյան (բ.գ.թ., դոց.),
Լ.Ս.Սահակյան (կ.գ.թ.), Է.Ս.Սեկոյան (բ.գ.դ., պրոֆ.)

Միջազգային խմբագրական խորհուրդ
Մ.Աբաշիձե, MD, PhD (Վրաստան), Դ.Բախովադինով, MD, PhD (Տաջիկստան), Ջ.Քիլաջայն, MD, PhD (Ֆրանսիա), Ա.Լ.Մելիքյան, MD, PhD (ՌԴ, Մոսկվա), Գ.Յոսավա, MD, PhD (Վրաստան), Լ.Պ.Պապայան, MD, PhD (ՌԴ, Ս-Պ), Ե.Ռ.Ռոյտման, MD, PhD (ՌԴ, Ս-Պ), Ա.Ի.Վորոբյով, MD, PhD (ՌԴ, Մոսկվա), Ն.Քեյ Մ., MD, PhD (ԱՄՆ), Մ.Հեյզել Քուրտ, MD, PhD (ԱՄՆ)

Համակարգչային ձևավորում
Գ.Ֆ.Հարությունյան

Լրատվական գործունեություն իրականացնող՝
ՀՀ ԱՆ «Պրոֆ. Ռ.Հ.Յոլյանի անվան Արյունաբանական կենտրոն» ՓԲԸ:
Հասցե՝ ՀՀ ք. Երևան 0014, Հ.Ներսիսյան 7 Հեռ.՝ +374 10 283893
Էլ փոստ.՝ *armbjournal@gmail.com*
Կայք՝ *http://www.blood.am*
Վկայականի համարը՝ 01Ա016108, տրված՝ 14.08.1995:
Համարի թողարկման պատասխանատու՝ Ս.Հ.Դանելյան:
Ծավալը՝ 56 էջ:

ARMENIAN JOURNAL OF BLOOD AND CANCER

Главный редактор
С.О.Данелян (к.м.н., доцент)

Заместитель главного редактора
П.А.Казарян (д.б.н., проф.)

Ответственный секретарь
А.А.Пепанян (к.б.н., доцент) *arminepepanyan@gmail.com*

Редакционная коллегия
К.Г.Адамян (д.м.н., проф., акад. НАН РА),
В.П.Акопян (д.м.н., проф.,акад. НАН РА),
А.М.Галстян (д.м.н., проф., чл.-корр. НАН РА)

Редакционный совет
М.И.Агаджанов (д.б.н., проф.), Е.С.Амирханян (к.м.н.),
С.В.Амбарцумян (д.м.н., доц.), А.Г.Восканян (к.м.н., доц.),
С.С.Гамбаров (д.м.н., проф.), Г.А.Геворкян (д.б.н., проф.),
Э.Г.Григорян (д.м.н., проф.), Г.А.Еганян (д.м.н., проф.),
А.Р.Еремянц (к.м.н., доц.), П.А.Зелвеян (к.м.н., доц.),
А.В.Зильфян (д.м.н., проф.), А.Л.Казинян (к.м.н., доц.),
Н.А.Мелкикян (к.м.н.), Л.Б.Мурадян (к.м.н., доц.),
Л.С.Саакян (к.б.н.), Э.С.Секоян (д.м.н., проф.),
А.А.Трчунян (д.б.н., проф., чл.-корр. НАН РА)

Международный редакционный совет
М.Абашидзе, MD, PhD (Грузия), Д.Баховадинов, MD, PhD (Таджикистан), А.И.Воробьев, MD, PhD (РФ, Москва), Н.Кей, MD, PhD (США), М.Гейзл Курт, MD, PhD (США), Г.Иосава, MD, PhD (Грузия), Ж.Киладжян, MD, PhD (Франция), А.Л.Меликян, MD, PhD (РФ, Москва), Л.П.Папаян, MD, PhD (РФ, С.-Петербург), Е.В.Ройтман, MD, PhD (РФ, С.-Петербург)

Компьютерное оформление
Г.Ф.Арутюнян

Учредитель: АОЗТ “Гематологический центр им. проф. Р.О. Еоляна”
Адрес: 0014, ул. Г.Нерсисяна 7, Ереван, Армения. Тел.: +374 10 283893
Эл. почта: *armbjournal@gmail.com*
Сайт: *http://www.blood.am*
Номер свидетельства: 01 А 016108 от 14.08.1995. Подписано в печать: 26.12.2018.
Сдано в набор: 26.12.2018.
Ответственный за номер: С.О.Данелян. Объем 56 стр.
При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения автора.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Content

1. **ПУТИ СНИЖЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО КОНФЛИКТА ПРИ ГЕМОКОМПОНЕНТНОЙ ТЕРАПИИ**
Мусаелян Н.О., Абовян М.С., Еремянц А.Р. 5
2. **ՔՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ԲՆԱԾԻՆ ԻՄՈՒՆ ԱԶԴԱՆՇԱՆԻ ԴԵՐԸ ՄԻԵԼՈԴԻՍՊԼԱՍՏԻԿ ՀԱՄԱԽՏԱՆԻՇԻ ԱԽՏԱԾՆՈՒԹՅԱՆ ՄԵԽԱՆԻԶՄՆԵՐՈՒՄ**
Ա.Դ.Սևոյան, Պ.Ա.Ղազարյան 11
3. **ԻՄՈՒՆ ԹՐՈՄԲՈՑԻՏՈՊԵՆԻԿ ԾԻՐԱՆԱՑԱՆԻ ԱԽՏՈՐՈՇՈՒՄ ԵՎ ԲՈՒԺՈՒՄ. ՈՒՂԵՑՈՒՅՑ**
Հ.Ս.Խաչատրյան, Ն.Ս.Սարգսյան 16
4. **НОВЫЙ МЕТОД НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ АМИЛОИДОЗА ПРИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ**
Еганян Г.А., Амбарцумян С.В., Еганян Э.В., Казарян Д.М. 24
5. **ԷՐԻԹՐՈԴԵՐՄԻԱՅԻ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ՄՈՏԵՑՈՒՄՆԵՐԸ**
Խ.Մ. Խաչիկյան, Դ.Ա. Հարությունյան, Շ.Վ. Կարապետյան, Ա.Տ. Չալաբյան 28
6. **ՄՆՆԴԱՄԹԵՐՔԻ ՈՐԱԿԸ ԵՎ ԴՐԱ ԷԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԱՆՎՏԱՆԳՈՒԹՅԱՆ ՀԻՄՆԱԽՆԴԻՐՆԵՐԸ**
Ս.Ս.Հարությունյան, Կ.Շ.Սարգսյան 34
7. **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА НА ФОНЕ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА СМЕШАННОЙ HBV+HCV ЭТИОЛОГИИ И ВИЧ-ИНФЕКЦИИИ (клинический случай)**
Азатян В.Ю. 41
8. **ՄԱՐԴՈՒ ՈՒՂԵՂԻ ԱՆԱՏՈՄԻԱԿԱՆ ԱՌԱՆՁՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅԱՄԲ ՊԱՅՄԱՆԱՎՈՐՎԱԾ ՆԱԽԱՏՐԱՄԱԴՐՎԱԾՈՒԹՅԱՆ ԳՈՐԾՈՆԻ ԴԵՐԸ «ԽԱՂԱՄՈԼՈՒԹՅՈՒՆ» ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՄԲ ԱՆՀԱՏՆԵՐԻ ՄՈՏ**
Մ. L. Ալոյան 44
9. **ՎԵԳԵՏԱՏԻՎ ՎԻՃԱԿՈՒՄ ԳՏՆՎՈՂ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ԽՆԱՄՔԻ ԿԱԶՄԱԿԵՐՊՄԱՆ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ՀԱՐՑԵՐԻ ՄԱՍԻՆ**
Մ. L. Ալոյան 47
10. **ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅՈՒՆՈՒՄ ՊՈՐՏԱԼԱՐԱՅԻՆ ԱՐՅԱՆ ԱՐՅՈՒՆԱՍՏԵՂԾ ՑՈՂՈՒՆԱՅԻՆ ԲՋԻՋՆԵՐԻ ՊԱՀՊԱՆՄԱՆ ՌԱԶՄԱՎԱՐՈՒԹՅՈՒՆԸ**
Պեպանյան Ա.Ա., Իսրայելյան Կ.Ի. 51

УДК 615.38+616.15

ПУТИ СНИЖЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО КОНФЛИКТА ПРИ ГЕМОКОМПОНЕНТНОЙ ТЕРАПИИ

Мусаелян Н.О., Абовян М.С., Еремянц А.Р.

Гематологический центр имени проф. Р.Еоляна МЗ РА

Несовместимость по эритроцитарным, лейкоцитарным, тромбоцитарным антигенам или сывороточным белкам крови может стать причиной иммуногематологического конфликта. По данным Гематологического центра Армении, за последние 15 лет у 96 больных из 280 обнаружена сенсибилизация к эритроцитарным антигенам, преимущественно к антигену D. Шкала приоритета трансфузионно опасных антигенов для армянской популяции выглядит следующим образом: D>C>c>K>E>e. За 2000-2006 годы у 73% больных, получавших гемокомпонентную терапию, выявлена HLA сенсибилизация. С 2007 года, после перехода на использование отмытых эритроцитов, количество случаев HLA сенсибилизации уменьшилось в 3 раза (23%). Таким образом, для профилактики иммунологического конфликта у больных, получающих гемокомпонентную терапию, целесообразно проводить фенотипирование по трансфузионно опасным антигенам и антигенам системы HLA, равно как и использовать различные методы удаления лейкоцитов.

Ключевые слова: иммунологический конфликт, гемокомпонентная терапия, трансфузионно опасные антигены, HLA сенсибилизация, армянская популяция.

На сегодняшний день успехи в развитии учения об антигенном полиморфизме человека ставят новые проблемы и в области изучения антигенов группы крови, особенно в трансфузионной практике, в сфере выяснения причин иммунологических конфликтов.

В иммунологическом отношении кровь – одна из самых сложных тканей организма. Иммунологический конфликт – результат несовместимости при переливании компонентов крови, трансплантации органов и тканей, при беременности. Трансфузия аллогенных гемокомпонентов – это фактически трансплантация ткани, насыщенной антигенами, вызывающими целую гамму иммунологических сдвигов в организме реципиента с физиологическими и патологическими проявлениями. Следует отметить, что переливание компонентов крови от иммунологически совместимого донора в значительной мере способствует повышению эффективности гемотрансфузионной терапии. В патогенезе посттрансфузионных осложнений, вызванных несовместимостью крови донора и реципиента по системе АВО, ведущую роль играет разрушение (гемолиз) эритроцитов донора антителами реципиента, в результате чего в крови реципиента появляется свободный гемоглобин, биогенные амины, тромбопластин и другие биологически активные вещества [2,5].

Несмотря на заметное снижение числа посттрансфузионных реакций и осложнений у больных, в связи с использованием в качестве лечебного средства компонентов крови, однако из-за недостаточно тщательного подбора этих компонентов на совместимость с реципиентом, случаи развития посттрансфузионных осложнений, особенно у больных с многократными трансфузиями, продолжают иметь место.

Применение множественных переливаний больным с патологией крови, в хирургических клиниках, в онкологии, показало, что введение компонентов крови с учетом только антигенов системы АВО и резус может привести к сенсибилизации и, следовательно, последующие переливания компонентов крови могут явиться опасными для больного. Таким образом, возникает необходимость более широкого обследования антигенного состава крови, разработка более чувствительных методов определения антигенов, проведения типирования крови у респондентов и доноров [3,6].

Цель настоящей работы – определить частоту распределения трансфузионно опасных антигенов крови в армянской популяции, а также наметить пути снижения иммунологического конфликта при гемокомпонентной терапии.

Материал и методы

Была исследована кровь 240 больных с разными патологиями и 280 доноров банка крови Гематологического центра МЗ РА. Больные и доноры – лица армянской национальности. В работе приведены данные отделения иммуногематологии за последние 15 лет.

Определение АВО-принадлежности крови моноклональными анти-А, анти-В и анти А+В антителами перекрестным методом. Определение

АВО-принадлежности производили при температуре +15-25ºС. На белой фарфоровой или пластмассовой пластинке под соответствующим обозначением «анти-А», «анти-В» и «анти А+В» наносили по 1 большой капле соответствующих реагентов. Рядом с каплями реагентов наносили по одной маленькой капле исследуемой крови. После перемешивания пластинку покачивали и наблюдали за ходом реакции не менее 2-2,5 минут. Отрицательная реакция – агглютинации нет, положительная реакция – агглютинация есть. АВО-принадлежность определялась перекрестным методом. Суть метода: в исследуемой сыворотке (плазме) при помощи стандартных эритроцитов группы А (II) и В (III) определяли естественные α и β антитела системы АВО в сыворотке исследуемой крови, а на исследуемых эритроцитах при помощи моноклональных анти-А, анти-В и анти А+В антител определяли антигены системы АВО [5].

Определение антигенов D, C, E, c, и e на плоскости при комнатной температуре. На пластинку помещали 1-2 капли моноклональных анти-D, -C, -E, -c, -e реагентов, добавляли к каждой по 1 капле 35-50% взвеси исследуемых эритроцитов в собственной сыворотке и перемешивали стеклянной палочкой. Пластинку периодически покачивали. По истечении 5 минут в смесь добавляли по одной капле физиологического раствора. Оценивали степень агглютинации на плоскости в течение 2 минут. При положительном результате агглютинация появлялась на 20-30 секунде. При отрицательном – агглютинации не было. Положительный результат означал, что исследуемые эритроциты содержат антиген, соответствующий специфичности реагента. Отрицательный результат указывал на отсутствие в исследуемых эритроцитах соответствующего антигена [5].

Определение антигена Келл методом прямой агглютинации при комнатной температуре. На пластинку помещали 2 капли сыворотки анти-Келл и одну каплю исследуемых эритроцитов, перемешивали стеклянной палочкой. Пластинку покачивали и по истечении 5 минут добавляли 1 каплю физиологического раствора для снятия возможной неспецифической агглютинации эритроцитов. При положительном результате наблюдалась агглютинация, при отрицательном она отсутствовала [2].

Определение антилейкоцитарных антител системы HLA. Антитела системы HLA (антилейкоцитарные) были исследованы микролимфоцитотоксическим тестом по общепринятому методу Доссе [4].

Результаты исследования и обсуждение

Больные, получавшие трансфузии компонентов крови (эритроцитарной массы, тромбоцитарной массы, криопреципитата, свежезамороженной плазмы) могут сенсибилизироваться и в их организме вырабатываются специфические антитела к эритроцитарным, лейкоцитарным, тромбоцитарным антигенам, которых не было в собственной крови.

За последние 15 лет на антиэритроцитарные антитела была обследована кровь 280 доноров и 96 пациентов Гематологического центра Армении и различных клиник города Еревана. У 74 больных была выявлена сенсибилизация к эритроцитарным антигенам. Антитела к антигену D выявлены в 36 случаях, т.е. у 37,5%. В сыворотках больных выявлены антитела к другим минорным антигенам системы резус: C, c, E, e. К антигену C в 17 случаях – 17,7%, к c в 8 случаях– 8,3%; к антигену E в 4 случаях – 4,16%, к антигену e в 1 случаев – 1,04%. Можно заключить, что реципиенты с резус положительной принадлежностью также представляют собой группу риска для посттрансфузионных реакций и осложнений, как и резус отрицательные. Антитела к антигену Kell были обнаружены у 8,3% больных, которые получили эритроциты без исследования на антиген Kell. Это больные в большинстве случаях из других клиник города Еревана (табл. 1).

Таблица 1

Сенсибилизация к эритроцитарным антигенам у больных в общем количестве случаев посттрансплантационных реакций

Номенклатура антигенов резус системы	Антигены	Количество сенсибилизированных больных n=74
Rh1	D	37,5 %
Rh2	C	17,7 %
Rh3	c	8,3 %
Rh4	E	4,16 %
Rh5	e	1,04 %
	Kell	8,3 %

Необходимо отметить, что до 2004 года Kell антиген в Армении определялся только в донорской крови. С 2004 года этот антиген в обязательном порядке определяется и у пациентов Гематологического центра при проведении пробы на совместимость с эритроцитами донора. При подборе эритроцитов Kell-положительные компоненты крови получает только больной, у которого выявлен данный антиген.

На рисунках 1, 2 представлены сравнительные данные количества больных с сенсибилизацией к эритроцитарным и лейкоцитарным антигенам, для восполнения газотранспортной функции получавших эритроцитарную массу (2000-2006 гг.) или отмытые физиологическим раствором эритроциты (2007-2016 гг.).

В настоящее время имеются различные данные о шкале иммуногенности или трансфузионной опасности антигенов эритроцитов после антигенов А и В системы АВО [5]. По результатам наших исследований, располагая частоту антиэритроцитарных антител в убывающем порядке, шкала приоритета трансфузионно опасных антигенов для армянской популяции выглядит следующим образом: D>C>c>K>E>e.

Наиболее трансфузионно опасен резус-фактор – антиген D. В армянской популяции антигены С и с (Hr) более выражены по иммуногенности, чем антигены K (Kell) и E. Поэтому идентичность донора и реципиента по антигенам D, C, c, K, должна быть обеспечена в первую очередь, естественно, при совместимости по группе крови АВО. Шкала приоритета трансфузионно опасных антигенов для клинической практики важна. Она подтверждает значение эритроцитарных антигенов, таких, как D, C, c, K, E, e, как основных источников аллоиммунизации, равно как ив развитии посттрансфузионных реакций и осложнений.

Причиной посттрансфузионных реакций, особенно реакций негемолитического типа, являются лейкоциты, аллоиммунизация реципиента перелитыми антигенами системы HLA или гранулоцитами плазмы. К сожалению, в клинической практике все еще широко применяются трансфузии гемокомпонентов, не обедненных лейкоцитами. Антигены главного комплекса гистосовместимости представлены на лейкоцитах и тромбоцитах и являются главной причиной аллоиммунизации. Известно, что только лейкофильтрация снижает уровень лейкоцитов в эритроцитной массе и свежезамороженной плазме ниже иммуногенного – $1x10^6$ клеток на трансфузию [1,6].

Известно, что при проведении идентичной гемокомпонентной терапии у различных пациентов часть из них активно вырабатывают HLA-антитела, а

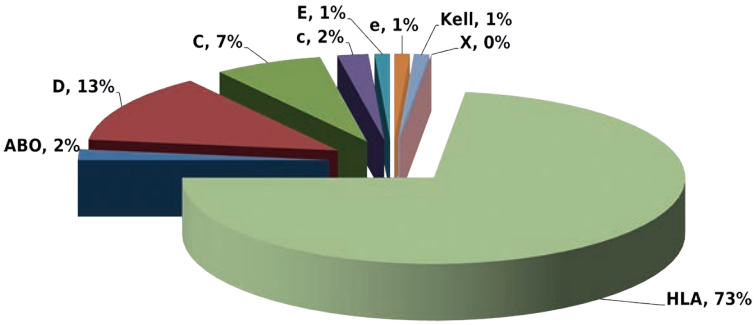


Рис. 1. Сенсибилизация к эритроцитарным и лейкоцитарным антигенам у больных за период 2000-2006 гг. n=129 *(при переливании эритроцитарной массы)*

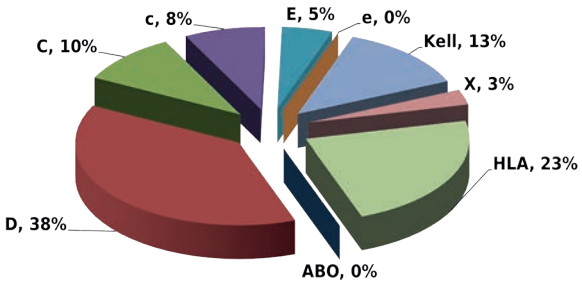


Рис. 2. Сенсибилизация к эритроцитарным и лейкоцитарным антигенам у больных за период 2007-2016 гг. n=39 *(при переливании отмытых эритроцитов)*

часть, напротив, не отвечает на сенсибилизирующие воздействия. Так как система HLA играет важную роль в формировании иммунного ответа, представляется актуальным изучение HLA-сенсибилизации у больных с многократными гемотрансфузиями.

Как известно, 2-4-х кратное отмывание эритроцитарной массы физиологическим раствором, приводит к удалению из неё примерно 90-95% содержащихся в этой массе лейкоцитов, тромбоцитов и их микросгустков, а содержание плазмы практически сводится к нулю, тем самым мы имеем возможность использовать для трансфузии реципиенту эритроциты с минимальным содержанием лейкоцитов, без продуктов жизнедеятельности и распада клеток крови, содержащихся в плазме излишков консерванта. Однако почему-то мы рекомендуем использовать такую взвесь эритроцитов в тех случаях, когда у больного уже были посттрансплантационные реакции и осложнения, вместо того, чтобы рекомендовать ее к использованию изначально. Между тем возможность отмывания эритроцитарной массы есть практически во всех медицинских учреждениях и ее получение не требует больших затрат, средств и времени [6,7].

За период с 2000 по 2006 гг., у больных, получавших эритроцитарную массу и плазму, HLA-сенсибилизация была выявлена у 129 (73% случаев) больных, что было обусловлено наличием лейкоцитов в эритроцитарной массе. В большинстве случаев это были больные из других клиник города Еревана и республики, которым была уже перелита эритроцитарная масса без отмывания физиологическим раствором. После перехода на использование в качестве средства восстановления газотранспортной функции крови у больного 3-4-х кратно отмытых физиологическим раствором эритроцитов, количество случаев HLA-сенсибилизации сократилось более чем в три раза и составило 23%.

Полученные нами результаты изучения HLA-сенсибилизации больных, получивших многократные гемотрансфузии, представлены в таблице 2.

В общей группе больных у 46 из 129 наблюдалась HLA-сенсибилизация, сопровождаемая реакциями негемолитического типа. Больные получили трансфузии эритроцитарной массы более 10 раз. У остальных 83 больных сенсибилизация к лейкоцитарным антигенам выявлена с низким лимфоцитотаксическим индексом, до 10-15%, и посттрансфузионные реакции были менее выражены.

По данным наших исследований, у 8 больных (14,3-25,0%) с различными формами лейкозов выявлены HLA-антитела. Высокий процент сенсибилизации (47,1%) отмечается у больных с различными анемиями – ЖДА, постгеморрагические.

Необходимо отметить, что по сравнению с больными с нелимфопролиферативными заболеваниями, у больных с лейкозами наблюдался более низкий процент HLA-сенсибилизации (см. табл. 2), что, на наш взгляд, обусловлено основным заболеванием, применением химиотерапии, кортикостероидов, которые в целом подавляют иммунный ответ организма. Степень сенсибилизации зависит не только от количества гемотрансфузий, но и от степени сохранности иммунного ответа у больных с различными патологиями.

Таблица 2

HLA-сенсибилизация больных (в том числе и гематологических), получивших многократные гемотрансфузии

Диагноз	Количество больных	Тип терапии	Количество сенсибилизированных больных
ОЛ	16	ХТ+ГТ	4
ХЛЛ	19	ХТ+ГТ	3
ХМЛ	7	ХТ+ГТ	1
ГА	11	ГТ	3
МДС	6	ХТ+ГТ (в зависимости от стадии заболевания)	2
ЖДА, постгеморрагические анемии	70	без ХТ+ГТ	33
Всего	129		46

Примечание: ОЛ – острый лейкоз, ХЛЛ – хронический лимфолейкоз, *ХМЛ – хронический* миелолейкоз, *ГА – гемолитические анемии, МДС* – миелодиспластический синдром, ЖДА – железодефицитная анемия.

Таблица 3

Количество пакетов эритроцитарной массы, отпущенных в Гематологическом центре за 2007-2017 годы

Год	Эритроцитарная масса, в пакетах	Отмытыеэритроциты, в пакетах
2007	907	221
2008	890	506
2009	400	1410
2010	0	1556
2011	9	1575
2012	10	1934
2013	7	1803
2014	41	1719
2015	10	1746
2016	9	1616
2017	6	2926

С 2007 года всем больным Гематологического центра МЗ РА, нуждающихся в получении эритроцитарной массы, подбор проводился по вышеуказанным эритроцитарным антигенам, а эритроциты больные получали только в отмытом виде, в связи с чем случаи HLA-сенсибилизации резко сократились. С переходом на отмытые эритроциты число сенсибилизированных по HLA-антигенам больных заметно уменьшилось, и составило 23%. Больным, сенсибилизированным к антигенам системы HLA, проводился подбор компонентов крови при отягощенном трасфузионном анемнезе в микролимфоцитотаксическом тесте среди кровных родственников, совместимых по антигенам систем АВО и резус.

В связи с вышеизложенным, далее приводятся данные о количестве пакетов эритроцитарной массы, отпущенных в Гематологическом центра за период с 2007 года по настоящее время (табл. 3).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что уже к 2016 году наблюдается полный переход на применение отмытых эритроцитов, что, безусловно, обеспечит иммунологическую безопасность больных, в плане исключения у них реакций негемолитического типа и/или HLA-сенсибилизации, вследствие чего значительно улучшиться качество жизни пациентов. В настоящее время аналогичной тактике гемотрансфузий придерживаются некоторые отделения заготовки крови г. Еревана и станции переливания в марзах республики.

Обобщая наши исследования, можно констатировать, что практически все гемотрансфузионные реакции и осложнения носят иммунный характер или содержат существенный иммунологический компонент. Любая трансфузия в той или иной мере – это вмешательство во внутреннюю среду организма, его гомеостаз, иммунную систему [4,5]. Поскольку любой компонент крови – многокомпонентная белковая среда и априори обладает определенными свойствами, небезразличными для иммунной системы рецепиента, иммунологическое обеспечение сводится к минимизации отрицательных последствий на иммунную систему, а в идеале – к оперативному управлению процессом.

Заключение

Таким образом, можно констатировать, что иммунологический конфликт возникает при аллоиммунизации и посттрансфузионных осложнениях. Для снижения риска аллоиммунизации лейкоцитарными антигенами системы HLA при гемотрансфузиях необходимо использование отмытых эритроцитов или применение других методов удаления лейкоцитов из эритроцитарной массы.

Для обеспечения иммунологической безопасности и профилактики конфликта у больных необходимо проводить фенотипирование крови с учетом шкалы трансфузионно опасных антигенов и антигенов системы HLA.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутина Е.В., Зайцева Г.А., Югов Ю.И., Карпов Д.А. Динамика возникновения HLA-сенсибилизации при интенсивной гемокомпонентной терапии. Трансфузиология, 2007, т. 8, № 1-2, стр. 39.
2. Донсков С.И., Мороков В.А. Группы крови человека. Руководство по иммуносерологии. Москва, 2011.

3. Донсков С., Уртаев Б., Дубинкин И. Новая тактика гемотрансфузионной терапии – от совместимости к идентичности, Москва, 2017.
4. Жибурт Е.Б., Попова В.И., Рейзман П.В. Скрининг антиэритроцитарных антител и другие практические вопросы иммуносерологии. Трансфузиология, 2002, №4, стр. 72-79.
5. Рагимов А.А. Трансфузиология. Национальное руководство, Москва, 2018.
6. Jancovic Orescanin B. Difficuties of performing immunohaematological analyses in patients with AIHA. Vox. Sang., 2009, suppl. 1, vol.96, p.161.
7. Garozzo G., Licitra V., Criscione P. et al. A comparison of two automated methods for the detection and identification of red blood cell alloantibodies. Blood Transfus., 2007, vol.5, p.33-40.

ԻՄՈՒՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿՈՆՖԼԻԿՏԻ ՆՎԱԶԵՑՄԱՆ ՈՒՂԻՆԵՐԸ ԱՐՅԱՆ ԲԱՂԱԴՐԱՄԱՍԵՐԻ ՓՈԽՆԵՐԱՐԿՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

Մուսայելյան Ն.Հ., Աբովյան Մ.Ս., Երեմյանց Ա.Ռ.
ՀՀ ԱՆ Պրոֆեսոր Ռ.Հ. Յոլյանի անվան արյունաբանական կենտրոն

Իմունոլոգիական կոնֆլիկտի պատճառ կարող է հանդիսանալ անհամատեղելիությունը՝ պայմանավորված էրիթրոցիտար, լեյկոցիտար, թրոմբոցիտար հակագեներով կամ արյան շիճուկի սպիտակուցներով: Հայաստանի Արյունաբանական կենտրոնում կատարած հետազոտությունների համաձայն վերջին 15 տարիների ընթացքում հետազոտված 280 հիվանդներից 96-ի մոտ հայտնաբերվել է սենսիբիլիզացիա՝ պայմանավորված էրիթրոցիտար հակագեներով, հիմնականում՝ D հակագենով: Հայկական պոպուլյացիայի համար մշակվել է փոխներարկման տեսանկյունից վտանգավոր հակագեների առաջնային սանդղակ, որը ունի հետևյալ տեսքը. D>C>c>K>E>e: 2000-2006 թթ. հեմոկոմպոնենտային թերապիա ստացած հիվանդներից 73%-ի մոտ հայտնաբերվել է HLA սենսիբիլիզացիա: 2007 թ. անցում կատարվեց լվացված էրիթրոցիտար զանգվածի օգտագործման, ինչի շնորհիվ HLA սենսիբիլիզացիայի դեպքերը նվազեցին երեք անգամ (23%): Այսպիսով, հեմոկոմպոնենտային թերապիա ստացող հիվանդների մոտ իմունոլոգիական կոնֆլիկտի կանխարգելման համար նպատակահարմար է իրականացնել ֆենոտիպավորում՝ ըստ փոխներարկման տեսանկյունից վտանգավոր հակագեների և ըստ HLA համակարգի հակագենների, ինչպես նաև կիրառել լեյկոցիտների հեռացման տարբեր մեթոդներ:

Բանալի բառեր՝ իմունոլոգիական կոնֆլիկտ, հեմոկոմպոնենտային թերապիա, տրանսֆուզիոն վտանգավոր հակագեներ, HLA սենսիբիլիզացիա, հայկական պոպուլյացիա:

WAYS TO REDUCE IMMUNOLOGICAL CONFLICT IN HEMOCOMPONENT THERAPY

Musaelyan N.O., Abovyan M.S., Eremyants A.R.
Haematology center after prof. R. Yeolyan MH RA

Incompatibility of antigens of erythrocyte, leukocyte, platelet, and blood serum proteins can cause immunohematological conflict. According to the data of the Hematology Center of Armenia, over the past 15 years in 96 patients out of 280 it was detected the sensitization to the erythrocyte antigens: mainly to the antigen D. The scale of priority of transfusion-dangerous antigens for the Armenian population is as follows: D>C>c>K>E>e. HLA sensitization was detected in 73% of patients receiving hemocomponent therapy in 2000-2006. Since 2007, the number of cases of HLA sensitization has decreased by 3 times (23%) after transition to washed red blood cells. Thus, for the prevention of an immunological conflict in patients receiving hemocomponent therapy, it is advisable to carry out phenotyping for transfusion-dangerous antigens and antigens of the HLA system, as well as to use various methods of removing leukocytes.

Keywords: immunological conflict, hemocomponent therapy, transfusion-dangerous antigens, HLA sensitization, Armenian population

Поступила 31.10.2018
Принята к печати 10.12.2018

ՀՏԴ 616.155.194

ՔՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ԲՆԱԾԻՆ ԻՄՈՒՆ ԱԶԴԱՆՇԱՆԻ ԴԵՐԸ ՄԻԵԼՈԴԻՍՊԼԱՍՏԻԿ ՀԱՄԱԽՏԱՆԻՇԻ ԱԽՏԱԾՆՈՒԹՅԱՆ ՄԵԽԱՆԻԶՄՆԵՐՈՒՄ

Ա.Դ.Սևոյան, Պ.Ա.Ղազարյան

Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվան Արյունաբանական կենտրոն

Միելոդիսպլաստիկ համախտանիշը (ՄԴՍ) արյունաստեղծ համակարգի չարորակ հիվանդություն է, որի ախտածնության մեխանիզմներում ապացուցված է սոմատիկ մոլեկուլյար գենետիկ մուտացիաների, էպիգենետիկ գործոնների նշանակությունը, դրա հետ մեկտեղ ախտածնության մեխանիզմները դեռևս ամբողջությամբ պարզաբանված չեն: Վերջին հետազոտություններն ուսումնասիրում են քրոնիկական բնածին իմուն ազդանշանային և դրա հետ ասոցացված բորբոքային ուղու դերակատարությունը ՄԴՍ պաթոգենեզում: Բնածին իմուն համակարգը ճանաչում է ախտածինները պաթոգեն ճանաչող ընկալիչների միջոցով, որոնք են՝ Toll-like ռեցեպտորները (TLR): TLR քրոնիկական ակտիվությունը հանգեցնում է արյունաստեղծման ախտահարման, իսկ երկարատև բորբոքումը՝ ոսկրածուծի միկրոմիջավայրի փոփոխության: ՄԴՍ-ի ժամանակ դիտվում է իմուն ասոցացված գեների հիպերէքսպրեսիա: ՄԴՍ-ի >50% ժամանակ ոսկրածուծում հայտնաբերվում են մեծ քանակով միելոիդ ծագման սուպրեսոր բջիջներ, որոնք ընկճում են էֆեկտոր T լիմֆոցիտների պրոլիֆերացիան:

Բանալի բառեր՝ բորբոքում-ասոցացված միելոդիսպլաստիկ սինդրոմ, ախտածնություն, ցիտոկիններ, միելոիդ ծագման սուպրեսոր բջիջներ, ֆոսֆոինոզիտիդներ

ՄԴՍ-ը ոսկրածուծի չարորակ հետերոգեն հիվանդությունների մի խումբ է, որը բնորոշվում է ոսկրածուծի ախտահարումով՝ դիսպլազիայով, մեծաքանակ ներոսկրածուծային ապոպտոզով, արդյունքում առաջացող ցիտոպենիայով, անարդյունավետ արյունաստեղծումով և ՍՄԼ տրանսֆորմացիայի մեծ ռիսկով: ՄԴՍ-ի ժամանակ, ի տարբերություն արյունաստեղծ համակարգի այլ չարորակ հիվանդությունների, դիտվում է ներոսկրածուծային մեծաքանակ ապոպտոզ: Չնայած վերջին տարիներին ՄԴՍ-ով հիվանդների մոտ գենետիկ և էպիգենետիկ շեղումների հայտնաբերմանը՝ հիվանդության ախտածնության մեխանիզմները դեևս ամբողջությամբ պարզաբանված չեն: ՄԴՍ-ի վերաբերյալ իրականացված կլինիկական և մոլեկուլյար գենետիկ հետազոտությունները ապացույցներ են ներկայացնում իմուն համակարգի ազդանշանի, բորբոքման և դրանց՝ հիվանդության պաթոգենեզում դերակատարության մասին [18]:

Վերջին տարիների լայնածավալ հետազոտությունների արդյունքում հաստատել են այն հանգամանքը, որ աուտոիմուն հիվանդություններով տառապող հիվանդների մոտ դիտվում է ՄԴՍ-ի առաջացման բարձր ռիսկ ստուգիչ խմբի համեմատությամբ հղում անել [18]: Դեպք-զեկույց հետազոտությունների տվյալներով ՄԴՍ մեծապես ուղեկցվում է այլ բորբոքային հիվանդություններով, որոնց հանդիպելիությունը կազմում է 10-30%: Ուղեկցող բորբոքային հիվանդությունների առավել բարձր ցուցանիշ է դիտվում ԽՄՄԼ-ի ժամանակ: Լայնածավալ պոպուլյացիա դեպք ստուգիչ համաճարակաբանական հետազոտությունը և End results Medcare տվյալների բազան, որն ընդգրկել է 2471 ՄԴՍ հիվանդներ, հաստատել են ՍՄԼ և ՄԴՍ առաջացման և նախկինում աուտոիմուն վիճակի առկայության փոխապակցվածությունը [17]: Հետազոտություններն ուղղված էին պարզաբանելու գենետիկ նախատրամադրող գործոնները, որոնք հանգեցնում են աուտոիմուն խանգարումների, ինչպես նաև ՄԴՍ-ի զարգացման ու նախորդող ինֆեկցիոն/աուտոիմուն պրոցեսի՝ ոսկրածուծի նախորդող բջիջներին անմիջապես վնասելու հնարավորությունները:

Այսպիսով, քրոնիկ բորբոքային հիվանդությունները, որոնք պայմանավորված են բնածին իմուն ազդանշանի ակտիվացմամբ, նախորդում են ՄԴՍ-ի առաջացմանը՝ այդ կերպ մատնանշելով բնածին իմուն ազդանշանի դերակատարությունը ՄԴՍ-ի զարգացման գործում: Բնածին իմուն համակարգը ճանաչում է ախտածինները և նոր բջիջների արտազատած կենսաբանական ակտիվ նյութերը ազդանշան ճանաչող ռեցեպտորների (Pattern recongnition receptor) միջոցով: Առանձին ուշադրության են արժանի ՄԴՍ-ի ժամանակ իմուն ռեցեպտորների ակտիվացման մեխանիզմները: Ազդանշան ճանաչող ռեցեպտորների շարքում առաջին տեղում Toll-like receptor-են (TLRs), որոնք բնածին իմունիտետի մեջ ընդգրկված առաջնային տրանսմեմբրանային սպիտակուցներ են, իրենցից ներկայացնում են Drosophila մլակի ռեցեպտորների

սպիտակուց: TLRs գործընթացի մեջ են ընդգրկում ներբջջային ադապտորները, կինազաները և էֆեկտոր մոլեկուլները: TLR քրոնիկ ակտիվացման դեպքում առաջանում է նորմալ արյունաստեղման վնասում, իսկ երկարատև բորբոքումը փոփոխում է ոսկրածուծի միկրոմիջավայրը [2]: ՄԴՍ-ի ժամանակ առավել ուսումնասիրված Toll-like receptor-են հանդիսանում TLR4 և նրա լիգանդները՝ լիպոսախարիդները և S100A8/A9: Մկներին լիպոսախարիդների փոքր քանակների նշանակումը առաջացնում է քրոնիկական ինֆեկցիայի մոդել, որը հանգեցնում է միելոիդ դիֆերենցման և արյունաստեղծ ցողունային բջջի ֆունկցիայի կորստի: TLR4 մշտական ակտիվացումը փոխկապակցված է ռեակտիվ թթվածին/ROS միջնորդացված ԴՆԹ վնասման հետ՝ ապացուցելով այն, որ քրոնիկական TLR4 ազդանշանը կարող է անմիջականորեն հանգեցնել գենոտոքսիկության և չարորակացման: Փորձարարական հետազոտությունները ցույց են տվել, 5-րդ քրոմոսոմի դելեցիա ունեցող մկների մոտ լիպոսախարիդների անբավարարարությունը կարող է առաջացնել ՄԴՍ, որը համապատասխանում է TLR4-ի կոֆակտոր հանդիսացող CD14-ի ավելացված արտադրությանը [13]: TLR2 ևս ներգրավված է ՄԴՍ-ի առաջացման գործընթացում: Մկների մոդելի վրացույց է տրված, որ TLR2 ակտիվացումը հանգեցնում է արյունաստեղծ ցողունային բջիջների պրոլիֆերացիայի, մեծաքանակ ապոպտոզի և մարդկային CD34+ ոսկրածուծի բջիջների էրիթրոիդ դիֆերենցման խանգարման: Ավելին, ՄԴՍ-ի TLR2 սոմատիկ մուտացիան ասոցացվում է բնածին իմուն ազդանշանի ակտիվացման հետ: Այդուհանդերձ, ՄԴՍ-ով մկների մոդելի վրա կատարված վերջին հետազոտությունների համաձայն TLR2 պահպանում է բջիջները լեյկեմիկ տրանսֆորմացիայից [10]: TLR2 կարևոր է հիվանդության շրջանի համար, դրա կորուստը կարող է հանգեցնել սուր միելոիդ լեյկեմիայի առաջացման: Կարևոր տեղ է տրվում ցիտոկինների դերակատարությունը ՄԴՍ-ի ժամանակ: Հաստատված է, որ ՄԴՍ-ի ժամանակ դիտվում է ցիտոկինների՝ մասնավորապես TNF/ուռուցքի նեկրոզի ֆակտոր 6-ի, փոխակերպող աճի բետա գործոն, Ինտերլեյկին 1 բետա փոխակերպող էնզիմի մեծաքանակ արտադրություն, որոնք ապոպտոզի գործում դերակատարություն ունեցող գործոններից են: Այս ցիտոկինները կարող են դրսևորել երկակի էֆեկտ. օրինակ, խթանել վաղ CD34+ ՄԴՍ պրոգենիտոր բջիջների պրոլիֆերացիան՝ միևնույն ժամանակ առաջացնելով դրանց հետնորդ բջիջների ապոպտոզ: Ցիտոկինները խորապես ազդում են իմուն պատասխանի ապակարգավորման և միելոիդ դիֆերենցման վրա [3]: ՄԴՍ կլոնալ բջիջներից առաջացած միելոիդ բջիջները արտադրում են մեծ քանակով ցիտոկիններ [15]: Որոշ ցիտոկինների բարձր մակարդակները կարող են ազդել հիվանդների կլինիկական արդյունքների վրա: Օրինակ, ուռուցքի նեկրոզի ֆակտոր ալֆա-ն անբարենպաստ պրոգնոստիկ գործոն է ՍՄԼ և բարձր ռիսկի ՄԴՍ-ի ժամանակ և ասոցացվում է լեյկոցիտների բարձր թվի, ß2 միկրոգլոբուլինի, կրեատինինի, միզաթթվի և հիմնային ֆոսֆատազայի բարձր մակարդակների հետ:

Մեծ հետրաքրքրություն են ներկայացնում ֆոսֆոինոզիտիդային ազդանշանային համակարգի ուղղությամբ կատարված հետազոտությունների արդյունքները: Վերջերս ֆազա II կլինիկական հետազոտությամբ փորձարկվել են այդ ուղին արգելակող միջոցներ Ցիպրոֆլոքսացինը և Պենտոքսիֆիլինը ցիտոպենիաև տրանֆուզիայի պահանջ ունեցող և չունեցող ՄԴՍ-ով հիվանդների մոտ [16]: Կարևոր տեղ է տրվում նաև իմուն բջիջների դերակատարությունը ՄԴՍ-ի պաթոգենեզում: Բացահայտված է, որ ՄԴՍ-ի ժամանակ ոսկրածուծում առկա են մեծ թվով միելոիդ ծագման սուպրեսոր բջիջներ/MDSC, որոնք արտադրում են էֆեկտոր T բջջային պրոլիֆերացիան ընկճող իմունոսուպրեսիվ ցիտոկիններ: ՄԴՍ-ի ժամանակ մեծ քանակով միեոլիդ ծագման սուպրեսոր բջիջներով ‹‹ծանրաբեռնվածությունը›› հանդիսանում է անբարենպաստ պրոգնոստիկ գործոն: Միեոլիդ ծագման սուպրեսոր բջիջները չեն կրում նույն սոմատիկ մուտացիաները, ինչ ՄԴՍ-ի բջջային կլոնը: Վերջինս դրանց՝ առանձին արյունաստեղծ կլոնից առաջացման ապացույց է հանդիսանում: Միեոլիդ ծագման սուպրեսոր բջիջներն ակտիվանում են CD33 և միելոիդ ծագման բջիջների կողմից արտազատվող S100A8/A9, որն իրենից ներկայացնում է վտանգավոր ախտահարում առաջացնող մոլեկուլյար ազդանշանային ուղի (DAMP) [18]: Մկների մոդելի վրա ապացուցվել է, որը միեոլիդ ծագման սուպրեսոր բջիջների կողմից սինթեզված S100A8/A9 արտազատումը առաջացնում է ՄԴՍ, S100A8/A9 տրանսգեն մկների մոտ զարգանում է ՄԴՍ-նման հիվանդություն, որը համապատասխանում է միեոլիդ ծագման սուպրեսոր բջիջների ակտիվացման բարձրացմանը: Եվ հակառակը, S100A8/A9 արգելակումը վերականգնում է նորմալ արյունաստեղծումը, որը միեոլիդ ծագման սուպրեսոր բջիջների՝ որպես ՄԴՍ առաջացման դրդիչներ հանդես գալու ապացույց է հանդիսանում: Հատուկ ուշադրության են արժանի վերջին տասնամյակներում կատարված հետազոտությունների արդյունքները

ՄԴՍ-ի ժամանակ ԱՑԲ բջիջներում տեղի ունեցող բնածին իմուն ազդանշանի իրական դիսռեգուլյացիայի ապացույցների բացահայտման ուղղությամբ: Կատարված հետազոտությունների արդյունքները վկայում են, որ ՄԴՍ-ի ժամանակ ԱՑԲ-ում իմուն ասոցացված գեների էքսպրեսիա

ՄԴՍ-ովհիվանդներիավելիքան50%-իմոտդիտվում է իմուն ասոցացված գեների հիպերէքսպրեսիա [12,17]: ՄԴՍ-ի ժամանակ դիտվում է ԱՑԲ-ում Toll-like receptor-ի մուտացիա կամ գերարտազատում: Դիտվում է նաև էֆեկտոր սպիտակուցների MyD88/միելոիդ դիֆերենցիացիայի սպիտակուցի կամ ինտերլեյկին-1 ասոցացված և ինտերլեյկին-4 ասոցացված կինազաների գերարտազատում և ակտիվացում: Հիպերակտիվացումը մեծ նշանակությորն ունի ՄԴՍ-ի ժամանակ բջիջների ֆունկցիոնալ խանգարման գործում: TLR և MYD88 գերակտիվությունը ֆունկցիոնալ փոխկապակցված են ՄԴՍ-ի ժամանակ, քանզի TLR ասոցացված ազդանշանի սուպրեսիայի արդյունքում առաջանում է ԱՑԲ արյունաստեղծ ֆունկցիայի վերականգնում: Դիտվում է նաև TRAF6/ուռուցքի նեկրոզի ֆակտոր 6 սպիտակուցի գերարտազատում: ՄԴՍ CD34+ դրական հիվանդների 40% մոտ բացահայտված է TRAF6/գերարտազատում, այն դեպքում, երբ հիվանդների մի մասի մոտ նկատվում է TRAF6/ուռուցքի նեկրոզի ֆակտոր 6-ի սուպրեսիա [3]: Բնածին իմուն ազդանշանը կարգավորվում է հետադարձ բացասական մեխանիզմների միջոցով: ՄԴՍ ԱՑԲ-ում դիտվում է բնածին իմուն ազդանշանի հետադարձ մեխանիզմի կարգավորիչներ՝ miR-145, mir-146a և TIFAB գեների դելեցիա և/կամ սուպրեսիա:

Գոյություն ունեն մի շարք ապացույցներ, որոնք ցույց են տալիս ՄԴՍ-ի ժամանակ ԱՑԲ-ում բնածին իմուն ասոցացված գեների ապակարգավորում և խրոնիկական բնածին իմուն ազդանշանի ու ՄԴՍ-ի միջև փոխկապակցվածություն: Ինչևիցե առաջին ապցույցն այն բանի, որ բնածին իմուն ազդանշանի ակտիվացումը հանդիսանում է ՄԴՍ առաջացման պատճառ եկել է ՄԴՍ (5q) դել գեների վերաբերյալ կատարված աշխատանքներից: Այսպես miR-146a դելեցիան բարձրացնում է TRAF6 ՌՆԹ մակարդակները, մինչդեռ TIFAB կորուստը բարձրացնում է TRAF6 սպիտակուցի կայունությունը՝ հանգեցնելով ՄԴՍ ԱՑԲ-ում TRAF6 մեծ քանակով արտազատման և ակտիվացման [5]: miR-146a, որը տեղակայված է 5q33.3 ալելի վրա, դելեցիայի է ենթարկվում ՄԴՍ (5q) դել 80% դեպքերում: miR-146a քիչ քանակությամբ արտադրվում է ՄԴՍ >20% դեպքերում: miR-146a դելեցիան մկների արյունաստեղծ բջիջների մոդելի վրա առաջացնում է միելոիդ բջիջների պրոլիֆերացիա և ոսկրածուծի ախտահարում, ՄԴՍ և/կամ լեյկեմիա [14,4,]: DIAPH1 տեղկայված է 5q31.3, վերջինիս դելեցիան առանձին և miR-146a հետ զուգակցված առաջացնում է TLR4 ազդանշանային ուղու միջոցով տարիք-կախյալ գրանուլոցիտոպենիայի ընկճում և միելոիդ դիսպլազիա [11]: Վերջին ժամանակներս բազմակողմանի հետազոտություններ են իրականացվում ՄԴՍ-ի ախտածնային կենսաքիմիական մեխանիզմների բացահայտման ուղղությամբ: Հայտնի է, որ նուկլեար (կորիզային) ինոզիտիդները հանդիսանում են կորիզի մի շարք ֆունկցիաների՝ այդ վում ԴՆԹ-ի կրկնապատկման, տրանսկրիպցիայի կարգավորման և ՌՆԹ դինամիկայի կարևորագույն կոոֆակտորներ: Այդ պատճառով հիմնական լիպիդների ազդանշանային ուղու խանգարումները կարող են հանգեցնել որոշակի հիվանդությունների սրացման, ինչպես օրինակ քրոնիկական բորբոքումների, քաղցկեղի, նյութափոխանակության խանգարումների և դեգեներատիվ սինդրոմների ժամանակ [6,7]: Ֆոսֆոինոզիտիդային ազդանշանային կասկադը բարդ, բազմափուլանի գործընթացի կարևորագույն բաղադրիչ է, որի միջոցով արտաբջջային ազդանշանը փոխանցվում է բջջից ներս՝ կորիզին: Մոնո-, դի և եռֆոսֆոինոզիտիդների սինթեզին մասնակցող ֆերմենտները թիրախ գործոններ են հանդիսանում դեղագործության համար, որոնց նպատակն է կարգավորել ախտանիշները և կանխել հիվանդության զարգացումը:

ՄԴՍ-ի և ՍՄԼ-ի ժամանակ բջիջների աճը և կենսունակությունը կարգավորող մեխանիզմներն անհայտ են: Նորմալ ցողունային բջջի փոխակերպումը նախալեյկեմիկ և, ի վերջո, լեյկեմիկ բջջի իրենից ներկայացնում է մի շարք գենետիկ խաթարումներ առաջացնող բարդ գործընթացներ: Վաղ ՄԴՍ-ի զարգացման վաղ շրջանին բնորոշ է արտահայտված ապոպտոզը, որը նվազում է ԱՄԼ-ի զարգացմանը զուգընթաց: Դեռևս անհայտ են ՄԴՍ-ից ՍՄԼ աստիճանաբար փոխակերման ախտածնության մեխանիզմները: Ներկայումս մեծ հետաքրքրություն են ներկայացնում աբերանտ ազդանշանային ուղին, որը պատասխանատու է ՄԴՍ-ի ժամանակ բջիջների բարձր կենսունակության համար, քանզի այն կարող է բուժման հուսալի թիրախ հանդիսանալ նոր դեղամիջոցների ստեղծման տեսակետից, որոնք ուղղված կլինեն կանխարգելելու ՄԴՍ-ի փոխակերումը ՍՄԼ-ի:

Կորիզը պարունակում է եռֆոսֆոինոզիտիդներ, որոնց կենսասինթեզում կարևորագույն ֆերմենտներից է ֆոսֆոինոզիտիդ 3 կինազան (PIK3): PIK33/AKT ազդանշանի ուղին ընդգրկված

է մի շարք գործընթացներում, ինչպիսիք են բջիջների պրոլիֆերացիան, դիֆերենցիացիան և ապոպտոզը [7]: Վերջին հետազոտությունները ՄԴՍ-ի ժամանակ Akt ուղու ակտիվացման ապացույց են հանդիսանում: Ցույց է տրվում, որ բարձր ռիսկի ՄԴՍ-ի ժամանակ ոսկրածուծում և ծայրամսային արյան մոմոնուկլեար բջիջներում արտազատվում է մեծ թվով ակտիվացված (ֆոսֆորիլացված) AKT, մինչդեռ ցածր ռիսկի ՄԴՍ-ի դեպքում և առողջ դոնորների մոտ այն գրեթե բացակայում է: Այլ հետազոտություններ վկայում են այն մասին, որ լեյկեմոգենեզի ժամանակ դերակատարություն ունեն ոչ միայն Akt-ն, այլ նաև նրա թիրախ մոլեկուլները, որոնցից է mTOR Rapamycin – մամալիան թիրախը, որը բջիջների աճը, պրոլիֆերացիան կարգավորող պրոտեին կինազն է [6]:

Այսպիսով, վերջին տարիների հետազոտությունների արդյունքները վկայում են, որ ՄԴՍ-ի ախտածնության կենսաքիմիական մեխանիզմների շատ հարցեր մնում են չլուսաբանված և պահանջում են հետագա նպատակաուղղված հետազոտություններ: Բարձր ռիսկի ՄԴՍ-ի ժամանակ արյունաստեղծ նախորդ բջիջներում տեղի է ունենում mTOR ուղու սպեցիֆիկ կարգավորման խանգարում, քանզի ռապամիցինը, ազդելով mTOR-ի վրա, ազդում է CD33+ բջիջների կենսունակության և ՄԴՍ-ի CD34+ կլոնոգենության հատկության վրա:

Հայաստանում ՄԴՍ-ի հիվանդացության պակաս չի դիտվում: Վերջին տարիներին նկատվում է ՄԴՍ տարատեսակ հանդիսացող ԽՄՄԼ-ի դեպքերի և ՄԴՍ կոմբինացված այլ պաթոլոգիաների ախտորոշման հաճախականության ավելացում: ՄԴՍ տարատեսակների բազմազանությունը, հաճախակի ուղեկցող խնդիրների առկայությունը առաջացնում է տարբերակիչ դիագնոստիկայի և բուժական տակտիկայի ընտրության բարդություններ: Վերը նշվածը հիմք է հանդիսանում ՄԴՍ զարգացման մեխանիզմների, այդ թվում բիոքիմիական ասպեկտների առավել մանրամասն ուսումնասիրության, հիվանդության փոխակերպման կանխարգելման, նոր բուժական միջոցների հայտանբերման և փորձարկման համար:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. Allampallam K., Shetty V., Hussaini S. et all. Measurement of mRNA expression for a variety of cytokines and its receptors in bone marrows of patients with myelodysplastic syndromes. Anticancer Res, 1999, 19:5323–5328.
2. Al Ustwani O., Ford L.A., Sait S.J. et al. Myelodysplastic syndromes and autoimmune diseases – case series and review of literature. . Leuk Res., 2013, 37:894–899.
3. Barreyro L., Chlon T.M., Starczynowski D.T. Chronic immune response dysregulation in MDS pathogenesis. Blood, 2018, 132:1553-1560
4. Deeg H.J., Beckham C., Loken M.R. et al. Negative regulators of hemopoiesis and stroma function in patients with myelodysplastic syndrome. Leuk Lymphoma, 2000, 37:405–414.
5. Dalamaga M., Petridou E., Cook F.E. Risk factors for myelodysplastic syndromes: a case-control study in Greece. Trichopoulos D. Cancer Causes Control., 2002, 13:603–608.
6. Dunlop E.A, Tee A.R. Mammalian target of rapamycin complex 1. Signaling inputs, substrates and feedback mechanisms. Cell Signal, 2009, 21:87-835.
7. Engelman J.A., Luo J., Cantley L.C. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators growth and metabolism. Cell Signal Nat Re Genet, 2006, 7:606-619.
8. Flores-Figueroa E., Montesinos J.J., Flores-Guzman P. et al. Functional analysis of myelodysplastic syndromes-derived mesenchymal stem cells. Leuk Res., 2008, 32:1407–1416.
9. Faenza I., Matteucci A., Manzoli L. Role for nuclear phospholipase C beta1 in cell cycle control. J.Biol. Chem, 275:30520-30524.
10. Gupta P., Niehans G.A., LeRoy S.C. et al. Fas ligand expression in the bone marrow in myelodysplastic syndromes correlates with FAB subtype and anemia, and predicts survival. et al. Leukemia, 1999, 13:44–53.
11. Gersuk G.M., Beckham C., Loken M.R., et al. A role for tumor necrosis factor-alpha, Fas and Fas-Ligand in marrow failure associated with myelodysplastic syndrome. Br J Haematol., 1998, 103:176–188.
12. Haferlach T. Molecular genetics in myelodysplastic syndromes. Leuk Res., 2012, 36:1459–1462.
13. Kordasti S.Y., Afzali B., Lim Z. et al. IL-17-producing CD4(+) T cells, pro-inflammatory cytokines and apoptosis are increased in low risk myelodysplastic syndrome. Br J. Haematol., 2009, 145:64-72.
14. Kitagawa M., Saito I., Kuwata T. et al. Overexpression of tumor necrosis factor (TNF)-alpha and interferon (IFN)-gamma by bone marrow cells from patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia, 1997, 11:2049–2054.

15. Medyouf H., Mossner M., Jann J.C. et al. Myelodysplastic cells in patients reprogram mesenchymal stromal cells to establish a transplantable stem cell niche disease unit. Cell Stem Cell, 2014, 14:824–837.
16. Res de Hollanda A., Beucher A., et al. Systemic and immune manifestations in myelodysplasia: a multicenter retrospective study. Arthritis Care, 2011, 63:1188–1194.
17. Wang Z, Tang X, Xu W, Cao Z, et al. The different immunoregulatory functions on dendritic cells between mesenchymal stem cells derived from bone marrow of patients with low-risk or high-risk myelodysplastic syndromes. PLoS One., 2013, 8:e57470.
18. Wei Y., Starczynowski D.T., Colla S. Deregulation of innate immune and inflammatory signaling in myelodysplastic syndromes. Leukemia, 2015, 29(7): 1458–1469.

THE ROLE OF CHRONIC INNATE IMMUNE SYSTEM ACTIVATION IN THE PATHOGENIC MECHANISMS OF MYELODYSPLASTIC SYNDROME

A.D.Sevoyan, P.A.Ghazaryan
Hematology Center after prof. R. Yeolyan MH RA

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a heterogeneous group of bone marrow neoplasms. Although the role of molecular-genetic mutations and epigenetic factors is significant in MDS pathophysiology, the definite pathogenetic mechanisms of a disease are still not fully understood. Recent clinical studies are designed to investigate chronic innate immune signal pathway in MDS pathogenesis. Innate immune system recognizes pathogens by recognition receptors pattern, such as Toll-like receptors (TLR). TLR chronically activation leads to the impairment of normal hematopoiesis and prolonged inflammation alters the bone marrow environment. Overexpression of immune-related genes in HSPC is viewed in over 50% of MDS patients. Myeloid derived cells increase in MDS bone marrow, and reduce effector T cell proliferation.

Keywords: immune associated myelodysplastic syndrome, pathogenesis, cytokines, myeloid derived suppressor cells, phosphoinositides

РОЛЬ ХРОНИЧЕСКОЙ АКТИВАЦИИ ВРОЖДЕННОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

А.Д.Севоян, П.А.Казарян
Гематологический центр имени проф. Р.Еоляна МЗ РА

Миелодиспластическй синдром (МДС) – злокачественное заболевание кроветворной системы. Открытие молекулярно-генетических мутаций, эпигенетических факторов сыграло важную роль в понимании патофизиологии МДС, однако основные патогенетические механизмы заболевания окончательно не установлены. Последние исследования посвящены изучению роли врожденного иммунного сигнального пути в патогенезе МДС. Врожденная иммунная система распознает патогены посредством патоген-распознающих рецепторов, таких как Toll-like receptors (TLR). Хроническая активация патоген-распознающих рецепторов способствует повреждению нормального гемопоэза. Длительное воспаление вызывает изменение микроокружения костного мозга. При МДС в костном мозге обнаруживается большое количество супрессорных клеток миелоидного происхождения, которые угнетают пролиферацию эффекторных Т-клеток

Ключевые слова: иммунно-ассоциированный миелодиспластический синдром, цитокины, патогенез, супрессорные клетки миелоидного происхождения, фосфоинозитиды

Поступила 19.08.2018
Принята к печати 28.11.2018

ՀՏԴ 616.155.294

ԻՄՈՒՆ ԹՐՈՄԲՈՑԻՏՈՊԵՆԻԿ ԾԻՐԱՆԱՑԱՆԻ ԱԽՏՈՐՈՇՈՒՄ ԵՎ ԲՈՒԺՈՒՄ. ՈՒՂԵՑՈՒՅՑ

Հ.Ս.Խաչատրյան, Ն.Ս.Սարգսյան

Պրոֆ. Ռ.Յոյանի անվան արյունաբանական կենտրոն, հեմոֆիլիայի և թրոմբոֆիլիայի բաժանմունք

Սույն ուղեցույցը մշակվել է 2018թ. Եվրոպական արդի գրականության աղբյուրների հիման վրա՝ Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI (Գերմանիայի, Ավստրիայի, Շվեդիայի և Շվեյցարիայի արյունաբանների և ուռուցքաբանների ասոցիացիաների աշխատանքային խումբ): Մշակվել է նաև Ամերիկյան արյունաբանական ասոցիացիայի 2011թ. «Իմուն թրոմբոցիտոպենիկ ծիրանացանի ուղեցույց»-ի (The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia) հիման վրա:

Բանալի բառեր՝ իմուն թրոմբոցիտոպենիկ ծիրանացան, հղիություն, թրոմբոպենիա, հակաֆոսֆոլիպիդային համախտանիշ, պրեդնիզոն, ժառանգական, ոսկրածուծ

Տերմինաբանություն և սահմանում

- Իդիոպաթիկ թրոմբոցիտոպենիկ ծիրանացան տերմինը այլևս չի օգտագործվում:
- Իմուն թրոմբոցիտոպենիկ ծիրանացան ախտորոշվում է թրոմբոցիտների քանակը 100x10^9/L ից ցածր լինելու դեպքում: (EC)

Իդիոպաթիկ թրոմբոցիտոպենիկ ծիրանացան տերմինը փոխարինվել է իմուն թրոմբոցիտոպենիկ ծիրանացան (ԻԹԾ) տերմինով: ԻԹԾ-ն ախտորոշվում է թրոմբոցիտների քանակը 100x10^9/L-ից ցածր լինելու դեպքում:

Աղյուսակ 1

Թրոմբոցիտոպենիաների դասակարգում

Թրոմբոցիտների արտադրման նվազում
Ոսկրածուծի ախտահարում (դեղորայք, ալկոհոլ, ցիտոստատիկներ)
Ոսկրածուծի ինֆիլտրացիա (հեմատոլոգիական նորագոյացություններ, հազվադեպ՝ սոլիդ ուռուցքներ)
Միելոֆիբրոզ
Միելոդիսպլաստիկ համախտանիշ
Ոսկրածուծի հիպո/ապլազիա, պարոքսիզմալ գիշերային հեմոգլոբինուրիա
Սուր վիտամինային անբավարարություն, երկաթի անբավարարություն
Հազվադեպ հանդիպող գենետիկ հիվանդություններ՝ Բերնարդ-Սուլիեի համախտանիշ, MYH9-կապված համախտանիշներ և այլ ժառանգական թրոմբոցիտոպենիաներ
Թրոմբոցիտների արագ սպառում [7, 14, 17]
- Առաջնային ԻԹԾ Հայտնաբերված չեն տրիգերներ, որոնք կարող են բերել ԻԹԾ-ի - Երկրորդային ԻԹԾ
Դեղորայք-մակածված ԻԹԾ
Աուտոիմուն հիվանդություններ
Հակաֆոսֆոլիպիդային համախտանիշ (իմուն թրոմբոֆիլիաներ)
Իմունոդեֆիցիտային համախտանիշներ
Էվանսի համախտանիշ
Հեպատիտներ, ՄԻԱՎ և այլ վիրուսային հիվանդություններ
Պատվաստում
Այլ իմուն-միջնորդավորված թրոմբոցիտոպենիաներ (ոչ ԻԹԾ) [2, 10, 13]
Հեպարին-մակածված թրոմբոցիտոպենիա (ՀՄԹ)
Թրոմբոցիտոպենիա GPIIb/IIIa ինհիբիտորների ներմուծումից հետո
Հետփոխներարկումային թրոմբոցիտոպենիա
Հղիության հետ կապված թրոմբոցիտոպենիա
Նեոնատալ և ֆետալ ալոիմուն թրոմբոցիտոպենիա

Այլ ոչ իմուն թրոմբոցիտոպենիաներ Միկրոանգիոպաթիկ հեմոլիտիկ սակավարյունություններ (թրոմբոտիկ թրոմբոցիտոպենիկ ծիրանացան (ԹԹԾ), հեմոլիտիկ ուրեմիկ համախտանիշ, ատիպիկ հեմոլիտիկ ուրեմիկ համախտանիշ) Ներանոթային տարածուն մակարդում Ֆոն Վիլեբրանդի հիվանդություն, 2b տեսակ Զանգվածային թոքային էմբոլիա Խոշոր հեմանգիոմաներ Խոշոր անևրիզմաներ
Այլ թրոմբոցիտոպենիաներ [2. 15] Թրոմբոցիտոպենիա զանգվածային արյունահոսությունից հետո Թրոմբոցիտոպենիա սուր ինֆեկցիաների ժամանակ (սեպսիս)
Կեղծ թրոմբոցիտոպենիա EDTA- մակածված թրոմբոցիտոպենիա

Համաճարակաբանություն

ԻԹԾ-ի հանդիպման հաճախականությունը չափահասների մոտ կազմում է 10 000-ից 0.2-0.4 նոր դեպք տարվա ընթացքում [1, 15, 19]:

ԻԹԾ-ի հանդիպման հաճախականությունը երեխաների և դեռահասների մոտ կազմում է 10 000-ից 0.2-0.7 նոր դեպք տարվա ընթացքում:

Տարիք: Չափահասների մոտ ԻԹԾ-ի առաջացման միջին տարիքը 50-55 տարեկանն է [3, 8, 11]:

Սեռ: Մանկական հասակում ավելի հաճախ հանդիպում է տղաների մոտ: Միջին տարիքում ԻԹԾ-ը առավել բնորոշ է կանանց: 60 տարեկանից հետո գերակշռում է տղամարդկանց մոտ [3. 9, 17]:

Կլինիկական դրսևորումներ

ԻԹԾ-ին բնորոշ են պետեխիաներ և լորձաթաղանթային արյունահոսություններ:

Արյունահոսական ախտանիշներ

- Տիպիկ արյունահոսական սիմպտոմներն են
- Ստորին վերջույթների պետեխիաներ, իրանին և վերին վերջույթներին ավելի հազվադեպ [4. 12, 16]:
- Լորձաթաղանթային արյունահոսություններ
- Միզասեռական արյունահոսություն, երկարատև դաշտանային արյունահոսություն
- Երկարատև արյունահոսություն և հեմատոմաներ փոքր տրավմաներից հետո
- Ներքին օրգանների արյունահոսություն՝ ավելի հազվադեպ (օրինակ՝ ներգանգային արյունահոսություն):

10% երեխաները և 20-30% մեծահասակ հիվանդները, որոնց մոտ նոր է ախտորոշվել ԻԹԾ, կարող են ընդհանրապես չունենալ արյունահոսական ախտանիշներ: Խրոնիկ ԻԹԾ-ի դեպքում առանց արյունահոսական ախտանիշների հիվանդները կազմում են 30-40% [4, 12, 16]:

Այլ ախտանիշներ

ԻԹԾ-ով հիվանդները ունեն ինֆեկցիաների բարձր ռիսկ իմունոսուպրեսիվ թերապիաների կամ սպլենէկտոմիայի հետևանքով [9, 11]: Վեջերս հայտնաբերվել է, որ ԻԹԾ-ն ևս կարող է բարձրացնել ինֆեկցիայի առաջացման ռիսկը: Արյունահոսությունների հետևանքով հնարավոր է երկաթպակասորդային սակավարյունության առաջացում:

ԻԹԾ-ով շատ հիվանդներ նշում են հոգնածության զգացում:

Հիվանդության փուլերը

Հայտնի են ԻԹԾ-ի 3 փուլեր՝ նոր ախտորոշված ԻԹԾ, պերսիստենտ ԻԹԾ և խրոնիկ ԻԹԾ: (EC)

Ավանդական տարբերակումը՝ սուր և խրոնիկ ԻԹԾ-ների, այլևս գործածական չէ, և ԻԹԾ-ի նոր բաժանումը 3 փուլերի հաստատված է ուղեցույցներով:

Աղյուսակ 2

Հիվանդության փուլերը

Փուլ	Սահմանում
Նոր ախտորոշված	ախտորոշումից հետո մինչև 3 ամիս, բնորոշ է սպոնտան ռեմիսիա
Պերսիստենտ	ախտորոշումից հետո 3-6 ամիսներ, սպոնտան ռեմիսիան պակաս բնորոշ է
Խրոնիկ	ախտորոշումից հետո 12 ամիս անց, սպոնտան ռեմիսիա բնորոշ չէ

Ախտորոշում

Միայն թրոմբոցիտոպենիան՝ լեյկոցիտների և էրիթրոցիտների նորմալ ցուցանիշների պայմաններում, սովորաբար բավական է նախնական ախտորոշման համար: Արյան մորֆոլոգիական քննությունը պարտադիր է: (EC)

Աղյուսակ 3

Կլինիկորեն կասկածելի ԻԹԾ-ի դեպքում ախտորոշիչ փուլերը

Անամնեզ	արյունահոսական դրվագներ, ինֆեկցիա, դեղորայք (հակամակարդիչներ), ալկոհոլ, հղիություն, նախկինում թրոմբոզ, ընտանեկան անամնեզ
Ֆիզիկալ քննություն	արյունահոսական ախտանիշներ, ցան, լորձաթաղանթների, ավշային հանգույցների զննում, լյարդի, փայծաղի չափսերի գնահատում
Արյան ընդհանուր քննություն	ԷԴՏԱ, ցիտրատ, հնարավորության դեպքում օգտագործել «Thrombo Exact» սրվակներ արյան փորձանմուշի վերցման համար՝ բացառելու կեղծ թրոմբոցիտոպենիան
Արյան մորֆոլոգիական քննություն (պարտադիր)	
Կոագուլոգրամա	պրոթրոմբինային օղակ, APTT, ֆիբրինոգեն
Այլ հետազոտություններ	Արյան խմբային պատկանելիության որոշում, ուղղակի հակագլոբուլինային թեստ սակավարյունությամբ հիվանդների դեպքում, կղանքի և մեզի քննություն արյան հայտնաբերման նպատակով
Ոսկրածուծի քննություն	Կատարվում է միայն ատիպիկ նշանների դեպքում: 60-ից բարձր տարիքի դեպքերում՝ պարտադիր է:

Աղյուսակ 4

Պերսիստենտ և խրոնիկ ԻԹԾ-ի դեպքում կատարվող հետազոտություններ

Ոսկրածուծի քննություն	տես աղյուսակ 5
Գլյուկոզի, միզանյութի որոշում	սուբկլինիկական դիաբետի հայտնաբերման նպատակով, որը կարող է հանդիսանալ կորտիկոստերոիդներով բուժման կողմնակի դրսևորում
Էլեկտրոֆորեզ/ կամ իմունոգլոբուլիններ	իմունոդեֆիցիտային համախտանիշների հայտնաբերում, միելոմա
Աուտոիմուն մարկերներ (հակա-CCP, ANA, ANCA, հակա-DS-DNA, հակաֆոսֆոլիպիդային հակամարմիններ, գայլախտային հակամակարդիչ)	աուտոիմուն հիվանդությունների հետևանքով երկրորդային ԻԹԾ-ն ժխտելու նպատակով
Թրոմբոցիտների գլիկոպրոտեինների հանդեպ հակամարմինների որոշում	պերսիստենտ թրոմբոցիտոպենիաների դեպքում, երբ կասկած կա ԻԹԾ-ի ախտորոշման հետ կապված: (Նկատի ունենալ որ բացասական արդյունքը չի բացառում ԻԹԾ-ն)
Ֆոն Վիլեբրանդի գործոնի որոշում	Վոն Վիլեբրանդի հիվանդության 2b տեսակի դեպքում կարող է լինել թեթև կամ սուր թրոմբոցիտոպենիա
Վահանագեղձի ֆունկցիոնալ թեստեր	ԻԹԾ-ով հիվանդների ավելի քան 10%-ը ունեն աուտոիմուն թիրեոիդիտի նշաններ և հնարավոր է ունենան համապատասխան բուժման անհրաժեշտություն
Հելիկոբակտեր պիլորիի ստուգում	
Հեպատիտ B, C, ՄԻԱՎ	Իումոսուպրեսիվ թերապիայի դեպքում կամ սպլենէկտոմիայի հետևանքով, այս ինֆեկցիաների պրոգրեսիայի կամ ակտիվացման ռիսկ
ԳՁՀ, R-գրաֆիա, համակարգչային շերտագրություն	սոլիդ ուռուցքների, լիմֆոմայի կամ այլ հեմատոլոգիական չարորակ հիվանդությունների ժխտման նպատակով

Աղյուսակ 5

Հակաթրոմբոցիտար հակամարմինների որոշման և ոսկրածուծի քննության ցուցումները

Հակաթրոմբոցիտար հակամարմինների որոշում Կորտիկոստերոիդային կամ ն/ե իմունոգլոբուլինով բուժման ընթացքում՝ նվազագույն կամ պատասխանի բացակայություն [5, 15, 18]: Տարբերակիչ ախտորոշում ԻԹԾ /դեղորայք մակածված կամ ոսկրածուծի տոքսիկ ախտահարման դեպքում (խրոնիկ ալկոհոլային չարաշահում): Տարբերակիչ ախտորոշում ԻԹԾ/ժառանգական թրոմբոցիտոպենիաների դեպքում: ԻԹԾ-ի ախտորոշման հաստատման նպատակով այն հիվանդների, որոնց մոտ զուգընթաց առկա են լյարդի հիվանդություններ, սպլենոմեգալիա [8, 18]:
Ոսկրածուծի քննություն իրականացվում է Բացի թրոմբոցիտոպենիայից, զուգակցված լեյկոցիտների և էրիթրոցիտների ոչ նորմալ ցուցանիշների դեպքում է ցուցված: Ատիպիկ դեպքերում (քաշի կորուստ, մեծացած ավշային հանգույցներ, հեպատոսպլենոմեգալիա): >60 տարեկան դեպքերում, քանի որ այս տարիքում մեծանում է այլ հիվանդությունների առաջացման հաճախականությունը /լիմֆոմաներ, միելոդիսպլաստիկ համախտանիշ, իդիոպաթիկ պանցիտոպենիա, միելոմա և այլն/: Սպլենէկտոմիայից առաջ, բացառելու համար այլ հիվանդությունները:

Հելիկոբակտեր պիլորիի ստուգում

Բոլոր մեծահասակ հիվանդների մոտ, հատկապես պերսիստենտ կամ խրոնիկ ԻԹԾ-ի դեպքում, պետք է ստուգվի հելիկոբակտեր պիլորին: (3A)

Աղյուսակ 6

ԻԹԾ-ի տարբերակիչ ախտորոշում

Տարբերակիչ ախտորոշում	Բնորոշ նշաններ
EDTA թրոմբոցիտոպենիա	Հանդիպում է արյան նմուշների 1-5% դեպքերում
Ժառանգական թրոմբոցիտոպենիա	Ընտանեկան պատմություն, արյան մորֆոլոգիական քննություն, ներառյալ թրոմբոցիտների միջին ծավալ (հսկա թրոմբոցիտներ՝ Բերնարդ-Սուլիեի համախտանիշի, MYH9-կապակցված համախտանիշների դեպքում, փոքր թրոմբոցիտներ՝ Վիսկոտ-Օլդրիչի համախտանիշի ժամանակ)
Դեղորայք-մակածված թրոմբոցիտոպենիա	Անամնեզ
Թրոմբոցիտոպենիա ցիտոստատիկների հետևանքով	Անամնեզ
Հակավիրուսային դեղորայք	Անամնեզ
ՀՄԹ	Անամնեզ և ՀՄԹ-ին բնորոշ լաբորատոր նշաններ
Հետփոխներարկումային պուրպուրա	Անամնեզում վերջերս արված փոխներարկում
Հեստացիոն թրոմբոցիտոպենիա	Հղիության ընթացքում, սովորաբար թրոմբոցիտները > $80x10^9$/L
Լիմֆոմա	Անամնեզ, մեծացած ավշային հանգույցներ, փայծաղ
Ինֆեկցիոն (վիրուսային, բակտերիալ, պարազիտար)	Ստուգել ՄԻԱՎ-ը, ցիտոմեգալովիրուսը, Էպշտեյն-Բար վիրուսը, պարվովիրուս Բ19-ը, կատարել արյան մանրէաբանական քննություն սեպսիսի կասկածի դեպքում:
Լյարդի հիվանդություններ	Լյարդի ֆունկցիոնալ թեստեր, լյարդի և փայծաղի ԳՁՀ
Ալկոհոլային	Անամնեզ
Սարկոիդոզ	Մեծացած փայծաղ, ոսկրածուծի ինֆիլտրացիա
Սուր վիտամին պակասորդային սակավարյունություն (վիտամին B12, ֆոլաթթու, հազվադեպ նաև երկաթի անբավարարություն)	Լաբորատոր քննություններ

Այլ աուտոիմուն հիվանդություններ	Համակարգային գայլախտի, ռևմատոիդ արթրիտի, հակաֆոսֆոլիպիդային համախտանիշի, աուտոիմուն թիրեոիդիտի և այլ աուտոիմուն հիվանդությունների ստուգում
Էվանսի համախտանիշ	Սակավարյունություն, դրական ուղղակի հակագլոբուլինային թեստ
Հեմատոլոգիական հիվանդություններ (սուր լեյկեմիա, միելոդիսպլազիա, լիմֆոմա, ապլաստիկ սակավարյունություն, պարոքսիզմալ գիշերային հեմոգլոբինուրիա և այլն)	Բացի թրոմբոցիտոպենիայից արյան մյուս ցուցանիշների փոփոխություն, ոսկրածուծի քննություն, հոսքային ցիտոմետրիա, ցիտոգենետիկա և այլ անհրաժեշտ քննություններ
ԹԹԾ և հեմոլիտիկ ուրեմիկ համախտանիշ	Հավելյալ ախտանիշներ՝ տենդ, հեմոլիզ, երիկամային անբավարարություն, նյարդաբանական ախտանիշներ, հայտնի տրիադան
Վիլեբրանդի հիվանդության 2b տեսակ	Վիլեբրանդի գործոնի ֆունկցիայի թեստ
Տարածուն ներանոթային մակարդում	կոագուլոգրամայում փոփոխություններ
Խոշոր հեմանգիոմաներ (Կազաբախ Մերիտի համախտանիշ), խոշոր անևրիզմաներ	համապատասխան կլինիկական նշաններ

ՄԱՆԿԱԿԱԿԱՆ ԻԹԾ-Ի ԲՈՒԺՄԱՆ ՊԼԱՆ

Մանկական ԻԹԾ-ի սկզբնական վարման պլան

Երեխաներին, որոնք չեն արյունահոսում կամ ունեն թեթև արյունահոսություններ (միայն մաշկային դրսևորումներ, օրինակ՝ կապտուկներ, պետեխիաներ) [7, 13, 14,], խորհուրդ է տրվում միայն հսկողություն սահմանել՝ անկախ թրոմբոցիտների թվից: (1B)

Բուժման կարիք ունեցող երեխաների համար առաջին գծի բուժում է հանդիսանում ներեակային իմունոգլոբուլինը (0,8-1 գ/կգ) կամ կորտիկոստերոիդային կարճ կուրսը: (1B)

Ներերակային իմունոգլոբուլինային բուժումը կարող է օգտագործվել այն դեպքում, երբ պահանջվում է թրոմբոցիտների քանակի արագ բարձրացում: (1B)

Հակա-D բուժումը խորհուրդ չի տրվում երեխաներին, որոնց հեմոգլոբինի կոնցենտրացիան ցածր է արյունահոսությունների հետևանքով, կամ աուտոիմուն հեմոլիզի դեպքում: (1C)

Հակա-D-ի միանվագ դեղաչափով բուժումը կարող է օգտագործվել որպես առաջին գծի բուժում Rh դրական, սպլենէկտոմիայի չենթարկված երեխաների համար, որոնք ունեն բուժման կարիք: (2B)

Մանկական ԻԹԾ-ի վարման երկրորդ գծի թերապիա

ԻԹԾ-ով երեխաների կամ դեռահասների համար, որոնք ունեն կայուն շարունակվող արյունահոսություններ, չնայած ներերակային իմունոգլոբուլինային, հակա-D կամ կորտիկոստերոիդային բուժմանը, որպես երկրորդ գծի բուժում են հանդիսանում ռիտուքսիմաբը կամ բարձր-դեղաչափ դեքսամետազոնը: (2C)

Խրոնիկ ԻԹԾ-ով երեխաների կամ դեռահասների համար ռիտուքսիմաբը կամ բարձր դեղաչափ դեքսամետազոնը կարող են հանդիսանալ որպես սպլենէկտոմիային փոխարինող բուժման տարբերակ: (2C)

Բարձր դեղաչափ դեքսամետազոնը կարող է հանդիսանալ ԻԹԾ-ով երեխաների բուժման միջոց, որոնք, չնայած ներերակային իմունոգլաբուլինային, հակա-D կամ կորտիկոստերոիդային բուժմանը, ունեն շարունակվող արյունահոսություններ: (2C)

Բարձր դեղաչափ դեքսամետազոնը կարող է հանդիսանալ ալտերնատիվ բուժում սպլենէկտոմիայի փոխարեն խրոնիկ ԻԹԾ-ով երեխաներին կամ դեռահասներին: (2C)

Սպլենէկտոմիա պերսիստենտ կամ խրոնիկ ԻԹԾ դեպքում

Սպլենէկտոմիան առաջարկվում է խրոնիկ կամ պերսիստենտ ԻԹԾ-ով երեխաներին կամ դեռահասներն, որոնք ունեն կայուն արյունահոսություններ կամ չեն պատասխանում բուժման այլ տարբերակներին (կորտիկոստերոիդներ, ներերակային իմունոգլոբուլին, հակա-D բուժում): (1B)

Հաշվի առնելով մանկական ԻԹԾ-ի դեպքում սպոնտան ռեմիսիաների առաջացման բավականին բարձր հաճախականությունը, խորհուրդ է տրվում հետաձգել սպլենէկտոմիան կամ այլ պոտենցիալ բարդություններով միջամտությունները առնվազն 12 ամիս, եթե հիվանդությունը սուր չէ, կամ հիվանդը չունի կյանքի որակի խնդիր [3, 17]: (2C)

ՄԵԾԱՀԱՍԱԿՆԵՐԻ ԻԹԾ-Ի ՎԱՐՄԱՆ ՊԼԱՆ

Մեծահասակների ԻԹԾ-ի սկզբնական վարման պլան

Առաջնակի ախտորոշված հիվանդերը բուժում են ստանում այն դեպքում, երբ թրոմբոցիտների քանակը $<30x10^9/L$:

Կորտիկոստերոիդների երկար կուրսերը առավել նախընտրելի են, քան կարճ կուրսերը կամ ներերակային իմունոգլոբուլինը: (2B)

Կորտիկոստերոիդների հետ ներերակային իմունոգլոբուլին օգտագործվում է այն դեպքում, երբ ցանկալի է թրոմբոցիտների քանակի արագ բարձրացում: (2B)

Կորտիկոստերոիդների հակացուցված լինելու դեպքում կարող են օգտագործվել ներերակային իմունոգլոբուլինը կամ հակա-D-ն: (2C)

Ներերակային իմունոգլոբուլինի օգտագործման դեպքում մեկանգամյա դեղաչափը 1գ/կգ է: Անհրաժեշտության դեպքում այս դեղաչափը կարելի է կրկնել: (2B)

Մեծահասակների ԻԹԾ-ի երկրորդ գիծ բուժում

Սպլենէկտոմիա կատարվում է կորտիկոստերոիդային բուժման անարդյունավետ լինելու դեպքում: (1B)

Թրոմբոպոետինի ռեցեպտորի ագոնիստները ցուցված են այն հիվանդներին, ովքեր սպլենէկտոմիայից հետո ունեն արյունահոսական ռիսկ կամ սպլենէկտոմիան հակացուցված է: (1B)

Թրոմբոպոետինի ռեցեպտորի ագոնիստները ցուցված են այն հիվանդներին, որոնց առաջին գիծ թերապիան անարդյունավետ է եղել և չեն ենթարկվել սպլենէկտոմիայի: (2C)

Ռիտուքսիմաբ ցուցված է սպլենէկտոմիայի կամ բուժման մնացած տարբերակների անարդյունավետ լինելու դեպքում: (2C)

Սպլենէկտոմիա

Սպլենէկտոմիայից հետո ասիմպտոմատիկ հիվանդներին, որոնց թրոմբոցիտների քանակը >30x10^9/L, հետագա բուժում ցուցված չէ:

ԹՐՈՄԲՈՑԻՏՈՊԵՆԻԱ ՀՂԻՈՒԹՅԱՆ ԸՆԹԱՑՔՈՒՄ

Բուժում

Կանայք, որոնք չունեն արյունահոսություններ կամ այլ կլինիկական դրսևորումներ, և թրոմբոցիտների քանակը >30x10^9/L է, կարիք չունեն որևէ բուժման մինչև հեստացիոն 36-րդ շաբաթը [1, 14, 19]:

Եթե թրոմբոցիտների քանակը <30x10^9/L կամ առկա է արյունահոսություններ, առաջին գծի բուժում է հանդիսանում օրալ կորտիկոստերոիդները կամ ներերակային իմունոգլոբուլինը:

Ներերակային իմունոգլոբուլինի նախնական դեղաչափը 0,4-1 գ/կգ է (3-5 օր): Այն դեպքում, եթե նշակվում է 5 օր, ապա դեղաչափը 0,4-ից, 2 օր նշնակման դեպքում՝ մինչև 1գ:

Պրեդնիզոնը և պրեդնիզոլոնը առավել նախընտրելի են, քան դեքսամետազոնը, քանի որ վերջինս արագորեն անցնում է ընկերքով [2, 6, 10]:

Տարբեր փորձագետներ նշում են տարբեր պրեդնիզոնի նախնական դեղաչափեր՝ 0,25; 0,5; 1 մգ/կգ օրական: Չկան վկայություններ այն մասին, որ առավել բարձր նախնական դեղաչափը ավելի արդյունավետ է: Դեղամիջոցների դեղաչափերը կորելացիայի են ենթարվում թրոմբոցիտների պատշաճ քանակը ապահովելու համար:

Առաջին գծի բուժումից ակնկալվող արդյունքները

1. Օրալ կորտիկոստերոիդներ՝ սկզբնական պատասխանը՝ 1214-րդ օրերում, պատասխանի պիկը՝ 428-րդ օրը (առավելագույնը՝ 4 շաբաթ):
2. Ներերակային իմունոգլոբուլին՝ սկզբնական պատասխանը՝ 13-րդ օրերում, պատասխանի պիկը՝ 27-րդ օրը:

Բուժմանը դժվար ենթարկվող ԻԹԾ-ի համար երկրորդ եռամսյակում երկրորդ գիծ բուժման եղանակ է հանդիսանում սպլենէկտոմիան:

Որպես երրորդ գիծ բուժման տարբերակ՝ հակա-D իմունոգլոբուլինը և ազատիոպրինը հարաբերականորեն հակացուցված են: Հղիության ժամանակ խորհուրդ չի տրվում օգտագործել ցիկլոսպորին, դասպոն, թրոմբոպոետինի ռեցեպտորի ագոնիստ, Campath-1H, ռիտուքսիմաբ: Հակացուցված են Mycophenolate motefil-ը, ցիկլոֆոսֆամիդը, Vinca alkaloid-ները, դանազոլը:

ԻԹԾ-ի դեպքում ծննդալուծման վարման պլանը

Ծննդալուծման եղանակը պետք է որոշվի մանկաբարձական ցուցումներից ելնելով:

Նկատի ունենալով այն հանգամանքը, որ ծննդալուծումը հնարավոր է կեսարյան ճանապարհով տեղի ունենա, թրոմբոցիտների թիրախ թիվը ծննդալուծումից առաջ և ծննդալուծման ժամանակ պետք է լինի >50x10^9/L:

Կանայք, որոնց թրոմբոցիտների քանակը <80x10^9/L, բայց հղիության ընթացքում բուժման կարիք չեն ունեցել, ակնկալվող ծննդալուծումից 10 օր առաջ ցուցված է օրալ պրեդնիզոն (կամ պրեդնիզոլոն) 10-20 մգ օրական դեղաչափով, որոշ դեպքերում մինչև 30մգ օրական:

Չնայած թրոմբոցիտների նվազագույն քանակը տեղային անզգայացման դեպքում հայտնի չէ, անեսթեզիոլոգները հիմնականում իրականացնում են տեղային անզգայացում, այն դեպքում, երբ թրոմբոցիտների քանակը >80x10^9/L:

Չնայած թրոմբոցիտների փոխներարկումը ԻԹԾ-ի դեպքում արդյունավետ չէ, այնուամենայնիվ, երբ սպասվում է ծննդալուծում, և թրոմբոցիտների թիվը չի հասնում անհրաժեշտ թիրախ մակարդակին, թրոմբոցիտների փոխներարկումը ներերակային իմունոգլոբուլինի հետ միասին կարելի է նկատի ունենալ:

Ենթամաշկային եղանակով պորտալարային արյան նմուշ կամ ֆետալ արյան նմուշ վերցնելը խորհուրդ չի տրվում, քանի որ դա թույլ չի տալիս կանխատեսել նեոնատալ թրոմբոցիտոպենիան, ինչպես նաև պոտենցիալ վտանգավոր է [4, 7]:

Նորածինների մոտ թրոմբոցիտների քանակը հասնում է ցածրագույն մակարդակին ծննդալուծումից հետո 2-5-րդ օրը և ինքնաբուխ բարձրանում է 7 օրվա ընթացքում:

Հաշվի առնելով, որ ԻԹԾ-ով կանայք ունեն թրոմբոզների առաջացման բարձր ռիսկ, հետծննդաբերական թրոմբոզների կանխարգելումը պետք է նկատի ունենալ [1, 14]:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. Abrahamson P.E., Hall S.A., Feudjo-Tepie M. et al. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. Eur J Haematol, 2009, 83:83-89.
2. Audia S., Mahévas M., Samson M. et al. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. Autoimmun Rev, 2017, 16:620-632.
3. Cines D.B., Cuker A., Semple J.W. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. Presse Med, 2014, 43(4 Pt 2): e49-e59.
4. Cines D.B., Blanchette V.S. Immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med, 2002, 346:995-1008.
5. Cines D.B., Bussel J.B., Liebman H.A. et al. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. Blood, 2009, 113:6511-6521
6. Frederiksen H., Lund Maegbaek M., Nørgaard M. Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. Br J Haematol, 2014, 166:260-267.
7. Feudjo-Tepie M.A., Robinson N.J., Bennett D. Prevalence estimates of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the United States. Acta Paediatr, 1997, 86:226-227.
8. Imbach P., Kühne T., Signer E. Historical aspects and present knowledge of idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol, 2002, 119:894-900.
9. Rosthøj S., Hedlund-Treutiger I., Rajantie J. et al. NOPHO ITP Working Group: Duration and morbidity of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a prospective Nordic study of an unselected cohort. J Pediatr, 2003; 143:302-307.
10. Segal J.B., Powe N.R. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. J Thromb Haemost, 2006, 4:2377-2383.
11. Schoonen W.M., Kucera G., Coalson J. et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. Br J Haematol, 2009, 145:235-244
12. Terrell D.R., Beebe L.A., Vesely S.K. et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. Am J Hematol, 2010, 85:174-180.
13. Kühne T., Imbach P., Bolton-Maggs P.H. et al. Intercontinental Childhood ITP Study Group: Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. Lancet, 2001, 358:2122-2125.
14. Moulis G., Germain J., Comont T. et al. CARMEN Investigators Group: Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. Am J Hematol, 2017, 92:493-500.
15. Zufferey A., Kapur R., Semple J.W. Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia (ITP). J Clin Med, 2017, 6:16.
16. Weide R., Feiten S., Friesenhahn V. et al. Outpatient management of patients with immune thrombocytopenia (ITP) by hematologists 1995-2014. Oncol Res Treat, 2016, 39:41-44.
17. Zeller B., Helgestad J., Hellebostad M. et al. Immune thrombocytopenic purpura in childhood in Norway: a prospective, population-based registration. Pediatr Hematol Oncol, 2000, 17:551-518.
18. Zeller B., Rajantie J., Hedlund-Treutiger I. et al. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: epidemiology and predictors of chronic disease. Acta Paediatr, 2005, 94:178-184.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ: РУКОВОДСТВО

Е.С. Хачатрян, Саргсян Н.С.

Гематологический центр им. проф. Р.О.Еоляна МЗ РА, отделение гемофилии и тромбофилии

Руководство было разработано в 2018 году на основе новейших европейских источников литературы: «Иммунная тромбоцитопения - современная диагностика и терапия. Рекомендации DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH и DGTI (Рабочая группа ассоциаций гематологов и онкологов Германии, Австрии, Швеции и Швейцарии). Основано также на «Руководстве по иммунной тромбоцитопении», разработанной Американской ассоциацией гематологов в 2011 году.

Ключевые слова: иммунитет, беременность, тромбопения, антифосфолипидный синдром, предиозон, наследственный, костный мозг.

A GUIDE FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF IMMUNE THROMBOCYTOPENIA

H S. Khachatryan, Sargsyan N.S.

Hematology Center after Prof. R.H.Yeolyan, Department of Hemophilia and Thrombophilia

This guide was developed in 2018 based on the sources of modern literature, “Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy”. Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI (joint working group of hematologists and oncologists from Germany, Austria, Sweden and Switzerland). It is also based on the “Practice Guideline for Immune Thrombocytopenia” (The American Society of Hematology, 2011).

Keywords: immunity, pregnancy, thrombopenia, antiphospholipid syndrome, prednizone, hereditary, bone marrow

Поступила 08.09.2018

Принята к печати 20.11.2018

УДК 616.091+616.981

НОВЫЙ МЕТОД НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ АМИЛОИДОЗА ПРИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Еганян Г.А., Амбарцумян С.В., Еганян Э.В., Казарян Д.М.

Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци, кафедра пропедевтики внутренних болезней, кафедра патологической анатомии и клинической морфологии, кафедра медицинской биологии

Разработка и внедрение новых эффективных методов диагностики амилоидоза в раннем латентном периоде важна у пациентов с периодической болезнью, поскольку в случае более раннего лечения амилоидные отложения могут подвергаться регрессии.

В этой работе представлены наши данные о выявлении фрагментов фибриллярного амилоидного белка в цитоплазме моноцитов-макрофагов крови на четырех стадиях амилоидоза почек (латентный, протеинурический, нефротический и уремический). Мы полагаем, что начальное звено амилоидогенеза следует искать в крови, поскольку здесь имеется избыток сывороточного предшественника амилоида – SAA, и макрофаги-моноциты, которые могут выступать в качестве амилоидобластов. В группах пациентов, страдающих периодической болезнью без амилоидоза и с амилоидозом, для выявления фрагментов амилоидного фибриллярного белка нами была использована иммуногистохимическая реакция ABC.

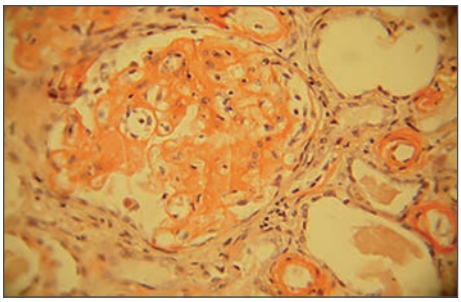
Обнаружение фрагментов амилоидного фибриллярного белка в цитоплазме клеток крови может быть использовано в качестве современного и надежного неинвазивного теста диагностики амилоидоза, для оценки и мониторинга активности и интенсивности амилоидогенеза. Преимущество метода заключается в том, что он будет служить ранним диагностическим и чувствительным, простым в применении методом исследования, позволяющим обследовать одного и того же пациента несколько раз в динамическом контроле, а также проводить массовые скрининговые исследования пациентов, страдающих периодической болезнью.

Ключевые слова: периодическая болезнь, амилоидоз, основной АА белок амилоида, моноциты крови, иммуноцитохимическая диагностика

Периодическая болезнь (средиземноморская семейная лихорадка) – генетически обусловленное, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу заболевание, характеризующееся симптомокомплексом, состоящим из периодически возникающих кратковременных диффузных серозитов (перитонит, плеврит, перикардит) в различных их сочетаниях, сопровождающихся выраженным болевым синдромом и высокой лихорадкой. Поражение почек при периодической болезни, которое наблюдается в 23-33% случаев, резко ухудшает прогноз заболевания, становится причиной развития хронической почечной недостаточности, показанием к гемодиализу и пересадке почек, нередко, причиной смерти больных, страдающих периодической болезнью. У врачей бытует представление о том, что протеинурия, выявленная при ПБ у больного, является всегда показателем развития вторичного амилоидоза. В реальности у больных ПБ, кроме амилоидного поражения почек, возможно развитие вторичного гломерулонефрита иммунно-воспалительного генеза, связанного сочетанием ПБ с системным васкулитом. Факты развития системного васкулита в виде капилляротоксикоза типа Шенлейн-Геноха или узелкового полиартериита при ПБ известны давно [4, 7]. Одной из относительно редких форм поражений почек при ПБ надо признать диффузный гломерулонефрит [3]. Следовательно, протеинурия не может быть достоверным критерием амилоидоза почек при ПБ.

Дифференциальная диагностика амилоидоза и вторичного гломерулонефрита при ПБ возможна с помощью биопсии почек с последующим гистологическим и гистохимическим изучением материала. Диагноз гломерулонефрита подтвердится при этом по соответствующей патогистологической картине интракапиллярного или экстракапиллярного поражения клубочков кортикального слоя почек. Диагноз же амилоидоза – по соответствующему окрашиванию амилоидных масс в клубочках конго красным или другими специфическими гистохимическими красками (рис.1).

Как облегчить дифференциальную диагностику поражений почек при ПБ. Решить эту задачу поможет разработка методов неинвазивной диагностики вторичного системного АА-амилоидоза при ПБ.



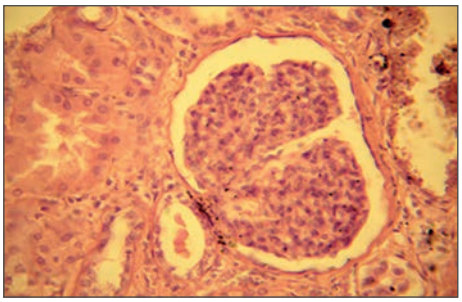


Рис. 1. Гистохимическая и гистологическая и картина почек двух разных больных с ПБ. Слева – амилоид в клубочках почек и в стенках сосудов у больного ПБ с вторичным амилоидозом (окраска конго рот х400). Справа – интракапиллярный мезангиопролиферативный гломерулонефрит у больного ПБ с вторичным гломерулонефритом (окраска гематоксилин-эозином х400). Собственный материал.

Известно, что синтез аномального фибриллярного белка амилоида в тканях происходит в макрофагах.

Целью настоящего научного исследования была разработка неинвазивного метода диагностики амилоидоза-АА при ПБ с помощью специального анализа моноцитов крови. Мы в качестве исследуемой ткани-мишени выбрали кровь, поскольку здесь имеется избыток сывороточного предшественника амилоида – белка SAA и присутствуют макрофаги-моноциты, которые могут выступать в качестве клеток-амилоидобластов. Факт амилоидогенеза моноцитами крови показан в работах с культурой ткани моноцитов [6]. Мы считаем, что инициальное звено амилоидогенеза при ПБ следует искать в крови [1].

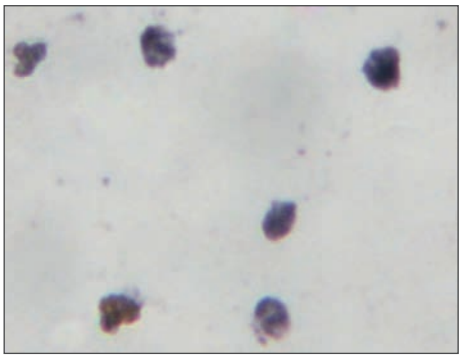
Материал и методы.

Проведено исследование периферической крови 60 больных ПБ (опытная группа) и 10 практически здоровых лиц, в качестве контрольной группы. В зависимости от стадии амилоидоза почек больные опытной группы были распределены на следующие подгруппы: без амилоидоза – 22; в латентной стадии амилоидоза - 6; в протеинурической - 10; в нефротической – 9; уремической – 13. Выявление основного фибриллярного белка в моноцитах периферической крови у пациентов, страдающих ПБ без амилоидоза и с амилоидозом, проведено с помощью иммуноцитохимической реакции с использованием моноклональных мышинных антител к фибриллярному АА белку амилоида человека производства фирмы Dako Cytomation (Дания), с последующим выявлением фиксации с помощью кроличьей антисыворотки против мышиного IgG фирмы Sigma (США) в составе авидин-биотин комплекса, где в качестве метки использовалась пероксидаза [5]. При этом ставились контрольные реакции: препараты обрабатывались отдельно только первичной моноклональной мышиной антисывороткой к АА белку человека; а также отдельно только с вторичной антимышиной IgG сывороткой кролика; отдельно только с кроличьей антисывороткой против IgG человека. Моноциты периферической крови выделялись путем седиментации (Boyum A., 1968). Количественный подсчет выявленных иммуноцитохимическим методом моноцитов, содержащих белок АА, проводили в 10 полях зрения микроскопа (х1000). Оценка достоверности результатов исследования предусматривала определение: ошибки репрезентативности; доверительных границ средних величин в генеральной совокупности; достоверности разности средних величин (по критерию t).

Результаты и обсуждение.

Амилоидный основной белок АА в моноцитах крови был обнаружен нами у пациентов ПБ во всех четырех стадиях амилоидоза почек: в допротеинурической латентной (4,93±0,45), протеинурической (5,55±0,42), нефротической (5,58±0,36) и в стадии хронической почечной недостаточности (7,0±0,72). При этом определялась статистически достоверная разница показателей между группами больных латентной и нефротической, а также между латентной и уремической стадиями амилоидоза ($p<0,05$). Из вышесказанного следует, что активность синтеза основного белка АА при смене стадий проявляет тенденцию к росту, достигая достоверно максимальной степени в поздних стадиях амилоидоза почек. Иначе говоря, имеет место повышение интенсивности амилоидогенеза по ходу накопления амилоида в почках и его прогрессирование, с чем возможно связана безуспешность лечения амилоидоза в поздних стадиях.

Специфически окрашенные, в связи с наличием АА-белка, моноциты, выявленные во всех стадиях



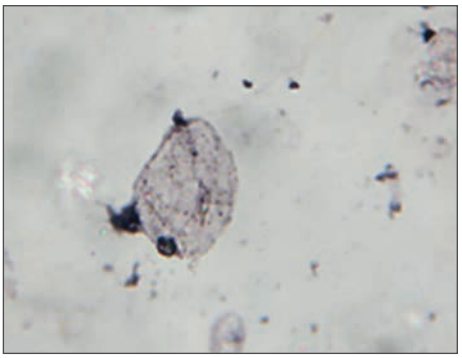


Рис. 2. Амилоидный белок на поверхности и в цитоплазме моноцитов крови больного ПБ с амилоидозом, ядра не окрашиваются (иммуноцитохимическая методика: моноклональные мышиные антитела против А-амилоидного белка человека и антитела против мышиных Ig, avidin-biotin complex, метка – peroxidase. Слева x 400, справа x 900).

вторичного амилоидоза при ПБ, свидетельствуют об их участии в процессе неполной деградации SAA белка-предшественника и синтезе из продуктов неполного распада амилоидного основного белка АА, иначе говоря, свидетельствуют о начальных этапах процесса амилоидогенеза, которое происходит в периферической крови больного (рис. 2).

Иммуноцитиохимическое выявление моноцитов, содержащих амилоидный основной белок АА, может быть использовано в качестве нового метода диагностики амилоидоза у больных ПБ [2]. Метод не инвазивный, кровь у больного берется из локтевой вены в обычном количестве. В основе метода лежат высокочувствительные и специфические иммуноцитохимические рекции. Кроме того, в процессе работы должное качество реактивов было подтверждено отрицательными результатами, полученными при постановке контрольных реакций.

Заключение.

Иммуноцитохимическое выявление моноцитов, содержащих амилоидный основной белок АА может служить новым методом диагностики вторичного амилоидоза у больных ПБ. Преимуществом данного неинвазивного метода, по сравнению с биопсией тканей, является то, что он, в виду отсутствия риска осложнений, связанных с диагностической процедурой, дает возможность провести многократные повторные исследования у одного и того же больного с ПБ в течение жизни (мониторинг), а также провести массовые скрининг исследования у больных ПБ для ранней диагностики амилоидоза в латентной допротеинурической и протеинурической стадиях, что позволит повысить эффективность лечения амилоидоза и предупредить его прогрессирование до ХПН, требующей гемодиализ и пересадку почки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Եգանյան Գ.Ա. Պարբերական հիվանդության նոպաների ախտածագման և ամիլոիդոզի զարգացման նոր վարկած // Արյուն, Երևան, 2005, N. 1 (1), էջ .80-85.
2. Եգանյան Գ.Ա., Համբարձումյան Ս.Վ. Արյան բջիջներում A ամիլոիդային ֆիբրիլյար սպիտակուցի բաղադրամասերի հայտնաբերման գյուտ // Արտոնագիր N 2876, 2014 թ., 22 էջ.
3. Խոստիկյան Ն.Գ., Համբարձումյան Ս.Վ., Եգանյան Գ.Ա. Երիկամների ոչ ամիլոիդային ախտահարումների ձևաբանական առանձնահատկու-թյունները պարբերական հիվանդության ժամանակ // Բժշկություն, գիտություն և կրթություն, 2011, N 8, էջ. 27-31.
4. Cefle A., Sayarlioglu M., Inanc M. Defferent forms of vasculitis associated with FMF. // FMF International Conference, Antalya-Turkey. 2000, D 21 (P), p. 90.
5. Hsu S.M., Roine L. and Farger H. Use of avidin-biotin complex (ABC) in immunoperoxidase techniquies: a comparison between ABC and unlabelled antibody (PAP) procedures // J. Histochemistry, Cytochem. 1981. Vol. 29, pp. 577-580.
6. Ishii W; Liepnieks JJ; Yamada T; Benson MD; Kluve-Beckerman B, Amyloid: The International Journal Of Experimental And Clinical Investigation: The Official Journal Of The International Society Of Amyloidosis [Amyloid], ISSN: 1744-2818, 2013 Jun; Vol. 20 (2), pp. 61-71.
7. Ozdogan H., Arisoy N., Kasapcapur O. Vasculitis in FMF // J. Reumotology. 1997, N 24 (2), pp. 323-327.

THE NEW METHOD OF NONINVASIVE DIAGNOSTICS OF THE AMYLOIDOSIS IN PERIODIC DISEASE

Yeganyan G.A., Hambardzumyan S.V., Yeganyan E.V., Chazaryan D.M.
Yerevan State Medical University aft. Mkhitar Heratsi

Creation and introduction of new effective methods for diagnosis of amyloidosis at early latent period of patients with periodic disease is very important, because in case of earlier treatment amyloid depositions can be undergo to regression of amyloid deposits.

In this work the data of our investigations of the blood monocyte/macrophages are presented for evaluation of the presence of amyloidal fibrillar protein fragments in these cells cytoplasm at four stages of kidney amyloidosis (latent, proteinuric, nephrotic and uremic). We think, that the initial ring of amyloidogenesis should be sought in the blood, because here is accumulated serum amyloid protein-A – a precursor of amyloidal fibrillar component, and as amyloidoblasts can act blood cells. In groups of patients suffering from periodic disease without amyloidosis and complicated with amyloidosis, for the detection of amyloidal fibrillar protein components the immunohystochemical ABC reaction was used.

Detection of the fragments of amyloidal fibrillar component precursor protein in cells cytoplasm can be used as a modern and reliable noninvasive test evaluating the presence of amyloidogenesis process, its activity and intensity. The advantage of the method is that it will serve as an early diagnostic and sensitive, easy to implement research method, allowing to examine the same patient for several times, in dynamic control, as well as perform mass screening investigations of patients suffering from the periodic disease.

Keywords: periodic disease, amyloidosis, AA protein of amyloid, blood monocytes, immunocytochemical diagnostics

ԱՄԻԼՈԻԴՈԶԻ ՈՉ ԻՆՎԱԶԻՎ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ՆՈՐ ՄԵԹՈԴ ՊԱՐԲԵՐԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

Եգանյան Գ.Ա., Համբարձումյան Ս.Վ., Եգանյան Է.Վ., Ղազարյան Դ.Մ.
Մ.Հերացու անվ. Երևանի Պետական Բժշկական Համալսարան

Պարբերական հիվանդությամբ տառապող հիվանդների մոտ ամիլոիդոզի վաղ շրջանում նոր արդյունավետ ախտորոշման մեթոդների մշակումը և ներդրումը ունի կարևոր նշանակություն, քանի որ այդ դեպքում բուժումը վաղ շրջանում կարող է նպաստել ամիլոիդային կուտակումների հետընթացին:

Աշխատանքում ներկայացված են արյան մոնոցիտ-մակրոֆագների ցիտոպլազմայում ամիլոիդի ֆիբրիլյար սպիտակուցի առկայության վերաբերյալ մեր հետազոտության տվյալները երիկամային ամիլոիդոզի չորս շրջաններում՝ գաղտնի, պրոտեինուրիկ, նեֆրոտիկ և ուրեմիկ: Մենք կարծիքով ամիլոիդոգենեզի սկզբնական շրջանը տեղի է ունենում արյան մեջ, քանի որ, այստեղ առկա է ամիլոիդ A սպիտակուցի շիճուկային նախորդը և, որպես ամիլոիդոբլաստ ունակ են հանդես գալու արյան բջիջները: Առանց ամիլոիդոզի և ամիլոիդոզով բարդացած պարբերական հիվանդությամբ տառապող հիվանդների մոտ ամիլոիդի ֆիբրիլյար սպիտակուցի բաղադրամասերի հայտնաբերման համար մենք օգտագործել ենք իմունահյուսվածաքիմիական ավիդին-բիոտին համալիր ռեակցիան:

Ամիլոիդի ֆիբրիլյար սպիտակուցի բաղադրամասերի հայտնաբերումը արյան բջիջների ցիտոպլազմայում կարող է լայնորեն կիրառվել որպես նոր ոչ ինվազիվ թեստ ամիլոիդոզի ախտորոշման և ամիլոիդոգենեզի ակտիվությունն ու ինտենսիվությունը գնահատելու և հսկելու նպատակով: Մեթոդի առավելությունը կայանում է նրանում, որ այն ոչ ինվազիվ, զգայուն, հեշտ իրագործելի մեթոդ է, թույլ է տալիս հետազոտել միևնույն հիվանդին բազմաթիվ անգամ՝ դինամիկ հսկողությամբ, ինչպես նաև կատարել պարբերական հիվանդությամբ տառապող հիվանդների զանգվածային սկրինինգային հետազոտություններ:

Поступила 22.05.2018
Принята к печати 11.09.2018

ՀՏԴ 616-002-02:616.97

ԷՐԻԹՐՈԴԵՐՄԻԱՅԻ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ՄՈՏԵՑՈՒՄՆԵՐԸ

Խ.Մ. Խաչիկյան, Դ.Ա. Հարությունյան, Շ.Վ. Կարապետյան, Ա.Տ. Չալաբյան
Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան, Երևան, Հայաստան

Ժամանակակից մաշկավեներաբանության մեջ էրիթրոդերմիաների թեման շարունակում է մնալ ավելի քան դիսկրետ, ոչ ամբողջական և ոչ միշտ բացահայտված: Կլինիկական ախտորոշման միջին վիճակագրական ճշգրտությունը 50%-ից ավելին չէ, իսկ որոշ էրիթրոդերմիաների դեպքում (ատոպիկդերմատիտային էրիթրոդերմիա, սնկաձևմիկոզային էրիթրոդերմիա և այլն) չի հատում 20%-ի սահմանագիծը: Ավելին, գրականությունը շատ աղքատիկ է այս խնդրին առնչվող թեմատիկ հոդվածներով:

Այս հոդվածը փորձ է՝ լրացնելու այդ բացը, ներկայացնելու էրիթրոդերմիայի ամենատարբեր ձևերի (պսորիազային, ատոպիկդերմատիտային, սնկաձևմիկոզային, դեղորայքային, դերմատոմիոզիտային, կարմիր-տափակորքինային, թերթաձևբշտախտային և այլ) պատճառագիտությունը, ախտածագումը, կլինիկական, ինչպես նաև ախտորոշման առանձնահատկությունները:

Էրիթրոդերմիաների ճշգրիտ ախտորոշման և տարբերակիչ ախտորոշման նպատակով առաջարկվում է իրականացնել ախտահյուսվածքաբանական (առանձնացվում են բորբոքման պսորիազանման, էկզեմային, Interface-մաշկաբորբային և T-բջջային լիմֆոմանման մոդելները) և իմունահիստոքիմիական հետազոտություններ, որոնք առավել լիարժեք կդարձնեն խնդրո առարկայի ուսումնասիրությունը:

Բանալի բառեր՝ էրիթրոդերմիա, պսորիազային էրիթրոդերմիա, սնկաձևմիկոզային էրիթրոդերմիա

Էրիթրոդերմիայի վերաբերյալ աշխատանքները սահմանափակ են, իսկ ախտորոշման ալգորիթմ, որպես այդպիսին, գոյություն չունի: Կան, անշուշտ, համապատասխան ախտանիշներ-տարբերանշաններ, համապատասխան հետազոտություններ, որոնք բավարար չեն ախտորոշման և առավել ևս տարբերակիչ ախտորոշման համար:

Բանն այն է, որ կլինիկական ախտորոշման ճշգրտությունը 50%-ից ավելին չէ (չի համապատասխանում վերջնական ախտորոշմանը մոտ 50% հիվանդների շրջանում, մասնավորապես, պսորիազային և դեղորայքային էրիթրոդերմիաների ախտորոշման ճշգրտությունը մոտ 30% է, ատոպիկ էրիթրոդերմիայինը՝ մոտ 20%, սնկաձևմիկոզայինը՝ 10% և այլն): Ընդհակառակը, համալիր ախտորոշման ճշգրտությունը հասնում է մոտ 90%-ի, ուստի համակողմանի մոտեցում է անհրաժեշտ ունենալ այս խնդրում:

Տարբերում ենք առաջնային կամ իդիոպաթիկ (զարգանում է առերևույթ առողջ թվացող մաշկին, հաճախ դեղորայքի ընդունման հետևանքով, զարգացման մնացած մեխանիզմները հայտնի չեն) և երկրորդային (զարգանում է նախորդող մաշկախտի հարաճման հետևանքով) էրիթրոդերմիաներ [1, 5]:

Բնորոշումը

Էրիթրոդերմիան (կարմիր մաշկի համախտանիշ, «red man») կյանքին վտանգ սպառնացող (բարձր մահացությունը պայմանավորված է հիվանդությանը նախորդող մաշկախտի առանձնահատկություններով և զարգացող նյութափոխանակային խախտումների բնույթով) բարդ համախտանիշ է, որը բնորոշվում է (խոսքը վերաբերում է բոլոր էրիթրոդերմիաներին)՝ մաշկային ծածկույթի համակողմանի տարածուն (80-90%) հիպերեմիայով (էրիթեմայի համեմատաբար փոքր օջախները ծայրամասային աճի հետևանքով միաձուլվում են՝ վերաճելով էրիթրոդերմիայի), արտահայտված ներսփռանքով (մաշկը հաստանում և ամրանում է, ճաքում, արյունահոսում, առաջանում է ձգվածության զգացողություն), մանր կամ խոշորթերթանման թեփոտումով, ավշային հանգույցների մեծացումով (դերմատոպաթիկ լիմֆադենոպաթինա, ուղեկցում է էրիթրոդերմիան գրեթե մշտապես), մաշկի քորով (հաճախ անտանելի), ջրաէլեկտրոլիտային հաշվեկշռի խախտումով, հիվանդի ընդհանուր վիճակի փոփոխությամբ [2, 6–8]:

Բնորոշ է նաև մազերի նոսրացումը և կամ մազաթափությունը (ամենից հաճախ դիտվում է սնկաձևմիկոզային էրիթրոդերմիայի դեպքում), եղնգաթիթեղիկների փոփոխությունները (ենթաեղնգային հիպերկերատոզ, լեյկոնիխիա, օնիխոլիզ, մատնոցի ախտանիշ, ճարպային բծի ախտանիշ և այլն), ափերի և ներբանների մաշկի կերատոդերմիան, կոպերի այտուցը (հնարավոր է էկտրոպիոնի զարգացում), մարմնի ջերմաստիճանի

անվերահսկելի փոփոխությունները (հիպերթերմիա և հիպոթերմիա), հաճախասրտությունը և այլն: Որոշ էրիթրոդերմիաներ (սնկաձևմիկոզային էրիթրոդերմիա) դրսևորվում են գերգունակային բծերով [2, 7, 11]:

Պատճառագիտությունը

Էրիթրոդերմիայի զարգացման գործում նշանակալի դեր ունեն խրոնիկական մաշկախտների ոչ ադեկվատ ընդհանուր և տեղային բուժումը (դեղորայքով մակածված էրիթրոդերմիա, հատկապես նշանակալի են՝ ասպիրինը, կապտոպրիլը, դիազեպամը, ֆենոբարբիտալը, օմեպրազոլը, ինդոմետացինը, վերապամիլը և այլն), որի հետևանքով հիվանդությունները հարաճում են:

Կարևորում ենք նաև կոմորբիդ, հատկապես ուռուցքային ախտաբանությունը (B-բջջային լիմֆոմաներ, լեյկեմիաներ, ներքին օրգանների, առավել հաճախ կոկորդի, թոքերի, լյարդի, ստամոքսի, աղիների, ձվարանների և ֆալոպյան փողերի ուռուցքային ախտահարումներ, հիստիոցիտոզ և այլն) և այլն [11–18]:

Էրիթրոդերմիան կարող է զարգանալ նաև բշտախտի, Դևերժիի կարմիր թեփատու որքինի, նորվեգական քոսի, դերմատոմիոզիտի և այլ հիվանդությունների դեպքում [3, 19]:

Կլինիկան

Պսորիազային էրիթրոդերմիա

Պսորիազային էրիթրոդերմիան պսորիազով հիվանդների շրջանում հազվադեպ հանդիպող (պսորիազով հիվանդների 1-2,25 %-ի մոտ), սակայն մյուս էրիթրոդերմիաների մեջ ամենահաճախադեպ էքսֆոլիատիվ դերմատիտն է, որը հաճախ ուղեկցվում է բազմաօրգանային անբավարարությամբ և հատկանշվում է մահվան մեծ ներուժով: Ուստի շատ կարևոր է նրա ճիշտ և ժամանակին ճանաչումը՝ անհապաղ բուժօգնության տրամադրման նպատակով [1, 20]:

Պսորիազային էրիթրոդերմիան հաճախ առաջանում է գլյուկոկորտիկոստերոիդային պատրաստուկների անսպասելիորեն հանելու հետևանքով (հանման համախտանիշ):

Եթե պսորիազի ախտածագման վարկածում գերակշռում է իմուն պատասխանի T1-հելպերային ֆենոտիպը, ապա պսորիազային էրիթրոդերմիայի դեպքում՝ T2-հելպերային ֆենոտիպը [1, 20]:

Պսորիազային էրիթրոդերմիայի ախտորոշմանը բորբոքային բնույթի համակողմանի էրիթեմայից բացի կարող են օգնել անամնեզում պսորիազի մասին տեղեկատվությունը, խոշորթերթանման թեփոտումը (բջիջների ոչնչացումը և էլիմինացիան՝ 30 գրամ/օր արագությամբ), ափերի և ներբանների կերատոդերմիան, դերմատոպաթիկ լիմֆադենոպաթիան և, իհարկե, պսորիազին բնորոշ դասական ախտանիշները (Կեյնինգ-Գասենֆյուգի բնաճարպային բծի, ծայրային թաղանթի, Պոլոտեբնովի արյունային ցողի, Պիլնովի եզրագոտու, Վորոնովի պսևդոատրոֆիկ եզրագոտու, ճարպային բծի, ատրոֆիկ օնիխոդիստրոֆիայի կամ օնիխոլիզի, հիպերտրոֆիկ օնիխոդիստրոֆիայի կամ ավազային ալիքների, կետային օնիխոդիստրոֆիայի կամ մատնոցի ախտանիշներ, Կեբների իզոմորֆ ֆենոմեն, Կարտամիշևի փորձ և այլն): Պսորիազային էրիթրոդերմիայի բուժումը ագրեսիվ է: Կիրառվում են հակաբորբոքային, իմունաճնշիչ, կենսաբանական և այլ ազդեցության պատրաստուկներ, ինչպես նաև 4-ֆոսֆոդիէսթերազայի ճնշիչներ (ապրեմիլաստ և այլն) [1, 21]:

Ախտահյուսվածքաբանական և իմունահիստոքիմիական հետազոտությունները բարձրացնում են ախտորոշման ճշգրտությունը, հնարավորություն ստեղծում տարբերակիչ ախտորոշման համար (տե՛ս ստորև):

Ատոպիկ էրիթրոդերմիա

Ատոպիկ դերմատիտը խրոնիկական բորբոքային բնույթի հիվանդություն է, որի զարգացման մեջ առանձնահատուկ դեր ունեն ժառանգական նախատրամադրվածությունը, T1-իմուն պատասխանի փոխակերպումը T2-իմուն պատասխանի, շատ հաճախ արյան շիճուկում IgE-ի բարձր խտությունը և այլն [1, 22]:

Ատոպիկ դերմատիտը կլինիկորեն արտահայտվում է բորբոքային բնույթի բազմաթիվ քորվող համաչափ ձևաբանական տարրերի առաջացումով, որքինացումով, ԿՆՀ-ի և ՎՆՀ-ի գործընթացի մեջ ընդգրկման և β-ադրենէրգիկ ընկալիչների մասնակի պաշարման նշաններով և այլն:

Ատոպիկ դերմատիտը ոչ հազվադեպ կարող է վերաճել ատոպիկ էրիթրոդերմիայի, որի ախտորոշմանը բորբոքային բնույթի համակողմանի էրիթեմայից զատ կարող են օգնել անամնեզում ատոպիկ դերմատիտի մասին տեղեկատվությունը, էրոզիաները և էքսկորիացիաները, ափերի և ներբանների կերատոդերմիան, դերմատոպաթիկ լիմֆադենոպաթիան, ինչպես նաև ատոպիկ դերմատիտին բնորոշ դասական ախտանիշները (մորթե գլխարկի, ատոպիկ դեմքի, Դենի-Մորգանի ստորկոպային ծալքի, պսևդո-խերտոգե, ատոպիկ հոնքերի, ատոպիկ կոպերի, առաջպարանոցային ծալքերի, ատոպիկ շրթունքների, քթանցքերի ճաքերի, ատոպիկ ափերի, ատոպիկ արմունկների, ատոպիկ եղունգների, ատոպիկ ներբանների, Լիմբարսկայայի, Անդոգսկու ախտանիշներ, կերատոկոնուս, կրկնվող

կոնյունկտիվիտ և այլն) [22]։

Շատ կարևոր է ատոպիկ էրիթրոդերմիայի ժամանակին ախտորոշումը (հիվանդի և նրա մերձավոր ազգականների շրջանում ալերգիկ բնույթի հիվանդությունների բացակայությունը չպետք է նվազեցնի բժշկի զգոնությունը) և անհապաղ բուժումը [22]։

Կլինիկական հետազոտությունների հետ համատեղ ախտահյուսվածքաբանական և իմունահիստոքիմիական հետազոտությունները բարձրացնում են ախտորոշման ճշգրտությունը (տե՛ս ստորև)։

Դեղորայքային էրիթրոդերմիա

Դեղորայքային (դեղորայքով մակածված) էրիթրոդերմիայի՝ այլ էրիթրոդերմիաներից տարբերակիչ ախտորոշման տեսակետից նշանակալի հատկանիշներ են՝ գործընթացի սուր սկիզբը, մաշկային ծածկույթի խոշորթերթանման թեփոտումը, ռեակտիվ լիմֆադենոպաթիան, ենթադրվող պատրաստուկի հանելու և համապատասխան բուժման դեպքում գործընթացի արագ ապաճումը [23]։

Կլինիկական, ախտահյուսվածքաբանական և իմունահիստոքիմիական հետազոտությունները համատեղ բարձրացնում են ախտորոշման ճշգրտությունը (տե՛ս ստորև)։

Դևերժիի կարմիր թեփատու որքինային էրիթրոդերմիա

Դևերժիի կարմիր թեփատու որքինային էրիթրոդերմիայի գլխավոր հատկանիշներն են՝ էրիթրոդերմիայից զերծ գազարագույն օջախները, ափերի և ներբանների կերատոդերմիան, ձեռքերի թիկնային մակերեսի հիպերկերատոտիկ հանգույցիկները և այլն։

Գործընթացի սկզբում դեմքի մաշկին (հաճախ՝ այտերի շրջանում) և կամ իրանին առաջանում են կարմրանարնջագույն («սաղմոնագույն»), հստակ եզրագծված սահմաններով, էրիթեմային-թեփային խոշոր վահանակներ, որոնք կարող են տարածվել՝ ի վերջո ընդգրկելով ողջ մաշկային ծածկույթը (պահպանվում են միայն առողջ մաշկի գազարագույնսաղմոնագույն) փոքրիկ կղզյակները [3, 11]։

ԳՄՄ-ին (գրեթե միշտ ախտահարվում է) թույլ էրիթեմային ֆոնին դիտվում են դեղնավուն, ասբեստանման, մաշկի վրա ամուր նստած մանր թեփուկներ (մանր թիթեղային թեփոտում, զարգացման այս շրջանում շատ նման է սեբորեայի)։

Դևերժիի կարմիր թեփատու որքինային էրիթրոդերմիայի ախտորոշմանը օգնում են նաև Դևերժիի կարմիր թեփատու որքինին բնորոշ դասական, գրեթե ախտահատուկ Բենյեի էրիթրոկերատոտիկ կոնաձև հանգույցիկների (դեղնավուն-նարնջագույն ֆոլիկուլային սրածայր հանգույցիկներ) և ընկույզի կեղևի կամ քերիչի (մաշկը շփելիս քերիչի տպավորություն է ստեղծվում) ախտանիշները (ձեռքերի պրոքսիմալ ֆալանգների, նախադաստակի թիկնային մակերեսներին, արմունկներին և ծնկներին դիտվում են ֆոլիկուլային հիպերկերատոզի օջախներ, որոնք շոշափելիս բավականին անհարթ են) [3, 11]։

Ափերը և ներբանները նույնպես ընդգրկվում են գործընթացի մեջ (պալմոպլանտար կերատոդերմիայի նարնջագույն օջախներ, ցավոտ ճաքեր)։

Ի տարբերություն սնկաձևմիկոզային էրիթրոդերմիայի՝ քորը թույլ է արտահայտված։

Կլինիկական, ախտահյուսվածքաբանական և իմունահիստոքիմիական հետազոտությունները համատեղ բարձրացնում են ախտորոշման ճշգրտությունը (տե՛ս ստորև)։

Էրիթրոդերմիան սնկաձև միկոզի դեպքում

Սնկաձև միկոզը մաշկային Տ-լիմֆոմաների տեսակ է, որը հատկանշվում է հիշողության Տ-հելպերների էպիդերմոտրոպիզմով։ Կլինիկորեն այն դրսևորվում է համակողմանի բորբոքային էրիթեմայով կամ պոյկիլոդերմիայով [24, 25]։

Ի տարբերություն այլ էրիթրոդերմիաների (պսորիազային, ատոպիկ և այլն), սնկաձևմիկոզային էրիթրոդերմիան զարգանում է համեմատաբար ավելի մեծ տարիքում (40-ից հետո) և բնութագրվում է առավել ինտենսիվ այտուցով ու ներսփռանքով (հստակ եզրագծված, կանգա յին կարմրավուն), թույլ թեփոտումով (մանրթիթեղային, անգամ ալրանման), մաշկի շագանակավուն-կապտավուն գունակավորումով (պայմանավորված է բուն մաշկի պտկիկային շերտում մելանինի մեծ քանակների կուտակումով), ափերի և ներբանների կերատոդերմիայով, խորը ակոսներով, շատ ավելի հաճախ, քան այլ էրիթրոդերմիաների դեպքում զարգացող մազաթափությամբ, համակողմանի լիմֆադենոպաթիայով, մշտական կպչուն քորով [24]։

Ախտահյուսվածքաբանական և իմունահիստոքիմիական հետազոտությունները բարձրացնում են ախտորոշման ճշգրտությունը, հնարավորություն ստեղծում տարբերակիչ ախտորոշման համար (տե՛ս ստորև)։

Դերմատոմիոզիտային էրիթրոդերմիա

Դերմատոմիոզիտային էրիթրոդերմիան ուղեկցվում է դասական դերմատոմիոզիտի ախտանիշներով (հելիոտրոպ էրիթեմա, պոյկիլոդերմիա, Գոտտրոնի ախտանիշը, եղնգահունի հատվածում տելեանգիէկտազիաներ, մկանային թուլություն ակնոցի ախտանիշը և այլն) [26, 27]։

Կարմիրտափակորքինային էրիթրոդերմիա

Կարմիրտափակորքինային էրիթրոդերմիան ուղեկցվում է դասական կարմիր տափակ որքինի ախտանիշներով (Ուիկիեմի ցանցի, Բենյե I ախտանիշներ, Կեբների իզոմորֆ ֆենոմեն, ութ P-երի կանոն, բերանի խուռոչի լորձաթաղանթին՝ ցանցաձև մակերեսով մանուշակագույն հանգույցիկներ) [28, 29]։

Թերթաձև բշտախտային էրիթրոդերմիա

Թերթաձև բշտախտի դեպքում զարգացող էրիթրոդերմիայի դեպքում իրանի վերին կեսում և դեմքին դիտվում են բազմաթիվ էրոզիաներ և կեղևներ [30]։

Էրիթրոդերմիան ՁԻԱՀ-ով անձանց շրջանում

Էրիթրոդերմիան ՁԻԱՀ-ով անձանց շրջանում դրսևորվում է մաշկի համակողմանի հիպերեմիայով։ Երևույթներն ընթանում են շատ ծանր և բուժման նկատմամբ բեկանելի են։ Ցանկալի է հիվանդների բուժումը կազմակերպել մաշկաբանական կլինիկայում՝ վարակաբանի մասնակցությամբ [31]։

ԷՐԻԹՐՈԴԵՐՄԻԱՅԻ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ԱԼԳՈՐԻԹՄԸ

Անամնեզ

Անհրաժեշտ է տեղեկանալ՝

- խրոնիկական սոմատիկ հիվանդության առկայության մասին,
- խրոնիկական մաշկային հիվանդության առկայության մասին,
- դեղորայքի ընդունման փաստի մասին,
- հնարավոր սադրիչ գործոնի առկայության մասին։

Կլինիկական զննում

Անհրաժեշտ է՝

- ուշադիր զննել ամբողջ մաշկը, փորձել գտնել ու փաստարկել ենթադրվող առաջնային մաշկային հիվանդության հիմնական ախտանիշները,
- ուշադիր զննել լորձաթաղանթները,
- ուշադիր զննել մազային ծածկույթը,
- ուշադիր զննել եղունգները,
- հետազոտել ավշային հանգույցները,
- շոշափել որովայնը, ստանալ օբյեկտիվ տեղեկատվություն օրգանոմեգալիայի առկայության վերաբերյալ։

Մաշկի և ավշային հանգույցների բիոպսիա

Անհրաժեշտ է պարզաբանել բորբոքման 4 մոդելներից (պատտերն) որն է գերակայում՝

- ***պսորիազանման մոդել*** (պսորիազիֆորմ ականթոզ, հիպերկերատոզ, պարակերատոզ, հիպոգրանուլոզ, նեյտրոֆիլներ վերնամաշկում և դերմայում) [4, 32],
- ***էկզեմային մոդել*** (ականթոզ, սպոնգիոզ, լիմֆոցիտների էկզոցիտոզ, պարակերատոզ) [4, 32],
- ***Interface-մաշկաբորբային*** (Interface-մաշկաբորբեր՝ մաշկային բորբոքային, վարակային, ուռուցքային, էրիթրոդերմային բնույթի հիվանդությունների շարք, երբ առաջնային ախտաբանությունը տեղակայված է դերմո-էպիդերմալ գոտում, իսկ դրանց արդյունքում վերնամաշկում կատարվող երկրորդային փոփոխություններն օգնում են տարբերակելու այդ հիվանդությունները, պարզաբանում ենք նաև Interface-մաշկաբորբի տեսակը՝սուբցիտոտոքսիկփոփոխություններով, վաղաժամ տերմինալ տարբերակումով, պսորիազային հիպերպլազիայով, անկանոն վերնամաշկային հիպերպլազիայով, վերնամաշկի ատրոֆիայով ուղեկցվող) մոդելը (վակուոլյար մոդել, վերնամաշկի հիմային շերտի հիդրոպիկ դիստրոֆիա և լիմֆոցիտների ու ապոպտոտիկ մարմնիկների կուտակում) [4, 32],
- ***T-բջջային լիմֆոմանման մոդել*** (Պոտրիեի լիմֆոցիտային միկրոաբսցեսներ, վերնամաշկի հիմային շերտում, լիմֆոցիտների գծային տեղաբաշխում, ատիպիկ լիմֆոցիտներ վերնամաշկում և բուն մաշկում) [4, 32]։

Իմունահիստոքիմիական հետազոտություններ

Անհրաժեշտ է իմունահիստոքիմիական հետազոտություններ իրականացնել, այս կամ այն հիվանդությանը բնորոշ մարկերները հայտնաբերելու նպատակով՝

- ***IL-36G*** (IL-1 ցիտոկինների ընտանիքի պրոտեին, որը կոդավորվում է IL-36G գենի կողմից, նշանակալի է պսորիազային էրիթրոդերմիայի դեպքում),
- ***Լիմֆոցիտների CD4+/CD8+-գործակցի փոփոխությունները*** (նշանակալի են ատոպիկ և էկզեմային էրիթրոդերմիայի դեպքում),
- ***Ուռուցքների աճը ճնշող p16 սպիտակուցի*** (կոդավորվում է CDKN2A գենի կողմից) փոփոխությունները (նշանակալի են դեղորայքով մակածված էրիթրոդերմիայի դեպքում),
- ***Լիմֆոցիտների CD2-, CD5- և CD7-ենթապոպուլյացիաների փոփոխությունները*** (նշանակալի են T-բջջային լիմֆոմաների դեպքում զարգացող էրիթրոդերմիայի դեպքում),
- ***Լիմֆոցիտների CD4+/CD8+-գործակցի և CD209/DC-Sign, CD207 (Langerin), CD158K-ենթապոպուլյացիաների փոփոխությունները*** (իդիոպաթիկ էրիթրոդերմիայի դեպքում)։
- ***Այլ հետազոտություններ*** (Սեզարի բջիջների համալիրհետազոտություն,թոքերիռենտգենային հետազոտություն, որովայնի խոռոչի օրգանների

գերձայնային հետազոտություն, պատչ-թեստեր, ՀՇ, ներքին օրգանների ՄՌՇ և այլն)։

Վերջնական ախտորոշում

Վերջնական ախտորոշման նպատակով անհրաժեշտ է ի վերջո հարակից մասնագետների (մաշկաբան, մաշկաբան-ուռուցքաբան, արյունաբան, քիմիաթերապևտ և այլն) կոնսիլիում հրավիրել և համակողմանիորեն քննարկել ստացված տեղեկատվությունը՝ փորձելով համահարաբերակցական կապեր գտնել անամնեզի, կլինիկական զննման, ախտահյուսվածաբանական, իմունահիստոքիմիական և այլ հետազոտությունների մեջ՝ ճշգրիտ ախտորոշման, ուստի և ճշգրիտ բուժման իրականացման նպատակով։

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. Խաչիկյան Խ.Մ.։ Իմունամաշկաբանություն։ Երևան, 2015 թ.։
2. Заславский Д.В., Родионов А.Н., Чупров И.Н. и др. Эволюция взглядов на эритродермию. Российский журнал кожных и венерических болезней, 2017, 20(1): 10-14.
3. Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Плиева Л.Р., Ломоносов К.М. Эритродермическая форма болезни Девержи. Российский журнал кожных и венерических болезней, 2014, 17(1): 18–20.
4. Заславский Д.В., Чупров И.Н., Насыров Р.А. и др. Гистологические модели (паттерны) воспаления при эритродермии. Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2016, 4: 65-73.
5. Rothe M.J., Bernstein M.L., Grant-Kels J.M. Life-threatening erythroderma: diagnosing and treating the “red man”. Clinics in Dermatology, 2005, 23(2): 206–217.
6. Toonstra J., Hezemans-Boer M., van Vloten W.A. Erythroderma: a clinical and follow-up study of 102 patients, with special emphasis on survival. J Am Acad Dermatol, 1996, 35(1): 53–57.
7. Shelley W.B., Shelley E.D. Shoreline nails: Sign of drug-induced erythroderma. Cutis, 1985, 35(3): 220–222.
8. Vonderheid E.C., Bernengo M.G., Burg G. et al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the international society for cutaneous lymphomas. J Am Acad Dermatol, 2002; 46(1): 95–106.
9. Goldsmith L.A., Katz S.I., Gilchrest B.A. et al. Fitzpatrick’s Dermatology in General Medicine, New York: McGraw-Hill, 2007, 225–232.
10. Rym B.M., Mourad M., Bechir Z. et al. Erythroderma in adults: A report of 80 cases. Int. J. Dermatol, 2005; 44(9): 731–735.
11. Rubins A.Y., Hartmane I.V., Lielbriedis Y.M., Schwartz R.A. Therapeutic options for erythroderma. Cutis. 1992; 49(6): 424–426.
12. Yang J.H., Choi S.J., Won C.H. et al. Paraneoplastic erythroderma: an unusual manifestation of diffuse large B-cell lymphoma. Int J Dermatol, 2013, 52(9): 1149–1151.
13. Nishijima S. Papuloerythroderma associated with hepatocellular carcinoma. Br J Dermatol, 1998, 139(6): 1115–1116.
14. Axelrod J.H., Herbold D.R., Freel J.H., Palmer S.M. Exfoliative dermatitis: presenting sign of fallopian tube carcinoma. Obstet Gynecol, 1988, 71(6, Pt 2): 1045–1047.
15. Kameyama H., Shirai Y., Date K., Kuwabara A., Kurosaki R., Hatakeyama K. Gallbladder carcinoma presenting as exfoliative dermatitis (erythroderma). Int J Gastrointest Cancer, 2005, 35(2): 153–155.
16. Nousari H.C., Kimyai-Asadi A., Spegman D.J. Paraneoplastic dermatomyositis presenting as erythroderma. J Am Acad Dermatol, 1998, 39(4): 653–654.
17. Patrizi A., Pileri S., Rivano M.T., Di Lernia V. Malignant histiocytosis presenting as erythroderma. Int J Dermatol, 1990, 29(3): 214–216.
18. Balasubramaniam P., Berth-Jones J. Erythroderma: 90% skin failure. Hosp. Med., 2004, 65(2): 100–102.
19. Harris D.W., Spencer M.J., Tidman M.J. Papuloerythroderma-clinical and ultrastructural features. Clin Exp Dermatol, 1990, 15(2): 105–106.
20. Singh R.K., Lee K.M., Ucmak D. et al. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. Psoriasis (Auckl), 2016, 6: 93–104.
21. Arcilla J., Joe D., Kim J. et al. Erythrodermic Psoriasis Treated with Apremilast. Dermatol Reports, 2016, 8(1): 6599.
22. Lancrajan C., Bumbacea B. Erythrodermic atopic dermatitis with late onset–case presentation. J Med Life, 2010, 3(1): 80–83.
23. Das S., Sharma N. Erythroderma: How to know if it is drug induced?. Indian J Drugs Dermatol, 2017; 3: 98-99.
24. Goyal T., Varshney A. A rare presentation of erythrodermic mycosis fungoides. Cutis, 2012, 89(5): 229-232.
25. Yu-HungKuo, Chung-Hsing Chang. Erythrodermic mycosis fungoides treated with low-dose methotrexate and 311 nm UV-B: A case report with 3-year follow up and literature review. Dermatologica Sinica, 2016, 34; 1; 37-41.

26. Pierson J.C., Taylor J.S. Erythrodermic dermatomyositis. J Am Acad Dermatol, 1993, 28(1): 136.
27. Nousari H.C., Kimyai-Asadi A., Spegman D.J. Paraneoplastic dermatomyositis presenting as erythroderma. J Am Acad Dermatol, 1998, 39(4, Pt 1): 653–654.
28. Rose A.E., Patel U., Chu J. et al. Erythrodermic lichen planus. Dermatol Online J, 2011, 17(10): 26.
29. Gupta L.K., Garg A., Khare A.K., Mittal A. Lichen planus presenting as erythroderma. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2012, 78(3): 409.
30. Connelly E.A., Aber C., Kleiner G. et al. Generalized erythrodermic pemphigus foliaceus in a child and its successful response to rituximab treatment.Pediatr Dermatol, 2007, 24(2): 172-176.
31. Morar N., Dlova N., Gupta A.K. et al. Erythroderma: A comparison between HIV positive and negative patients. Int J Dermatol, 1999, 38(12): 895– 900.
32. Joshi R. Interface dermatitis. Indian J Dermatol Venereol Lepro,l 2013, 79: 349-359.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ЭРИТРОДЕРМИИ

Х.М. Хачикян, Д.А. Арутюнян, Ш.В. Карапетян, А.Т. Чалабян
Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци, г. Ереван, Армения

В современной дерматовенерологии тема эритродермий продолжает оставаться более чем дискретной и малоизученной. Среднестатистическая точность клинической диагностики не превышает 50%, а при некоторых эритродермиях (атопическая эритродермия, эритродермия при грибовидном микозе и т.д.) не достигает и двадцатипроцентного рубежа. Что касается профессиональной литературе, то она весьма скудна.

Настоящая статья – это попытка заполнить данную брешь, представить вопросы этиологии, патогенеза, а также клинической и диагностической особенностей различных видов эритродермий (псориатическая, атопическая, лекарственная, дерматомиозитная, эритродермия при красном плоском лишае, листовидной пузырчатке и т.д.). Для точной диагностики и дифференциальной диагностики предлагается применить новые методы патогистологических (воспалительная, псориазоподобная, экзематозная, Interface -дерматитная и Т-клеточная лимфомаподобная модели) и иммуногистохимических исследований.

Ключевые слова: эритродермия, псориатическая эритродермия, эритродермический грибовидный микоз

THE CONTEMPORARY APPROACHES OF ERYTHRODERMA DIAGNOSTICS

Kh.M. Khachikyan, D.A. Harutyunyan, Sh.V. Karapetyan, A.T. Chalabyan
Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsy, Yerevan, Armenia

In the contemporary dermatovenereology, the topic of erythroderma continues to be more than discrete and poorly understood. The average accuracy of clinical diagnostics doesn`t exceed 50%, and in some erythroderma (atopic erythroderma, erythroderma in fungal mycosis, etc.) doesn`t reach even a twenty percent threshold. As for professional literature, it is very scarce.

The article is an attempt to fill this gap, to present the issues of etiology, pathogenesis, and clinical and diagnostic features of various types of erythroderma (psoriatic erythroderma, atopic erythroderma, erythroderma in dermatomyositis, lichen ruber planus, etc.). For accurate diagnosis and differential diagnosis, it is proposed to apply new histopathological methods (inflammatory, psoriasis-like, eczematous, Interface-dermatitis and T-cell lymphoma-like models) and immunohistochemical studies.

Keywords: erythroderma, psoriatic erythroderma, erythrodermic mycosis fungoides

Поступила 05.10.2018
Принята к печати 23.11.2018

ՀՏԴ 613.2+664.001

ՍՆՆԴԱՄԹԵՐՔԻ ՈՐԱԿԸ ԵՎ ԴՐԱ ԷԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԱՆՎՏԱՆԳՈՒԹՅԱՆ ՀԻՄՆԱԽՆԴԻՐՆԵՐԸ

Ս.Ս.Հարությունյան, Կ.Շ.Սարգսյան

Հայաստանի ազգային ագրարային համալսարան

Վերջին տասնամյակների ընթացքում համատարած (այդ թվում նաև Հայաստանում) դիտվում է բուսական ու կենդանական ծագման արտադրանքի որակի անկում և քիմիական աղտոտման վտանգի բարձրացում, հատկապես նիտրատներով, նիտրիտներով, նիտրոզոամիններով, ծանր մետաղներով, պեստիցիդներով, դիոքսիններով, պոլիքլորբիֆենիլներով, պոլիցիկլիկ արոմատիկ նյութերով, միտոտոքսիններով, ինսեկտոտոքսիններով: Էկոլոգիապես անվտանգ արտադրանքի ստացման ժամանակ անհրաժեշտ է հաշվի առնել արտադրական տեխնոլոգիաների տարբեր օղակներում բազմաթիվ գործոնների ազդեցությունը և նյութերի փոխարկումները, որոնք կարող են վճռորոշ դառնալ արտադրանքի որակի իջեցման համար:

Բանալի բառեր՝ էկոլոգիապես անվտանգ սննդամթերք, որակ, վնասակար նյութեր

Սննդամթերքի որակը որոշվում է երկու հիմնական գործոններով՝ սննդային արժեքով և անվտանգությամբ: Հաստատված է, որ բոլոր վնասակար (աղտոտիչ) նյութերի 70%-ը մարդու օրգանիզմ է անցնում սննդի, 20%-ը՝ օդի և 10%-ը՝ ջրի միջոցով, որովհետև ամենաբազմազանը սնունդն է [1, 2]:

Բացի աղտոտիչներից մարդու առողջությանը էական վնաս կարող են հասցնել սնման մշակույթի մասին ժամանակակից գիտելիքների պակասը և թերըմբռնումը, անհայտ որակի և պատահական սննդամթերքի օգտագործումը (հին հռոմեական փիլիսոփա Մուզոնին գրել է. «Մեր պարտքն է ուտել կյանքի համար և ոչ թե հաճույքի»): Հասուն մարդը օրվա ընթացքում օգտագործում է 700-900 գ սնունդ, որի կազմում պետք է լինի 85-100 գ սպիտակուց, 107 գ ճարպ, 365-400 գ ածխաջրեր, վիտամիններ, հանքային նյութեր և այլն, ինչպես նաև 1,5-2,0 լ ջուր: Երկրագնդի բնակչության սննդամթերքի օրական պահանջը կազմում է 5 մլն տ (տարբեր սննդամթերքներ) և ավելի քան 13 մլն տ ջուր (միայն խմելու համար): Մարդու սնունդը պետք է պարունակի ավելի քան 600 նյութեր, որոնք անհրաժեշտ են օրգանիզմի նորմալ կենսագործունեության համար, և հենց այդ նյութերի միջոցով է ապահովվում մարդու կողմից ծախսվող ողջ էներգիան:

Փորձերով ապացուցված է, որ 1 գ սպիտակուցի ճեղքումից անջատվում է 4 կկալ, 1 գ ճարպից՝ 9 կկալ, 1 գ ածխաջրից 4 կկալ էներգիա: Էներգիայի միջին օրական ծախսը մտավոր աշխատանքի դեպքում տղամարդկանց մոտ կազմում է 2550-2800 կկալ, կանանց մոտ՝ 2200-2400 կկալ, ծանր ֆիզիկական աշխատանքով զբաղված մարդկանց համար՝ 3900-4300 կկալ: Սպիտակուցներով, ճարպերով և ածխաջրերով օրգանիզմի օպտիմալ պահանջը բավարարելու համար սննդաբաժնում դրանց հարաբերակցությունը պետք է լինի 1:1, 2:4: Սպիտակուցները սննդի էներգետիկ մասնաբաժնում պետք է կազմեն 12%, ճարպերը՝ 30-35%, ածխաջրերը՝ 50-60% [2, 5]:

Վերջին տասնամյակներին մեծացել է սննդամթերքի քիմիական աղտոտման վտանգը, որը հիմնականում կապված է հողերում և բույսերում այդ աղտոտիչների կուտակման հետ: Բույսերն ունակ են իրենց մեջ կուտակելու գործնականորեն բոլոր վտանգավոր նյութերը: Այս տեսանկյունից առանձնահատուկ վտանգավոր է գյուղատնտեսական այն արտադրանքը, որը ստացվում է արդյունաբերական ձեռնարկությունների և խոշոր մայրուղիների մոտակայքերում [6]:

Սննդամթերքի աղտոտումը կապված է բազմաթիվ փոխկապակցված գործընթացների հետ, ուստի այստեղ կարելի է առանձնացնել երկու կարևոր լուսաբանում

1. Արտադրանքի որակը պայմանավորված է շրջակա միջավայրի տեղային, տարածաշրջանային և գլոբալ մակարդակների գումարային վիճակով, ագրոէկոհամակարգերի վրա անթրոպոգեն ազդեցություններով, որն իրականացվում է բնական գործոնների հետ բարդ փոխազդեցություններով:
2. Արտադրության ներկա պայմաններում բարձրորակ մաքուր արտադրանքի ստացումն անհնար է, այդ պատճառով ավելի ճիշտ է օգտագործել «էկոլոգիական անվտանգ արտադրանք» արտահայտությունը:

Էկոլոգիապես անվտանգ արտադրանքը (ԷԱԱ) այն արտադրանքն է, որը ստացվել է գյուղատնտեսական մշակաբույսերի և գյուղատնտեսական կենդանիների աճեցման ու վերամշակման արդյունքում, պարունակում է իրեն բնորոշ նյութեր և միա-

ցություններ (սպիտակուցներ, ճարպեր, ածխաջրեր, վիտամիններ, հանքային նյութեր և այլն) և մարդու առողջության, կենդանիների ու շրջակա միջավայրի վրա բացասական ազդեցություն չի գործում:

Գյուղատնտեսական արտադրանքը բարդ բազմաբաղադրիչ կառուցվածք ունի, որի մեջ մտնում են հարյուրավոր քիմիական միացություններ, որոնք պայմանականորեն բաժանվում են երեք խմբի.

- միացություններ, որոնք ունեն սննդային (ալիմենտար) նշանակություն (սպիտակուցներ, ճարպեր, ածխաջրեր, վիտամիններ, հանքային միացություններ),
- նյութեր, որոնք մասնակցում են սննդամթերքի համի, հոտի գույնի ձևավորմանը,
- օտարածին, անթրոպոգեն կամ բնական ծագման պոտենցիալ վտանգավոր միացություններ (օրգանական և անօրգանական նյութեր, այդ թվում նաև միկրոկենսաբանական ծագում ունեցող նյութեր):

Կառուցվածքային նյութերի մեջ առանձնահատուկ դեր ունեն սպիտակուցները, որոնց անբավարարությունը և ավելցուկը մարդու օրգանիզմում բացասաբար են անդրադառնում նյութափոխանակության վրա՝ առաջացնելով մի շարք հիվանդություններ: Սպիտակուցի անբավարարության բնորոշ հետևանքներից են աճի և մտավոր ունակության զարգացման դանդաղումը, ոսկորների ձևավորման, արյունաստեղծման, վիտամինների փոխանակության խախտումները, ինֆեկցիաների նկատմամբ դիմադրողականության իջեցումը: Սննդի մեջ սպիտակուցի ավելցուկի դեպքում լրացուցիչ ծանրաբեռնվածություն է ընկնում լյարդի և երիկամների վրա, ինչը բացատրվում է դրանցում պարունակվող ազոտային միացություններով: Այն գրգռում է նյարդային համակարգը, կարող է առաջացնել A և B_6 հիպովիտամինոզ:

Մարդու օրգանիզմի համար կարևոր նշանակություն ունեն նաև հասարակ և բարդ լիպիդները: Կենդանական ծագում ունեցող սննդամթերքում ստերիններից պարունակվում է խոլեստերինը, որը վիտամին D-ի կենսասինթեզի նախորդն է: Բուսական ծագում ունեցող սննդատեսակները խոլեստերին չեն պարունակում: Մարդու օրական սննդաբաժնում պետք է խոլեստերինը կազմի 300 մգ-ից ոչ ավելի, արյան մեջ այդ նյութի բարձր քանակության հետևանքով զարգանում է աթերոսկլերոզ: Կենդանական և բուսական ճարպերի օպտիմալ հարաբերակցությունը մարդու սննդում պետք է լինի 70-30%:

Մարդու և կենդանիների օրգանիզմները վիտամիններ գրեթե չեն սինթեզում (կամ սինթեզում են շատ քիչ, հատկապես նիկոտինաթթու, վիտամին D), այդ պատճառով դրանք պետք է ստանա պատրաստի վիճակում՝ սննդի հետ: Վիտամիններրն ունեն առանձնահատուկ բարձր կենսաբանական ակտիվություն և օրգանիզմին անհրաժեշտ են շատ փոքր քանակություններով՝ միլիգրամներով և միկրոգրամներով: Նյութափոխանակային պրոցեսում կարոր ֆունկցիա ունեն նաև հանքային նյութերը, որոնց պարունակությունը սննդամթերքում միջին հաշվով կազմում է 0,5-0,7%: Վերջիններս բաժանվում են մակրոտարրերի (Ca, Mg, P, K, Na, Cl, S) և միկրոտարրերի (Fe, Zn, Cu, J, F, Co, Mo և այլն): Մարդու օրգանիզմում պարունակվում է 1000-1200 գ Ca և 600-900 գ ֆոսֆոր, որոնց 90-99%-ը ոսկորներում: Մեկ օրվա ընթացքում ոսկորներից դուրս է բերվում 700 մգ Ca և այդքան էլ մտնում է այդ հյուսվածքի մեջ: Օրական մարդու օրգանիզմ է մտնում 200-500 մգ Mg, նրա ավելի քիչ քանակության դեպքում առաջանում է սրտանոթային պաթոլոգիա: Ֆոսֆորով և կալցիումով հարուստ են կաթը և կաթնամթերքը, միսը, կանաչեղենը, ձուկը և այլն: Բուսական սննդում և անասնապահական կերում հանքային նյութերի արտահայտված անբավարարության հետևանքով զարգանում են մարդկանց և կենդանիների էնդեմիկ հիվանդություններ, այդ թվում՝ թոքախտ, հոդատապ և հոդերի այլ հիվանդություններ:

Արտադրանքի և սննդամթերքի անվտանգությունը որոշվում է տարբեր բնույթի աղտոտիչների քանակով: Սննդի աղտոտիչները լինում են քիմիական, ֆիզիկական, կենսաբանական բնույթի: Բնական և անթրոպոգեն ծագման աղտոտիչ նյութերի (միկոտոքսիններ, ինսեկտոտոքսիններ, ծանր մետաղներ, պեստիցիդներ, դիոքսիններ, պոլիքլորբիֆենիլներ և այլն) վիթխարի քանակներ ներկայումս շրջանառվում են էկոհամակարգերում: Սնման շղթայի առանձին օղակներում աղտոտիչ նյութերը կարող են կուտակվել և ավելի վտանգավոր դառնալ:

Աղտոտիչ նյութերից են ազոտային միացությունները՝ նիտրատները (NO_3^-), նիտրիտները (NO_2^-), նիտրոզային միացությունները (նիտրոզոամինները և նիտրոզոամիդները): Այդ նյութերի փոխարկումը տեղի է ունենում նիտրատներ – նիտրիտներ – նիտրոզոամիններ շղթայում, որոնց վտանգը կապված է ոչ միայն օրգանիզմներում դրանց առկայության և կուտակման, այլ նաև արտադրանքի տեղափոխման, պահպանության և տեխնոլոգիական վերամշակման ժամանակ այդ նյութերի առաջացման հետ: Նիտրատների հիմնական աղբյուրներն են հողը, հանքային և օրգանական պարարտանյութերը, գյուղատնտեսական բույսերն ու կենդանիները, կոմունալ և կենցաղային հոսքաջրերը և թափոնները,

Աղյուսակ 1

Մարդու օրգանիզմ անցնող նիտրատների հիմնական աղբյուրները

Աղբյուրը	Օգտագործումը տարվա ընթացքում, կգ	Նիտրատների պարունակությունը մգ/կգ	Մուտքը օրգանիզմի մեջ օրվա ընթացքում, %
Մսամթերք	60	13,2	1,1-1,9
Հաց	134	2	0,3-0,6
Կաթնամթերք	318	4,9	1,9-3,8
Բանջարբոստանային մշակաբույսեր	106	54-1398	57-75
Կարտոֆիլ	110	57-75	11-15
Մրգեր	46	10-24	1,2-1,4
Ջուր	800	10	10-20

մթնոլորտային տեղումները, գրունտային և մակերեսային ջրերը: Նիտրատների հիմնական քանակությունը մարդու օրգանիզմ է անցնում բանջարեղենի, բոստանային մշակաբույսերի, կարտոֆիլի և ջրի միջոցով (աղ. 1): Մարդու օրգանիզմի մեջ անցնող նիտրատների առավելագույն թույլատրելի նորման օրական կազմում է 300-320 մգ:

Նիտրատների բարձր քանակությունը մարդու օրգանիզմում հանգեցնում է մետհեմոգլոբինի առաջացման, ֆերմենտային, կենտրոնական նյարդային, սրտանոթային և էնդոկրին համակարգերի, ինչպես նաև նյութափոխանակության տարբեր խանգարումների, իմունային բազայի խախտման, ուռուցքների առաջացման, դիմադրողականության անկման: Բանջարեղենային մշակաբույսերի ցանքերում խորհուրդ չի տրվում օգտագործել ամոնիակային սելիտրա: Այստեղ պետք է օգտագործել $(NH_4)_2SO_4$ և $(NH_2)_2CO$ (կարբամիդ), ինչպես նաև կիսափտած գոմաղբ: Առատ ոռոգումը նույնպես բարձրացնում է բույսերի մեջ նիտրատների պարունակությունը: Նիտրատներով հարուստ կեր օգտագործելու ժամանակ գյուղատնտեսական կենդանիների արյան և կաթի մեջ անմիջապես ավելանում է նիտրատների քանակը: Մի շարք երկրներում մշակվել է նիտրատների սահմանային թույլատրելի կոնցենտրացիան (ՍԹԿ) սննդամթերքում, որը հաստատվել է մկների և առնետների վրա կատարված փորձերով: Պետք է նշել նաև, որ գյուղատնտեսական մշակաբույսերի ապրանքային բերքի մեջ նիտրատների պարունակությունը տարբեր է՝ կախված մշակության և պարարտացման պայմաններից, բույսերի սորտային հատկություններից, ոռոգման ջրի որակից, հողատիպից և այլն

Աղյուսակ 2

Նիտրատների ՍԹԿ-ն և պարունակությունը գյուղատնտեսական մշակաբույսերի ապրանքային բերքի մեջ, մգ/կգ հում զանգվածում

Սննդամթերքի անվանումը	ՍԹԿ-ն բաց գրունտում	Պարունակությունը
Կարտոֆիլ	250	40-980
Գլուխ կաղամբ (վաղահաս)	900	1000-3000
Գլուխ կաղամբ (ուշահաս)	500	600-2700
Գազար (ուշահաս)	250	160-2200
Պոմիդոր	150	10-190
Վարունգ	150	80-560
Բադրիջան	200	80-270
Սեղանի ճակնդեղ	1400	200-4500
Կանաչ սոխ	80	40-1400
Պրասասոխ (գլուխ սոխ)	600	60-900
Տերևային բանջարեղեն	2000	200-4000
Սեխ	90	40-500
Ձմերուկ	60	40-600
Դդմիկ	400	400-700
Սեղանի խաղողի սորտեր	60	40-250
Խնձոր, տանձ	60	40-160
Ամսաբողկ	400	400-2700
Տաքդեղ (քաղցր)	200	40-330

(աղ. 2):

Նիտրատների փոխակերպումը նիտրիտների սկսվում է բերանի խոռոչում և շարունակվում ստամոքսում և աղիքներում: Սննդամթերքում նիտրիտների աղբյուրները նույն են, ինչ նիտրատներինը, որովհետև նիտրատները դրանց նախորդներն են: Բույսերում նիտրիտների պարունակությունը շատ քիչ է, իսկ հողում այն գրեթե բացակայում է, թարմ բանջարեղենում դրանց քանակը տատանվում է 0,2-5,0 մգ/կգ սահմաններում, իսկ բարձր պարունակությամբ աչքի են ընկնում փակ գրունտի պայմաններում աճեցված ամսաբողկը, պոմիդորը և տաքդեղը: Մի շարք պտուղներ, ինչպիսիք են ձմերուկը, սեխը, ազնվամորին, սև հաղարջը, խաղողը, խնձորը, տանձը, բալը, սալորը, գետնամորին, լոռամիրգը, հապալասը, չրերը, նիտրատներ չեն պարունակում:

Նիտրատների բարձր պարունակություն է արձանագրվում չոր կաթի և պանրի մեջ (մինչև 2 մգ/կգ), իսկ մնացած կաթնամթերքում այն տատանվում է 0,6-0,8 մգ/կգ սահմաններում: Մսամթերքը և երշիկները առանձնանում են նիտրիտների կուտակման բարձր աստիճանով (նրբերշիկը՝ 8-10, ապուխտներ՝ 8-200, մսի պահածոներ՝ 7-12 մգ/կգ): Ձկան մեջ նիտրիտների քանակը զգալիորեն ավելի քիչ է (0,3-4,7 մգ/կգ), քան մսամթերքի մեջ, ընդ որում՝ գետի ձկների մեջ նիտրատները 5 անգամ ավելի շատ են, քան ծովի ձկների մեջ: Այլուրի, ձավարեղենի և մակարոնեղենի մեջ նիտրատների քանակն աննշան է: Փաստորեն, նիտրատների 53-60%-ը մարդու օրգանիզմ է թափանցում մսամթերքի միջոցով: Մարդու համար նիտրատների օրական թույլատրելի նորման 0,15 մգ է մեկ կգ զանգվածի համար:

Մարդու օրգանիզմում նիտրիտային թունավորման առաջին նշանը չնչարգելությունն է, որը բացատրվում է նրանով, որ նիտրիտ իոնը փոխազդում է արյան հեմոգլոբինի հետ՝ առաջացնելով մետհեմոգլոբին, որն ի վիճակի չէ թթվածինը տեղափոխել հյուսվածքներին ու բջիջներին և հանգեցնում է թթվածնային անբավարարության:

Ներկայումս երկրագնդի տարբեր տարածաշրջաններում առաջ են եկել նիտրոզային միացությունների ավելացման իրական սպառնալիքներ, որոնք խիստ բացասական ազդեցություն են գործում էկոհամակարգերի, մարդու և կենդանիների առողջության վրա: Այդ միացությունները տարածված են շրջակա միջավայրի բաղադրիչներում (հողում, օդում, ջրում, բույսերի մեջ) և մշտապես ազդում են մարդու վրա: Նիտրոզային միացության մեջ ռադիկալներ կարող են լինել մեթիլ, էթիլ, պրոպիլ, ամիդային և այլ խմբեր: Ներկայումս ուսումնասիրված են մոտ 130 նիտրոզային միացություններ, որոնց 80%-ը ցուցաբերում է արտահայտված քաղցկեղածին ազդեցություն կենդանիների վրա: Օդում առաջացած նիտրոզային միացությունները հեշտությամբ քայքայվում են ուլտրամանուշակագույն ճառագայթների, օզոնի, ազատ ռադիկալների ազդեցությամբ: Այդ դեպքում դրանք կորցնում են իրենց քաղցկեղածին հատկությունները:

Նիտրոզային միացություններով սննդամթերքի աղտոտման գլխավոր ուղիներից մեկը դրանց տեխնոլոգիական վերամշակումն է (ծխեցում, տապակում, աղադրում, թառամեցում, չորացում), այդ ժամանակ նիտրատները և նիտրիտները վերածվում են նիտրոզային միացությունների: Զգալի նիտրոզային միացություններ մարդու օրգանիզմ են անցնում ծխախոտի միջոցով: Դրանց պարունակությունը բնական ջրերում չի գերազանցում 0,1 մկգ/լ: Մեծ քանակությամբ նիտրոզոդիէթիլամին են պարունակում կրեմները, շրթներկերը, շամպունները և լոսյոնները, որոնք լուրջ վտանգ են ներկայացնում հատկապես կանաց համար, ովքեր մշտապես օգտագործում են այդ նյութերը:

Կենսոլորտի և սննդամթերքի աղտոտիչների մեջ հատուկ տեղ են գրավում ծանր մետաղները, որոնց թունավոր ազդեցության մեխանիզմները օրգանիզմների վրա մինչև վերջ պարզված չէ, սակայն ընդհանուր գծերով հայտնի է, որ դրանք ազդում են սպիտակուցային և ֆերմենտային մոլեկուլների վրա խաթարելով դրանց սինթեզն ու ֆունկցիան [3]:

Մարդկանց հիվանդությունների 90%-ը ուղղակի կերպով կապված է ծանր մետաղների հետ: Սննդամթերքում ծանր մետաղների թույլատրելի մնացորդային քանակները չեն գերազանցում 1 մգ/կգ, բարձր է միայն ցինկի պարունակությունը՝ 5-40 մգ/կգ (աղ. 3): Ակնհայտ է նաև սննդամթերքներում ծանր մետաղների պարունակության զգալի տատանումները: Օրինակ, սնդիկի պարունակությունը շաքարում տատանվում է 3 անգամ, այն դեպքում երբ ձկների օրգանիզմում՝ 1300 անգամ: Սննդամթերքում կապարի պարունակության տատանումը կազմում է 2-165, կադմիումը՝ 2-450, քրոմը՝ 3-16, պղինձը 3-121, նիկելը՝ 2-30, ցինկը՝ 3-30 անգամ [4]:

Ծանր մետաղները հողերի և բույսերի մեջ են անցնում տեխնոլոգիական հոսքաջրերից և կոյուղաջրերից, որոնք խառնվում են ոռոգման ջրերին, ինչպես նաև օդից ծխի, մրի, փոշու, գազերի և աերոզոլների կազմում մթնոլորտային տեղումների միջոցով: Բանջարեղենում և մրգերում ծանր մետաղների մինչև 80%-ը նվազում է խոհանոցային վերամշակման (մաքրում, լվացում, կեղևազերծում, չորացում, թթու դնում և այլն) ժամանակ: Պետք է

Աղյուսակ 3

Ծանր մետաղների ՍԹԿ-ները տարբեր սննդամթերքում, մգ/կգ

Սննդամթերքի անվանումը	Hg	Cd	Pb	Zn	Ni	Cr	As
Ձկնամթերք	5	0,1	1	40	0,5	0,3	1
Մսամթերք	0,03	0,05	0,5	40	0,5	0,2	0,5
Կաթնամթերք	0,005	0,01	0,05	5	0,1	0,1	0,05
Հացամթերք	0,01	0,02	0,2	25	0,5	0,2	0,2
Բանջարեղեն	0,02	0,03	0,5	10	0,5	0,2	0,2
Մրգեր	0,01	0,03	0,4	10	0,5	0,1	0,2
Հյութեր, խմիչքներ	0,005	0,02	0,4	10	0,3	0,1	0,2
Հացահատիկներ	0,03	0,1 միջինը (0,03)	0,5 միջինը (0,3)	50	0,12-0,5	0,16-0,71	0,2
Հնդկացորեն	0,03	0,04	0,5 միջինը (0,3)	50	-	15	0,2
Հաց	0,01	0,05	0,3	25	-	5,0	0,1
Կերակրի աղ	0,01	0,1	2,0	10	-	3,0	1,0
Շաքար	0,01	0,05	1,0	3,0	0,01-0,08	1,0	0,5
Կարագ	0,03	0,03	0,1	5,0	-	0,5	0,1
Բուսական յուղ	0,03	0,05	0,1	5,0	-	0,5	0,1
Սնկեր	0,05	0,1	0,5	20	0,1-3	10	0,5
Թեյ	0,1	1,0	10,0	-	-	100	1,0
Ձու	0,02	0,01	0,3	50	-	3,0	0,1
Ձուկ՝ գետի	0,6	0,2	1,0	40	0,4-1,5	10	1,0
Ձուկ՝ ծովի	0,4	0,2	1,0	40	0,4-1,5	10	5,0
Հանքային ջրեր	0,005	0,03	0,3	10	-	5,0	0,2

իմանալ նաև, որ կաթի մեջ պարունակվող ծանր մետաղները խտանում են պանրի մեջ, հետևաբար՝ պանրագործության նպատակով օգտագործվող կաթը պետք է լինի շատ մաքուր:

Սննդամթերքի համար լուրջ վտանգ են ներկայացնում օրգանական աղտոտիչները (պեստիցիդներ, դիոքսիններ, պոլիցիկլիկ արոմատիկ ածխաջրածիններ, որոնց թվում բենզապիրենը, պոլիքլորբիֆենիլներ, աճի կարգավորիչներ, դեղանյութեր): Աշխարհում ամեն տարի օգտագործում են մոտ 4 մլն տ պեստիցիդ: Կիրառվող պեստիցիդների 70%-ը մարդու օրգանիզմ է անցնում մսի, կաթի, ձկան և ձվի, իսկ 30%-ը բուսական սննդատեսակների միջոցով:

Բոլոր պեստիցիդները մարդու համար թունավոր են: Ըստ ԱՀԿ տվյալների՝ ամեն տարի պեստիցիդներից մահանում է 40000 մարդ: Մարդու օրգանիզմի վրա պեստիցիդային բեռնվածության որոշման համար օգտագործվում է օրվա թույլատրելի սպառում (ՕԹՍ) ցուցանիշը.

$$\text{ՕԹՍ} = \frac{\text{օրվա թույլատրելի չափաքանակ (ՕԹՉ) x մարմնի զանգված (կգ)}}{\text{սննդի օրվա ապառում (կգ)}}$$

ՕԹՍ-ն, ըստ պեստիցիդի թունավորության աստիճանի, կարող է չափվել մգ-ով և ավելի փոքր միավորով:

Բույսերի օրգաններում և հյուսվածքներում պեստիցիդները չափազանց անհավասարաչափ են բաշխվում, ընդ որում՝ ամենաքիչը կուտակվում է վերարտադրողական (ռեպրադուկտիվ) օրգաններում (պտուղ, սերմ): Ֆոսֆոր-օրգանական միացությունները խիստ թունավոր ֆերմենտային թույներ են, որոնք ճնշում են ֆերմենտների ակտիվությունը: Դրանցով թունավորված կաթը ոչնչացվում է, իսկ այդ միացություններից 0,01 մգ/կգ պարունակող մյուս սննդատեսակները պետք է ենթարկվեն ջերմային մշակման 120^{0}C պայմաններում: Նիտրատների, նիտրիտների, ծանր մետաղների և պեստիցիդների բացասական ազդեցությունները նվազեցնելու նպատակով իրականացվող ագրոտեխնիկական, կենսաբանական և տեխնոլոգիական միջոցառումները նույնն են:

Սննդամթերքում դիոքսինների կուտակման հիմնախնդիրը երևան է եկել 20-րդ դարի 30-ական թվականներին՝ պոլիքլորֆենոլների լայնամասշտաբ արտադրության և կիրառման հետ: Դիոքսինների շարքին են դասվում 210 քիմիական միացություններ, որոնցից մարդու և շրջակա միջավայրի համար վտանգավոր են 15-ը: Դրանք ունեն մուտագեն, իմունային համակարգը ճնշող, կանցերոգեն, տեռատոգեն, էմբրիոտոքսիկ ազդեցություններ, որոնց

կիսամահացու չափաքանակը (ԼԴ^{50}) կազմում է 10 նգ/կգ զանգվածի համար, որը զգալիորեն ավելի ցածր է, քան մարտական թունավոր նյութերը, ինչպիսիք են զարինը, զամանը, տաբունը, KCN-ը, կուրարենը: Դիոքսիններն ազդում են բոլոր օրգանների վրա՝ առաջացնելով չարորակ ուռուցքներ: Շրջակա միջավայրի բաղադրիչների և սննդամթերքի մեջ դիոքսինները մուտք են գործում բազմաթիվ աղբյուրներից (թափոնների, նավթի և ածխի այրում, հրդեհներ, ավտոմեքենաներից արտանետվող գազեր, ծուխ, մուր և այլն): Դիոքսինների 87%-ը մարդու օրգանիզմ է անցնում բերանի միջով, իսկ 13%-ը շնչառական ուղիներով և մաշկի միջոցով: Ըստ հաստատված նորմատիվների՝ տարբեր երկրներում դիոքսինների օրական թույլատրելի մուտքը մարդու օրգանիզմ տատանվում է 1-10 պգ սահմաններում (1 պիգտոգրամը –10^{-12} գ): Սննդամթերքում դիոքսինների փաստացի պարունակությունը տատանվում է խոտի մեջ՝ 0,7-8,8 պգ/կգ, կաթի մեջ՝ 0,7-8,8 նգ/կգ, ձկան մեջ՝ 0,2-5 նգ/կգ, խմելու ջրի մեջ՝ 8 նգ/լ սահմաններում:

Սննդամթերքի աղտոտումը պոլիցիկլիկ արոմատիկ ածխաջրածիններով (բենզապիրեն և այլն), պոլիքլորֆենիլներով, այլքիմիական միացություններով տեղի է ունենում գրեթե նույն աղբյուրներից և ավելի մեծ տարածում ունեն, ուստի նույնպես խիստ վտանգավոր են: Ծանր մետաղներով և օրգանական աղտոտիչներով սննդամթերքի աղտոտման դեմ պայքարի միջոցառումները և տեխնոլոգիաները դեռևս ունեն թույլ արդյունավետություն, ուստի դրանց վտանգը տարածման արեալի մեծացման հետ շարունակում է բարձրանալ:

Բնական միացություններով սննդամթերքի աղտոտումը մարդու մոտ առաջացնում է երեք տիպի հիվանդություններ՝ սննդային թունավորում, թունաինֆեկցիոն վարակում և ինսեկտոտոքսիկացիա: Սննդային թունավորումը կապված է բակտերիաների, սնկերի և միջատների գործունեության հետ: Առավել վտանգավոր են միկոտոքսինները (սնկային թույները), որոնք վեգետացիայի ընթացքում, ինչպես նաև պահպանության և վերամշակման ժամանակ կարող են կուտակվել բույսերի և սննդամթերքի մեջ: Վնասակար միջատները արտադրանքի վրա կարող են ազդել իրենց թքով, լորձով, արտաթորանքով և վնասված օրգաններով:

Միկոտոքսինները միկրոսկոպիկ բորբոսասնկերի երկրորդային մետաբոլիտներ են և համարվում են աֆլատոքսիններ (A(spergillus) fla(vus) toxins) Ամեն տարի միկոտոքսիններով վարակվելու պատճառով ոչնչանում է սննդամթերքի 10%-ը: Աֆլատոքսինները մուտագեն, տերատոգեն և քաղցկեղածին ազդեցություն են գործում օրգանիզմի վրա և թունավորությամբ գերազանցում են մյուս թունավոր նյութերին: Հացահատիկի պահեստներում օդը պետք է պահվի չոր վիճակում և 10^{0}C-ից ոչ բարձր պայմաններում:

Հայաստանում գյուղատնտեսական արտադրանքի էկոլոգիական անվտանգության համար լուրջ սպառնալիք են հանդիսանում հողերի, ոռոգման ջրերի և բույսերի ծանր մետաղներով աղտոտումը, ոռոգման ջրերին կոյուղաջրերի խառնվելը, պեստիցիդների անկանոն կիրառումը և սպասման ժամկետների խախտումը (հատկապես ջերմոցային տնտեսություններում), մշակովի հողատարածքներում ազոտական պարարտանյութերի միակողմանի օգտագործումը, կոշտ կենցաղային և արդյունաբերական թափոնների տարածումը, այս ամենի վրա պետական էկոլոգիական վերահսկողության բացակայությունը և այլն:

Բերված տվյալների հիման վրա կարելի է եզրակացնել, որ էկոլոգիապես անվտանգ արտադրանքի և սննդամթերքի ստացումը կապված է բազմաբնույթ գործոնների և նյութերի ազդեցությունների հաշվառման հետ, որոնք տարբեր օղակներում կարող են որոշիչ դառնալ, այդ պատճառով շատ կարևոր է տեխնոլոգիական բոլոր օղակներում պահպանել նյութերի նորմատիվները և վերահսկողությունը՝ հաշվի առնելով դրանց վերափոխման հատկությունները և միկրոօրգանիզմների զարգացման առանձնահատկությունները:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. Հայրապետյան Է.Մ., Շիրինյան Ա.Վ. Ագրոէկոլոգիա, Եր., 2003, էջ 276-309:
2. Հարությունյան Վ.Ս., Սարգսյան Կ.Շ. Էկոլոգիական անվտանգություն, Եր., 2018, էջ 278-327:
3. Дабахов М.В., Дабахова Е.В., Титова В.И. Тяжелые металлы: Экотоксикология и проблемы нормирования, Н.Новгород, 2005, с. 33-38.
4. Соколов О.А., Черников В.А., Лукин С.В. Атлас распределения тяжелых металлов в объектах окружающей среды, Белгород, 2008, с. 62-70

5. Черников В.А., Соколов О.А., Экологически безопасная продукция, М., ''Колос'', 2009, с. 261-409.
6. Экология. Под ред. Г.В.Тягунова и Ю.Г.Ярошенко, М., 2012, с. 67-82.

QUALITY OF FOOD PRODUCTS AND PROBLEMS OF ECOLOGICAL SECURITY

S.S. Harutyunyan, K.Sh. Sargsyan
National Agrarian University of Armenia

During the last decades increased danger of chemical pollution and fall of the quality of plant and animal products have been observed throughout the world (in Armenia as well). Nitrates, nitrites, nitrozoamins, heavy metals, pesticides, dioxines, polychlorbiphenils, polycyclic aromatic substances, mycotoxines, insectotoxines, etc., are the main threats. In order to obtain ecologically safe products it is necessary to take into account the influence of numerous factors and transformation of substances which, in different rings of productive technology, may become decisive in decreasing its quality.

Keywords: ecologically safe food, quality, harmful substances

КАЧЕСТВО ПИЩЕВОЙ ПРОДУКЦИИ И ПРОБЛЕМЫ ЕЕ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

С.С.Арутюнян, К.Ш.Саркисян
Национальный аграрный университет Армении

За последние десятилетия наблюдается повсеместное (в том числе и в Армении) повышение опасности химического загрязнения, особенно нитратами, нитритами, нитрозоаминами, тяжелыми металлами, пестицидами, диоксинами, полихлорбифенилами, полициклические ароматические веществами, микотоксинами, инсектотоксинами, и падение качества растительных и животных продуктов. При получении экологически безопасной продукции необходимо учитывать влияние многочисленных факторов и трансформации веществ, которые в разных звеньях производственной технологии могут стать решающими по снижению ее качества.

Ключевые слова: экологически безопасная пищевая продукция, качество, вредные вещества

Поступила 26.10.2018
Принята к печати 16.12.2018

УДК 616.31-002+616.36-002

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА НА ФОНЕ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА СМЕШАННОЙ HBV+HCV ЭТИОЛОГИИ И ВИЧ-ИНФЕКЦИИИ (клинический случай)

Азатян В.Ю.

ЕГМУ им. М.Гераци, кафедра терапевтической стоматологии

Приведенный нами случай демонстрирует ярко выраженное поражение слизистой оболочки рта у больных с HBV, HCV и ВИЧ-инфицированием.

Ключевые слова: слизистая оболочка рта, HBV, HCV, ВИЧ-инфекция, налет, эрозии

Патогенетическая общность многих общесоматических процессов и воспалительных заболеваний полости рта обусловлена развитием единых для всего организма механизмов клеточного повреждения и модификации тканей структур с обретением ими аутоантигенных свойств [3].

В структуре основных заболеваний органов и тканей полости рта воспалительные процессы в пародонте занимают одну из лидирующих позиций, вызывая значительные функциональные расстройства челюстно-лицевой области, обусловленные потерей зубов, согласно заключениям ВОЗ в 5 раз чаще, чем при осложненных формах кариеса [4].

Болезни слизистой оболочки рта (СОР) и пародонта характеризуются широкой распространенностью, тяжестью течения, негативным влиянием на здоровье человека и качество его жизни. Несмотря на определенные достижения в разработке методов профилактики и лечения данного заболевания, в настоящее время еще существует проблема в поиске объективных способов диагностики заболеваний СОР, оценки активности процесса и прогноза прогрессирования заболевания. В частности, традиционное инструментальное исследование состояния пародонта не дает возможности выявлять восприимчивых к данной патологии лиц или осуществлять диагностику на ранних этапах ее формирования [5, 6].

ВИЧ, как и вирусные гепатиты, остается одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения: на сегодняшний день он унес более 35 миллионов человеческих жизней. В 2016 г. от причин, связанных с ВИЧ, во всем мире умерло 1,0 миллион человек. К концу 2016 г. в мире насчитывалось примерно 36,7 миллиона лиц с ВИЧ-инфекцией, а 1,8 миллиона человек приобрели ВИЧ-инфекцию в 2016 году. 54% взрослых и 43% детей с ВИЧ-инфекцией получают в настоящее время пожизненную антиретровирусную терапию [1, 2].

Приводим собственное наблюдение за больным, у которого развилось выраженное поражение слизистой оболочки рта (СОР) на фоне вирусного гепатита смешанной HBV+HCV этиологии и ВИЧ-инфекции.

Больной САЗ, 53 лет, поступил на лечение в инфекционную клиническую больницу «Норк» г. Еревана на 15-ый день болезни с жалобами на слабость, пониженный аппетит, тошноту, тяжесть в правом подреберье, потерю веса, желтушность. Из анамнеза было установлено, что названные жалобы появились постепенно, в дальнейшем потемнела моча, что и послужило поводом для обращения к врачу. При тщательном сборе эпидемиологического анамнеза установлено внутривенное употребление наркотиков.

Объективно: состояние больного средней тяжести, телосложение нормо-стеническое, температура нормальная. Кожа, склеры и видимые слизистые интенсивно желтушные. На коже рук имеются татуировки. Периферические лимфатические узлы области шеи увеличены до 1-2 см, подвижные.

При объективном исследовании полости рта: красная кайма губ бледная, местами покрыта чешуйками, губы красного цвета, в области углов рта наблюдаются трещины, заеды, преддверие полости рта и СОР ярко-красной окраски, язык обложен белым налетом, багрово-красный. На боковой поверхности языка наблюдаются участки помутненного эпителия на неизмененной слизистой. На слизистой оболочке щек имеются геморрагии и телеангиоэктазии, некротизированные участки в области альвеолярной десны, полная адентия, индекс КПУ= 32, за счет У (рис. 1).

Тоны сердца приглушены, работа ритмичная, пульс 68 ударов в 1 мин, АД 90/60 мм Hg. Печень выступает из-под реберной дуги на 3-4 см, селезенка пальпируется краем. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Диурез адекватный, моча темная. Сознание ясное, менингеальные симптомы и признаки печеночной энцефалопатии отсутствуют.

Лабораторные исследования: общий анализ крови без патологии, биохимическое исследование крови – билирубин общий 158.7 мкмоль/л, прямой 99.9

Рис.1. Багрово-красный язык, трещины в углах рта

мкмоль/л, АсАТ 966.3 мкмоль/л, АлАТ 629.6 мкмоль/л, ГГТ 231 МЕ/л, ЩФ 184 МЕ/л, глюкоза, креатинин в норме, общий белок 6.77 г%, альбумины 45.2%, протромбиновый индекс 76%, прот-ромбиновое время 16.1 сек. В крови выявлены HBsAg, антиHCV, антиHIV. Анти HDV IgM отрицательный результат.

УЗИ – структура печени диффузно изменена, гомогенная, край ровный. Портальной гипертензии нет, желчный пузырь нормальный. Поджелудочная железа не изменена. Селезенка не увеличена, почки, мочевой пузырь в норме.

На основании эпидемиологических, клинико-морфологических и параклинических данных был установлен диагноз: вирусны
й гепатит смешанной (HBV, HCV) этиологии, ВИЧ ИФА-положительный. Больной получал базисную, дезинтоксикационную терапию, а также гепатопротектор – гептрал. На фоне проведенной терапии отмечалось кратковременное некоторое улучшение самочувствия. На 10-12 день от начала лечения у больного отмечалось ухудшение самочувствия, повышение температуры до 39^0, жалобы на боли и жжение в ротовой полости, боли при приеме пищи.

При объективном исследовании полости рта: красная кайма губ бледная, местами покрыта чешуйками, губы ярко красного цвета, в области углов рта наблюдаются единичные эрозии, преддверие полости рта и СОР ярко-красной окраски, язык обложен беловато-желтым плотным налетом, удаляющимся с трудом (состоящий из клеток десквамированного эпителия, остатков пищи и нитей мицелия), язык багрово-красный. На боковой поверхности языка наблюдается выраженное ороговение (на месте участка помутненного эпителия), которое возвышается над уровнем слизистой оболочки и резко отличается по цвету. Пальпаторно уплотненное. Жалобы на чувство шероховатости и стянутости слизистой языка. На слизистой оболочке внутренней поверхности губ, щеки (помимо геморрагий и телеангиоэктазий), твердого и мягкого неба наблюдается также творожистый налет, выскабливающийся с трудом, под которым обнаруживается слегка отечная, гиперемированная поверхность, а также эрозии на СОР (рис. 2).

Таким образом, приведенный нами случай демонстрирует ярко выраженное поражение слизистой оболочки рта у больных с HBV, HCV и ВИЧ-инфицировании.

Рис.2. а) налет на языке, ороговение на боковой поверхности языка,
б) телеангиоэктазии и творожистая сыпь на слизистой щеки

ЛИТЕРАТУРА

1. Возрастная классификация ВОЗ, 2018. https://agesecrets.ru/vozrast/vozrastnaya-klassifikatsiya-vsemirnoj-organizatsii-zdravoohraneniya.
2. Глобальная стратегия сектора здравоохранения ВОЗ по ликвидации ВИЧ 2016-2021. // 2016. 59с.
3. Исамулаева А.З., Спицына А.В., Магомедов Ш.Ш., Шатуева С.З., Исамулаева А.И. Значимость цитокиновой регуляции в патогенезе заболеваний полости рта. // Современные проблемы науки и образования, 2014, № 6.
4. Пародонтология: национальное руководство / Под ред. проф. Л.А. Дмитриевой, М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013, 712 с.
5. Полушина Л.Г., Светлакова Е.Н., Семенцова Е.А., Мандра Ю.В., Базарный В.В. Клинико-патогенетическое значение некоторых цитокинов при парадонтите. Медицинская иммунология, 2017, Т. 19, № 6, стр. 803-806.
6. Taylor J. Protein biomarkers of periodontitis in saliva. ISRN Inflamm., 2014, p.18.

THE CLINICAL PICTURE OF THE ORAL MUCOSA AGAINST THE BACKGROUND OF VIRAL HEPATITIS OF MIXED HBV+HCV ETIOLOGY AND HIV-INFECTION (clinical case)

Vahe Yu. Azatyan

YSMU after M. Heratsi, Departament of Therapeutic Stomatology

The case we have presented demonstrates a pronounced lesion of the oral mucosa in patients with HBV, HCV and HIV-infections.

Keywords: oral mucosa, HBV, HCV and HIV-infections, raid, erosion

ԲԵՐԱՆԻ ԽՈՌՈՉԻ ԼՈՐՁԱԹԱՂԱՆԹԻ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՊԱՏԿԵՐԸ HBV+HCV ՎԻՐՈՒՍԱՅԻՆ ՀԵՊԱՏԻՏԻ և ՄԻԱՎ-ՎԱՐԱԿԻ ԺԱՄԱՆԱԿ (կլինիկական դեպք)

Վ.Յու. Ազատյան

Մ. Հերացու անվան ԵՊԲՀ, թերապևտիկ ստոմատոլոգիայի ամբիոն

Ցուցադրված կլինիկական դեպքը վառ ապացույց է առ այն, որ բերանի լորձաթաղանթում տեղի են ունենում փոփոխություններ, որոնք պայմանավորված են HBV, HCV և ՄԻԱՎ-վարակով:

Բանալի բառեր՝ բերանի լորձաթաղանթ, HBV, HCV, ՄԻԱՎ-վարակ, փառ, էրոզիա

Поступила 15.10.2018
Принята к печати 22.11.2019

ՀՏԴ 611.8+159.91

ՄԱՐԴՈՒ ՈՒՂԵՂԻ ԱՆԱՏՈՄԻԱԿԱՆ ԱՌԱՆՁՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅԱՄԲ ՊԱՅՄԱՆԱՎՈՐՎԱԾ ՆԱԽԱՏՐԱՄԱԴՐՎԱԾՈՒԹՅԱՆ ԳՈՐԾՈՆԻ ԴԵՐԸ «ԽԱՂԱՄՈԼՈՒԹՅՈՒՆ» ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՄԲ ԱՆՀԱՏՆԵՐԻ ՄՈՏ

Մ.Լ. Ալոյան

Հայ-ռուսական (Սլավոնական) համալսարան, բժշկական կենսաքիմիայի ամբիոն

Հոդվածում ներկայացված է նորադրենալինի վառ արտահայտված ազդեցությունը անձի էմոցիոնալ-զգայական վարքագծի, հատկապես այն դրական զգայական ազդակների վրա, որոնք առաջանում են սթրեսային պայմաններում, այսինքն համապատասխանում են այն վիճակներին, որոնք բնորոշվում են որպես ազարտային, ռիսկային, հաղթական բերկրանք և այլն:

Գլխուղեղի նեյրոնները, որոնք արտադրում են նորադրենալինը որպես մեդիատոր, տեղակայված են ուղեղի կամրջի հետին վերին մասում գտնվող «երկնագույն բծում»: Բնականաբար ենթադրելի է, որ կախված անձի ուղեղային առանձնահատկություններից՝ վերը նշված զգայական զգացողությունների նշանակությունը տարբեր մարդկանց մոտ կլինի տարբեր:

Բանալի բառեր՝ երկնագույն բիծ, նորադրենալին, սթրես, խաղամոլություն, ուղեղային առանձնահատկություններ

Ակնհայտ ճշմարտություն է, որ ցանկացած հասարակարգում գործող հասարակական հարաբերությունները պայմանավորված են տվյալ տարածաշրջանում գործող իրավական օրենքների և արդեն ամրացած, մարդկային բարոյական նորմերի ամբողջությամբ: Սակայն բոլոր դեպքերում այստեղ իրականացնողն ու որոշիչը անձն է, անհատը՝ իրեն բնորոշ յուրահատուկ առանձնահատկություններով: Ազատականացված հարաբերությունների և «հասանելիության արգելքի» վերացման բառացի ընկալումը դրա հետագա գործողությունների ծավալման առումով հատկապես խնդրահարույց է ծնողների, նրանց դեռահաս երեխաների, նաև մեծահասակների համար՝ ընտանիքներում, ինչպես նաև անձնական կյանքում ցավալի, անգամ ողբերգական հետևանքները կանխարգելելու առումով [1]: Այս և մի շարք այլ հանգամանքներով պայմանավորված՝ Առողջապահական համաշ-խարհային կազմակերպությունը 2018թ. հունիսի 18-ին հրապարակված հիվանդությունների դասակարգման 11-րդ ցանկում խաղամոլությունը ներառել է որպես հիվանդություն:

1936թ. անգլիացի Հենրի Դեյլը՝ ժամանակակից ֆարմակոլոգիայի հիմնադիրներից մեկը, ստացավ Նոբելյան մրցանակ նյարդային համակարգի ազդակների և նրանց մեխանիզմների բացահայտման համար: Արդեն վաղուց ընդունված է, որ մեր օրգանիզմը համակարգվում և ղեկավարվում է ինչպես նյարդային, այնպես էլ հումորալ մեխանիզմով:

19-րդ դարի վերջին հայտնաբերվեց ադրենալինը, ավելի ուշ՝ նորադրենալինը, և սկսվեց դրանց ակտիվ կիրառումը կլինիկական պրակտիկայում: Սրանք և՛ անվանումով, և՛ իրենց քիմիական կառուցվածքով նման են. երկուսն էլ կապված են սթրեսի, ակտիվ գրգռման հետ, երկուսն էլ մակերիկամներում են հայտնաբերվել: Սակայն ադրենալինը հորմոն է, իսկ նորադրենալինը գերազանցապես իրականացնում է նյարդային համակարգի մեդիատորի ֆունկցիա: Սրանք մեր օրգանիզմում առաջանում են թիրոզին ամինաթթվից, որը մենք ստանում ենք սննդի միջոցով: Այս ամինաթթուն սկզբից դառնում է նորադրենալին, հետո՝մակերիկամներում՝ադրենալին:Նորադրենալինը հանդիսանում է սիմպաթիկ նյարդային համակարգի հիմնական մեդիատորը ուղեղի և նյարդաթելերի այն հատվածի համար, որոնք ղեկավարում են ներքին օրգանները սթրեսի, ֆիզիկական և էմոցիոնալ ծանրաբեռնվածությունների, բարձր էներգետիկ ծախսերի ժամանակ: Արտադրվելով սիմպաթիկ սինապսներում՝ նորադրենալինը արագացնում է սրտի աշխատանքը՝ սեղմելով անոթները: Միաժամանակ այն լայնացնում է բրոնխները, արգելակում աղեսատմոքսային գործունեությունը և այլն: Այսինքն ունի ինչպես դրդող, այնպես էլ արգելակող ազդեցություն: Հետևաբար, այսպիսի իրարամերժ գործողությունների իրականացման համար անհրաժեշտ են տարբեր տիպի ռեցեպտորներ՝ ադրենառեցեպտորներ: Սակայն այս ռեցեպտորները զգայուն են ինչպես նորադրենալինի, այնպես էլ ադրենալինի հանդեպ [3]:

Սիմպաթիկ նյարդային համակարգի կարևոր դրսևորումներից է մակերիկամների ներքին՝ «ուղեղանյութի» ակտիվացումը, որի հետևանքով արտազատվող ադրենալինը (քիչ քանակությամբ նորադրենալինի հետ միասին), գործում է որպես հորմոն: Արդյունքում ստացվում է, որ տարբեր օրգանների և հատվածների վրա ադրենալինի ներազդող գործոնի

դերը ավելի մեծ է, քան նորադրենալինինը: Ընդ որում, ադրենալինը ունակ է ներազդելու նաև այն բջիջների վրա, որոնց ընդհանրապես սիմպաթիկ աքսոնները չեն հասնում (էրիթրոցիտներ, լյարդի բջիջներ, ճարպային հյուսվածք և այլն): Այսինքն մակերիկամների ուղեղանյութի ակտիվացման էֆեկտը ոչ միայն ավելի հզոր է սիմպաթիկ համակարգի ազդեցությունից, այլ նաև ավելի երկարատև: Արդյունքում, երկարատև, լուրջ սթրեսը անպայման բերում է արյան մեջ ադրենալինի քանակի բարձրացման, հետագայում՝ օրգան համակարգերի աշխատանքի խանգարման և հյուծման: Նորմայում նորադրենալինի արագ, կարճատև սիմպաթիկ էֆեկտները հարմոնիկ ձևով փոխանցվում են ադրենալինի «ձգված» էնդոկրին ազդեցությամբ, որն էլ օրգան համակարգերին հնարավորություն է ընձեռնում սթրեսային ազդակներին օպտիմալ պատասխան տալու [4]:

Գլխուղեղի նեյրոնները, որոնք արտադրում են նորադրենալինը որպես մեդիատոր, տեղակայված են ուղեղի կամրջի հետին վերին մասում գտնվող «երկնագույն բծում»: Երկնագույն բծում գտնվող մի քանի միլիոն նյարդային բջիջների աքսոնները ստեղծում են չափազանց մեծ ճյուղավորում: Արդյունքում համապատասխան սինապսներ կան ԿՆՀ-ի բոլոր հատվածներում՝ սկսած մեծ կիսագնդերի, ուղեղիկի կեղևից մինչև ողնուղեղի վերջնահատված: Մեծ հաշվով սթրեսի ժամանակ նորադրենալինի դերը ԿՆՀ-ում կարելի է բնութագրել իբրև ընդհանուր ազդեցություն ուղեղի ակտիվության, մարդու շարժունականության, էմոցիոնալ զգայական ընկալման, կարիքների, հիշողության վրա: Նոր ադրենալինը մասնակցում է ԿՆՀ-ի կեղևային զոնայում տեղեկատվության մշակմանն ու պահպանմանը: Այս դեպքում «երկնագույն բծի» ակտիվության կարգավորումը իրականացվում է ուղեղի «դրական» և «բացասական» տեղեկատվության իրացման կենտրոնների կողմից: Նորադրենալինի արտազատումը բերում է մեծ կիսագնդերի, ուղեղիկի կեղևային նյութի սինապսային ցանցում երկարատև փոփոխությունների, որի արդյունքում մենք ավելի հիմնավոր հիշում ենք այն տեղեկատվությունը, որը մեզ տվել է «դրական» արդյունք՝ բերելով «հաջողություն»: Միաժամանակ ուղեղը փորձում է արգելակել այն տեղեկատվությունը, որի գործունեության արդյունքը մեզ տվել է ոչ ցանկալի՝ բացասական արդյունք [2]:

Այսինքն, երկնագույն բծի բավարար ակտիվությունը հնարավորություն է տալիս օրգանիզմին սովորել, թե ինչպես խուսափել անհաջողություններից, ստեղծել հիշողության ելքեր՝ դուրս գալու տհաճ կամ իրական վտանգավոր իրավիճակներից: Այսինքն, փոքր, վերահսկվող սթրեսը մարդուն հնարավորություն է ընձեռնում ավելի լավ յուրացնելու խնդիրը: Սակայն շատ ավելի ուժեղ սթրեսը վատացնում է մտապահելու, սովորելու գործընթացը, և արդյունքը լինում է բացասական: Նորադրենալինը կարգավորիչ դեր ունի նաև անձի կենսաբանական մոտիվացիայի, կարիքների ապահովման, ուղեղային կենտրոնների (հիպոթալամուս, նշիկներ) գործունեության մեջ: Ազդելով այս կենտրոնների վրա՝ նոր ադրենալինը կարող է իջեցնել վախի զգացողության շեմը՝ բարձրացնելով անձի ագրեսիվությունը:

Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ անձիք, որոնց մոտ երկնագույն բիծը ունի բարձր ակտիվություն, մեծամասամբ ցուցաբերում են խոլերիկ վարքագիծ: Այս անձանց կողմից որոշումներ ընդունելիս հաճախ ուղեղը ցուցաբերում է իմպուլսիվ բնույթ, իսկ գործողությունները լինում են երբեմն ոչ ադեկվատ և ագրեսիվ: Նորադրենալինը վառ արտահայտված ազդեցություն ունի անձի էմոցիոնալ-զգայական վարքագծի վրա, հատկապես այն դրական զգայական ազդակների, որոնք առաջանում են սթրեսային պայմաններում, այսինքն համապատասխանում են այն վիճակներին, որոնք բնորոշվում են որպես ազարտային, ռիսկային, հաղթական բերկրանք և այլն: Բնականաբար ենթադրելի է, որ կախված անձի ուղեղային առանձնահատկություններից՝ վերը նշված զգայական զգացողությունների նշանակությունը տարբեր մարդկանց մոտ կլինի տարբեր [5]:

Ինչպես իրական կյանքում (սպորտային մրցումներ, ժայռերի մագլցում, արագընթաց գետերի ռետինե մակույկով հաղթահարում, կազինո և այլն), այնպես էլ վիրտուալ իրականության մեջ (համակարգչային տարբեր մակարդակի և բարդության խաղեր և այլն) մարդուն միշտ հանդիպում են իրավիճակներ, որոնց ժամանակ անձի մոտ տեղի է ունենում նորադրենալինի քանակի կտրուկ ավելացում: Եթե այդ գործընթացները ունենում են նաև “հաղթական” ավարտ, և անձի մոտ առաջանում է “դրական” մտապատկեր ու հիշողություն, ապա նրա մոտ բնականաբար ծնվում են հաճույքը կրկնելու պարբերական ցանկություններ: Եվ այս շղթան էլ բերում է խաղամոլության առաջացմանը:

Մեծ հաշվով կարելի է ասել, որ նոր ադրենալինը, ունենալով փոքր մասնակցություն նյարդային ուղիներով ազդակների անցման մեջ, ունի լուրջ ազդեցություն այդ ազդակների հասցեականությունը փոխելու, մոդուլացնելու մեջ, սրանով էլ փոխելու ընդհանուր ԿՆՀ-ի վիճակը: Ելնելով վերոհիշյալից՝ հեշտ կարելի է պատկերացնել, թե ինչ կլինի, եթե անձը ունի նորադրենէրգիկ համակարգի գործունեության ակտիվացում՝ գերբարձրացում կամ, հակառակը,

իջեցում: Առաջին դեպքում մենք կունենանք գերակտիվ, ագրեսիվ, փսիխոտիկ վարքագծով անձնավորություն, իսկ երկրորդում, հակառակը, ապատիկ, դեպրեսիվ (պայմանավորված դրական մտապատկերային հիշողությունների պակասով) վատ հիշողությամբ անձնավորություն: Հետևաբար, նման անձնավորությունների մոտ, պայմանավորված հիվանդության ախտանիշների ձևավորմամբ ու առկայությամբ, կարիք կլինի բուժական միջամտության:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. Селье Г. Стресс без дистресса. Москва: «Прогресс», 1982, 212с.
2. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека 2. Москва: «Мир», 2012, 314с.
3. Шульговский В.В. Основы нейрофизиологии. М.: «Аспект пресс». 2000, 277с.
4. Смирнов В., Яковлев В., Правдивцев В. Физиология центральной нервной системы. М.: «Академия» 2005, 368с.
5. Wilson Games L. Adrenal Fatigue. The 21st Century Stress Syndrome. USA, 2000, 362p.

АНАТОМИЧЕСКАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО МОЗГА КАК ФАКТОР ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ИГРОМАНИИ

А.М.Алоян

Армяно-русский (Славянский) университет, кафедра медицинской биохимии

В статье представлено влияние норадреналина на выраженность эмоциональных компонентов поведения. Имеются в виду прежде всего позитивные эмоции, возникающие в явно стрессовых условиях и соответствующие таким понятиям, как азарт, удовольствие от риска, радость победы. В головном мозге нейроны, в качестве медиатора вырабатывающие норадреналин (норадренергические), расположены в голубом пятне — небольшой области в верхней передней части моста. В зависимости от индивидуальной организации мозга значимость таких эмоций для конкретного человека может быть разной, иногда очень большой.

Ключевые слова: голубое пятно, норадреналин, стресс, удовольствие от риска, игромания, индивидуальная организация мозга

THE ROLE OF THE PREDISPOSITION FACTOR IN ANATOMICAL PECULIARITIES OF THE HUMAN BRAIN WITH “GAMBLING” ILLNESSES

M. L. Aloyan

Russian-Armenian (Slavonic) University, Department of Medical Biochemistry

The article presents the striking effect of noradrenaline on the emotional-sensual behavior of a person especially those of positive sensual impulses which occur in stressful conditions and corresponding to such concepts as an emotional, risky, triumphant pleasure and so on.

Neurons of the brain which produce noradrenaline as a mediator located in the “sky blue spot” in the upper part of the brain bridge. Naturally, it is presumed that depending on the person’s brain impulses, the meaning of the above sensory emotions is different in different people.

Keywords: sky blue spot, noradrenaline, stress, gambling, brain feature

Поступила 12.05.2018

Принята к печати 17.09.2018

ՀՏԴ 616.8

ՎԵԳԵՏԱՏԻՎ ՎԻՃԱԿՈՒՄ ԳՏՆՎՈՂ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ԽՆԱՄՔԻ ԿԱԶՄԱԿԵՐՊՄԱՆ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ՀԱՐՑԵՐԻ ՄԱՍԻՆ

Մ.Լ. Ալոյան

Հայ-ռուսական (Սլավոնական) համալսարան, բժշկական կենսաքիմիայի ամբիոն

Հոդվածում ներկայացված է վեգետատիվ կոմայում գտնվող հիվանդների բժշկավերականգնողական խնամքի և սոցիալադապտիվ ուղղություններով աշխատող կենտրոնի ավելի քան 20 տարվա գործունեության պատմությունը:

Բանալի բառեր՝ վեգետատիվ վիճակ, «փոքր գիտակցության», «Patienten im Weachkoma», բժշկավերականգնողական միջոցառումներ

Վեգետատիվ վիճակում գտնվող հիվանդի օրգանիզմում բացակայում են գիտակցությունը և ռեակտիվականությունը՝ պայմանավորված գլխուղեղի կիսագնդերի գործունեության կոպիտ խանգարմամբ, որի պարագայում, սակայն, որոշակիորեն պահպանված են ուղեղի ցողունի և միջանկյալ ուղեղի մասնակի գործառույթներ՝ ապահովելով վեգետատիվ շարժողական ռեֆլեքսներ, քնի ու արյան վիճակի շրջափուլերի ակտիվություն, որը կարող է պայմանավորված չլինել առկա իրավիճակով ու չհամապատասխանել ցիրկադային ռիթմին: Որոշակի բարդության ռեֆլեքսներ կարող են պահպանված լինել ինչպես՝ աչքերի թեթև շարժ, հորանջել, ծամել, երբեմն կուլ տալ, հազվադեպ՝ կոկորդային ձայներ, ոչ կամային շարժումներ, սակայն իր անձի և շրջապատի նկատմամբ գիտակցումը ամբողջովին բացակայում է: Երբեմն կարող են հայտնվել ռետիկուլյար ֆորմացիայի պահպանման նշաններ՝ աչքերը բացելու ձևով: Այս անձանց մոտ աչքերը խոնավ են, թքարտադրությունը պահպանված է, չկառավարվող: Երբեմն ստեղծվում է տպավորություն, թե անձը ուրախ է կամ խոժոռված, սակայն միմիկան մեծամասամբ անփոփոխ է [1]:

Վեգետատիվ վիճակից դուրս գալու ելքը հիմնականում փոխկապակցված է վիճակի առաջացման պատճառի և տևողության հետ: Այն հաճախ դրական կարող է լինել, երբ առաջացման պատճառը, օրինակ, հանդիսացել է տոքսիկ էնցեֆալոպաթիան, այսինքն երբ կա մետաբոլիկ խանգարման հետադարձ գործընթաց և, հակառակը, երբ, ասենք, պատճառը տարբեր գենեզների երկարատև հիպոքսիայի հետևանքով նեյրոնների մահն է, որը, բնականաբար, շատ ավելի ծանր, երկարատև, մեծամասամբ անվերադարձ պրոցես է [3]:

Եթե վեգետատիվ վիճակը պահպանվում է, շարունակվում, ապա հիվանդների մեծ մասը մահանում է մինչև 6 ամսվա ընթացքում՝ գլխուղեղի սկզբնական տրավմայից հետո: Մահվան հիմնական պատճառները, որպես կանոն, այլ են՝ թոքային ինֆեկցիան, մեկ կամ բազմաօրգանական անբավարարություն և այլն: Ավելի ուշ մահացող հիվանդների կյանքի տևողությունը կազմում է մոտավորապես 2-5 տարի, և միայն հիվանդների մոտ 25%-ն է, որ ապրում է 5 տարուց ավելի: Սակայն գրականության մեջ կան ներգրավված դեպքեր, երբ հիվանդը ապրել է 10 և ավելի տարիներ:

Հիվանդների՝ վեգետատիվ վիճակից դուրս գալուց հետո լիարժեք վերականգնման դեպքեր չեն գրանցվել, սակայն արձանագրված են մանկական վերականգման դեպքեր՝ ամիսներ և տարիներ տևած վեգետատիվ կոմայից հետո: Այս հիվանդների մոտ արձանագրվում են դեմենցիայի և կաթվածի երևույթներ [2]:

Մասնագետներ կան, որոնք գտնում են, որ վեգետատիվ վիճակը անցումային փուլ է կոմայից դուրս գալու ժամանակ, և որպես դրա ցուցանիշ՝ համարվում է հայացքի կայունացումը, ֆիքսումը, աչքերով հետևելը և այլն: Կոմայից դուրս գալը պայմանավորվում է կորցված միջուղեղային կապերի վերստեղծմամբ, նոր միջնեյրոնային կապերի ձևավորմամբ, արտահայտված սինապսների գործունեության ակտիվացմամբ և այլն: Այս ամենի հետագա զարգացումը բերում է գիտակցության աստիճանական վերականգման: Ենթադրվում է, որ վեգետատիվ վիճակը առաջանում է, երբ վերը նշված գործընթացները ետ են մնում ընդհանուր “արթնացումից”:

Վեգետատիվ վիճակից գիտակցության վերականգման գործընթացը կարող է սահմանափակվել «փոքր գիտակցության» վիճակով: Ի տարբերություն վեգետատիվ վիճակի՝ այս վիճակում գտնվող անձանց մոտ առկա է իր անձի և շրջապատի գիտակցում: Այս անձանց մոտ միտում կա կոգնիտիվ ֆունկցիայի վերականգման, սակայն այն սահմանափակ է: Նրանց մոտ ուրվագծվում է շրջապատի հետ փոխհամագործակցության գիտակցական էլեմենտներ: Նրանք կարող են մտնել տեսողական կոնտակտի մեջ, նպատակային բռնել առարկաներ, իրականացնել կարծրատիպային

Նկար 1. 2002թ.-ին ավտովթարից կենսաբանական մահ գրանցած Բենիամին Յունգի մասին պատմող հոդվածը

պատասխան գործողություններ, պատասխանել հարցերին ժեստերով կամ հնչյուններով, անգամ բառերով, տալ վարքագծային կայուն պատասխաններ համապատասխան գրգռող ազդակներին՝ ժպտալ կամ լաց լինել, նպատակային շարժումներ իրականացնել դեպի առարկան, այն պահել ձեռքում, ֆիքսել հայացքը, հետևել առարկաներին: Այս վիճակը կարող է առաջանալ անմիջապես գլխուղեղի վնասումից հետո, ինչպես նաև վեգետատիվ վիճակից դուրս գալու ժամանակ: Հիվանդների մոտ վեգետատիվ վիճակը և այս «փոքր գիտակցության» վիճակը կարող են ժամանակ առ ժամանակ փոխարինել իրար՝ գլխուղեղի վնասման պահից սկսած: Ինչքան երկարատև է այս իրավիճակը տևում, այնքան ավելի քչանում են անձի մոտ բարձրաձայն կեղևային գործողությունների վերականգման հնարավորությունները [4]:

Թվարկած գործողությունների ամբողջությունը հիմք է տալիս եզրակացնելու, թե որքան ժամանակատար, երկարատև և հետևողական բուժում և խնամք է անհրաժեշտ նման հիվանդներին: Այս գործընթացի իրականացման ցայտուն ու վառ օրինակ է գերմանական «Patienten im Weachkoma» (PIW) ընկերության գործունեությունը, որի ականատեսն ենք եղել շուրջ 10 օր:

Բժշկավերականգնողական խնամքի և սոցիալադապտիվ ուղղություններով աշխատող կենտրոնն ունի ավելի քան 20 տարվա մի փոքր ավելի գործունեության պատմություն: Կենտրոնի գործունեության հիմքում փիլիսոփայության հետևյալ սկզբունքն է. վեգետատիվ կոման կամ վիճակը չպետք է դառնա հիվանդների և նրա հարազատների համար բեռ, կաշկանդող կամ սահմանափակող գործոն: Այս սկզբունքի իրականացման համար աշխատանքներ են տարվում և հիվանդների հետ, նրանց կենսաֆիզիոլոգիական պրոցեսների հետադարձ վերականգման և հարազատների՝ հիվանդների խնամքի և հետագա վիճակի կայունացման ուսուցման ուղղություններով: Իրականացվում է բազմավեկտրալ օժանդակություն և օգնություն բժիշկների և բուժքույրների, հոգեբանների, ռեաբիլիտոլոգների և լոգոպեդների, կինեզիստների և սոցիալական օժանդակ աշխատակիցների անընդհատ և հետևողական աշխատանքների միջոցով: Կենտրոնը, հիմնվելով վեգետատիվ կոմայի վերաբերյալ բժշկագիտական համաշխարհային փորձի և տվյալների հիման վրա, ունենալով աշխարհում գոյություն ունեցող նմանատիպ փոքրաթիվ այլ կենտրոնների հետ փորձի փոխանակման հնարավորություններ (միջազգային սեմինարներ, կոնֆերանսներ, զեկուցումներ, և այլն) զարգացնում է նաև իր կողմից ներդրված օգնության “հեղինակային” ձևերն ու մեթոդները, որոնք տալիս են գրեթե անհավանական և հուսադրող տվյալներ: Վեգետատիվ կոմայով հիվանդների ստացիոնար ներկայությունը կենտրոնում էականորեն կախված է նրանց վիճակից և վիճակի բարելավման տեմպերից: Միջինը տևում է 3-6 ամիս: Այս ժամանակահատվածում, մնացած բոլոր բժշկավերականգնողական միջոցառումների (կրանոսակրալ թերապիա, հոգեթերապիա, ֆիզիո, էրգոկինեզոթերապիա, լուսաձայնառիթմային ջրային ստիմուլյացիա և այլն) հետ միասին իրականացվում է լոգոպեդիկ ռեաբիլիտացիա:

Բնականաբար, կենտրոնի գործունեությունը լուսաբանվում է և ներկայացված նկարը (N1) պատմում է 2002թ. ավտովթարից կենսաբանական մահ գրանցած Բենիամին Յունգի մասին, որին ցանկացել են որպես երիտասարդ օրգանիզմ (այդ ժամանակ նա եղել է 19 տարեկան) օգտագործել որպես դոնոր օրգանների տրանսպլանտացիայի համար: Սակայն պացիենտի մայրը ոչ միայն չի

Նկար 2. Գիզել և Ռուդոլֆ զույգը

տվել իր համաձայնությունը, այլև վերցնելով որդուն՝ բերել է "PIW" կենտրոն և խնդրել, որ ընդունեն ու փորձեն իրականացնել վերականգնողական բուժում: Անսալով մոր թախանձանքներին՝ կենտրոնի ադմինիստրացիան ընդառաջել է և ընդունել: Շուրջ 8 ամիս տևած անհավանական միջոցառումներից հետո, պացիենտը դուրս է եկել կոմայից և մինչ օրս ապրում և աշխատում է:

Թիվ 2 նկարում պատկերված դեպքը հետաքրքիր է իր եզակիությամբ: Գիզել և Ռուդոլֆ զույգը, որը շուրջ 35 տարի ապրել է քաղաքացիական ամուսնության կարգավիճակով, որոշում է օրինականացնել ամուսնությունը: Սակայն ամուսնության նշանակված ժամկետից մեկ ամիս առաջ կնոջ մոտ զարգանում է ինսուլտ, որից հետո կոմատոզ վիճակ: Կենտրոն տեղափոխված հիվանդի մոտ իրականացված բժշկավերականգնողական միջոցառումներից հետո 10 ամիս անց ձևավորվում է վեգետատիվ վիճակ, որի ժամանակ արդեն նա կարողանում է տալ գիտակցված պատասխաններ: Նկարում պատկերված է պահը, երբ կինը ցուցամատով ցույց է տալիս «այո» բառը՝ ի պատասխան իրեն տրված՝ «համաձա՞յն եք արդյոք ամուսնանալ» հարցին:

3-րդ նկարում պատկերված հիվանդը՝ Պասկալ անունով, 2003թ. 20 տարեկանում ավտովթարից հետո պարանոցային հատվածի կոտրվածքով լիակատար պարեզով հիվանդ է: Նորից ծնողների խնդրանքով, "PIW" կենտրոնում պարբերաբար ջրային վերականգնողական կուրս ստացող արդեն 35 տարեկան Պասկալին միացված է անհատական արհեստական շնչառության ապարատ, ինչպես նաև տեղադրված է ստոծանու էլեկտրոստիմուլիատոր:

Ըստ "PIW" կենտրոնի ներկայացրած վիճակագրության՝ իր գործունեության սկզբից մինչ օրս կենտրոնում բուժում են ստացել 245 անձինք, որոնց մոտ արձանագրված են կոմայից դուրս գալու՝ 15%, առկա վիճակի լավացում՝ 65%, անփոփոխ վիճակ՝ 10%, և մահեր՝ 10%, արդյունքներ:

Ամփոփելով կարելի է նշել, որ վեգետատիվ վիճակում գտնվող հիվանդների խնամքի կազմակերպման համալիր միջոցառումների ամբողջությունը վկայում է աշխատանքների ճիշտ ուղղության և հեռանկարային լինելու մասին:

Նկար 3. 35 տարեկան Պասկալը ջրային վերականգնողական կուրսի ժամանակ

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. Бакстер Дж.Д., Бродус А.Е., Фелиг Ф. и др. Эндокринология и метаболизм. // Москва: Медицина, 1985, 585с.
2. Бойко Н.А., Сидоренко Т.В. Некоторые вопросы диагностики и лечения коматозных состояний в неврологии. // Трудный пациент, 2007, 5, № 2, стр. 21 - 26.
3. Бортникова С.М., Зубахина Т.В. Нервные и психические болезни. 8-ое изд. // Ростов-на-Дону: Феникс, 2009, 478 с.
4. Быця Ю.В., Зайко Н.Н. Патологическая физиология. 5-ое изд. // Москва: МЕДпресс-информ, 2008, 640 с.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ОРГАНИЗАЦИИ УХОДА ЗА БОЛЬНЫМИ, НАХОДЯЩИМИСЯ В СОСТОЯНИИ ВЕГЕТАТИВНОЙ КОМЫ

А.М.Алоян

Армяно-русский (Славянский) университет, кафедра медицинской биохимии

Длительный уход за больными, находящимися в состоянии вегетативной комы, является тяжелейшей задачей как для медицинских учреждений, так и для родственников больных. Именно поэтому и важны новые подходы в организации ухода за такими больными.

Ключевые слова: вегетативное состояние, «малое сознание», “Patienten im Weachkoma”, уход за пациентом

NEW APPROACHES IN THE ORGANIZATION OF CARE FOR THE PATIENTS IN THE CONDITION OF THE VEGETATIVE STATE

M.L.Aloyan

Russian-Armenian (Slavonic) University, Department of Medical Biochemistry

Long care for the patients in a condition of a vegetative state is a hard task both for medical institutions and for relatives of patients. That is why new approaches in the organization of care for such patients are very important.

Keywords: vegetative condition, “small consciousness”, “Patienten im Weachkoma”, medical-rehabilitation measures

Поступила 12.05.2018

Принята к печати 17.09.2018

ՀՏԴ 576.53+615.361

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅՈՒՆՈՒՄ ՊՈՐՏԱԼԱՐԱՅԻՆ ԱՐՅԱՆ ԱՐՅՈՒՆԱՍՏԵՂԾ ՑՈՂՈՒՆԱՅԻՆ ԲՋԻՋՆԵՐԻ ՊԱՀՊԱՆՄԱՆ ՌԱԶՄԱՎԱՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա.Ա. Պեպանյան, Կ.Ի. Իսրայելյան

ՀՀ ԱՆ Պրոֆ. Ռ.Յոյանի անվան արյունաբանական կենտրոն

Պորտալարային արյան ցողունային բջիջների կիրառումը բժշկական պրակտիկայում կլինիկական բժշկության հեռանկարային ուղղություններից մեկն է: Պորտալարային արյան բջիջները ավելի երիտասարդ են, օժտված են բարձր պոտենցիալով, ցածր իմունոգենությամբ: ՀՀ ԱՆ Պրոֆ. Ռ.Յոյանի անվան արյունաբանական կենտրոնի ցողունային բջիջների լաբորատորիան իրականացնում է պորտալարային արյան հավաքում, լաբորատոր թեստավորում, մշակում, կրիոպահպանում, ինչպես և պահպանված նմուշի նախապատրաստում փոխպատվաստման համար: Հիմնական խնդիրն է են նմուշի որակի վերահսկումը բոլոր փուլերում ցողունային բջիջների կենսունակության պահպանման համար:

Բանալի բառեր՝ պորտալարային արյուն, արյունաստեղծ ցողունային բջիջներ, ցողունային բջիջների լաբորատորիա, կրիոպահպանում

Պորտալարային արյունը արյունաստեղծ ցողունային բջիջների (ԱՑԲ) հարուստ աղբյուր է: Դրանց կլինիկական կիրառումը սկսվել է 1988 թ.-ից, երբ Ֆանկոնիի անեմիայով հիվանդին կատարվեց սիբլինգի պորտալարային արյան փոխպատվաստում: Ներկայումս աշխարհում (առաջատար երկրներն են Ճապոնիան, ԱՄՆ-ն, Գերմանիան, Ֆրանսիան) արդեն կատարվել է մոտ 30 հազար պորտալարային ԱՑԲ-ների փոխպատվաստում [7, 8]: Պորտալարային արյան ԱՑԲ-ները հաջողությամբ կիրառվում են մոտ 80 հիվանդությունների բուժման համար, հիմնականում՝ արյունաբանական (լեյկեմիա, լիմֆոմա, միելոդիսպլազիա և այլն), առաջնային իմունադեֆիցիտի, որոշ ժառանգական խանգարումների ժամանակ: Միջազգային բժշկական պրակտիկայում պորտալարային արյան ցողունային բջիջները հաջողությամբ կիրառվում են սոլիդ ուռուցքների, աուտոիմուն հիվանդությունների, շաքարային դիաբետի, միոկարդի ինֆարկտի, Պարկինսոնի հիվանդության և այլ հիվանդությունների բուժման համար [1, 6]:

Ի տարբերություն ոսկրածուծի՝ պորտալարային արյան ԱՑԲ-ները ունեն մի շարք առավելություններ: Նրանք օժտված են բարձր պրոլիֆերատիվ պոտենցիալով և արտադրում են մի շարք արյունաստեղծ աճման գործոններ: Նրանց բարձր կենսաբանական ակտիվությունը պայմանավորված է թելոմերների ավելի մեծ երկարությամբ: Պորտալարային արյան բջիջները օժտված են ավելի երիտասարդ իմունաֆենոտիպով, Տ-լիմֆոցիտները ֆունկցիոնալ առումով հասուն չեն, ինչը էապես նվազեցնում է «փոխպատվաստն ընդդեմ տիրոջ» ռեակցիայի առաջացման հնարավորությունը [3, 4]:

Պորտալարային արյան հավաքումը տեխնիկապես հեշտ է կատարվում, վտանգ չի ներկայացնում մոր և նորածնի առողջության համար:

Հաշվի առնելով պորտալարային արյան փոքր ծավալը, այն միայն մեկ անգամ ստանալու հնարավորությունը՝ պորտալարային արյան պաշարման գլխավոր խնդիրն է ԱՑԲ-ների առավելագույն քանակի ստացումը՝ գնահատելով դրանց ֆունկցիոնալ լիարժեքությունը, և կորստի նվազեցումը մշակման և սառեցման ժամանակ: Համաձայն գրականության տվյալների՝ հավաքած պորտալարային արյան ծավալը կախված է մի շարք գործոններից, որոնցից են պորտալարի հատման ժամանակը, նորածնի մարմնի զանգվածը և սեռը, ծննդալուծման եղանակը, ծննդաբերությունների քանակը, ինչպես նաև հավաքման եղանակը (in utero կամ ex utero) [2, 3]:

ԱՑԲ-ների նմուշի որակը ևս պայմանավորված է մի շարք պարամետրերով՝ ծննդատնից մինչև մշակող լաբորատորիա տեղափոխման տևողությունից և պահպանման ջերմանստիճանից, կրիոպրոտեկտորի տեսակից, սառեցման արագությունից և ջերմաստիճանից [5]:

Հոդվածում ներկայացված է ՀՀ ԱՆ Պրոֆ. Ռ.Յոյանի անվան արյունաբանական կենտրոնի ցողունային բջիջների լաբորատորիայի փորձը պորտալարային արյան կրիոպահպանման ոլորտում:

Պորտալարային արյան կրիոպահպանումը ներառում է մի քանի փուլեր՝ հավաքում, մշակում, թեստավորում և կրիոպահպանում:

Հավաքում և թեստավորում

Հետազոտվել և վերլուծության են ենթարկվել պորտալարային արյան 8 նմուշներ, որոնք վերցվել են 2017 թ.-ին Երևան քաղաքի ծննդատներից և հատուկ կոնտեյներով տեղափոխվել Արյունաբանական

Աղյուսակ 1

Ցողունային բջիջների լաբորատորիայում մշակված պորտալարային արյան նմուշների որակական և քանակական բնութագրերը

Ծավալը, մլ	63-175
Կորիզպարունակող բջիջների քանակը, x10^6/մլ	8,5-19,8
Կորիզպարունակող բջիջների քանակը պարկում, x10^8	8,3-26,0
Մոնոնուկլեար բջիջների քանակը, x10^6/մլ	2,8-9,0
Մոնոնուկլեար բջիջների քանակը պարկում, x10^8	3,7-15,6
CD34+CD45+7AAD- բջիջների քանակը,%	0,2-1,4
CD34+CD45+7AAD- բջիջների քանակը պարկում, x10^6	2,0-12,1
Կենսունակությունը, %	93-99
BFU-E, x10^4	20-165
CFU-GM, x10^4	14-112

կենտրոնի ցողունային բջիջների լաբորատորիա: Նմուշները մշակման էին ենթարկվել բերվելուց 3-6 ժ հետո:

Ցողունային բջիջների մշակումն ու կրիոպահպանումը կատարվել է ՀՀ ԱՆ Պրոֆ. Ռ.Յոլյանի անվան Արյունաբանական կենտրոնի ցողունային բջիջների լաբորատորիայում՝ անվտանգության և որակի միջազգային չափանիշներին համապատասխան:

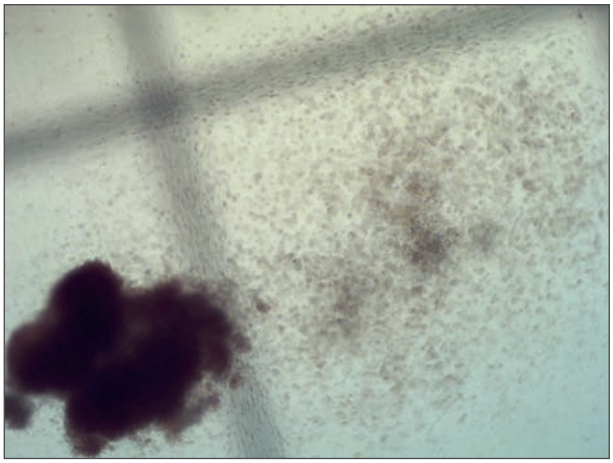
Պորտալարային արյան հավաքումն իրականացվում է երեխայի ծնվելուց հետո՝ պորտալարի երակի պունկցիայի միջոցով, որի արդյունքում արյունը ինքնաբերաբար անցնում է արյան փակ համակարգ (հակամակարդիչով): Մենք կիրառել ենք Terumo (Բելգիա) փակ տրանսֆուզիոն համակարգեր (450 մլ), հակամակարդիչը՝ CPDA-1 (ցիտրատ – ֆոսֆատ – դեքստրոզ – ադենին), 63 մլ: Ե՛վ բնական ծննդաբերության, և կեսարյան հատման ժամանակ երեխայի պորտալարը սեղմում են ընկերքի անջատվելուց առաջ կամ հետո երեխայի ծնվելուց անմիջապես հետո (առաջին 30-60 վ): Էքսֆուզիայի ողջ գործընթացը տևում է մոտ 5 րոպե:

Պետք է նշել, որ պորտալարային արյան կրիոպահպանման համար բացարձակ հակացուցում է առավել վտանգավոր ինֆեկցիոն հիվանդությունների առկայությունը (վիրուսային B և C հեպատիտներ, ՄԻԱՎ-վարակ, սիֆիլիս), արյունաստեղծ և իմունային համակարգի բնածին դեֆեկտները, հոգեկան և օնկոլոգիական հիվանդությունները [5]: Դրանից ելնելով՝ բոլոր նմուշներում ստուգվել են որոշ վիրուսների (HBV, HCV, HBsAg, սիֆիլիս, ցիտոմեգալովիրուս, տոքսոպլազմա) առկայությունը: Որոշվել է նաև պորտալարային արյան խումբը և ռեզուս պատկանելիությունը:

Նմուշների բջջային կազմը, կորիզպարունակող բջիջների քանակը գնահատվել է Sysmex XN-350 անալիզատորով: CD34+ իմունաֆենոտիպով բջիջների քանակը և դրանց կենսունակությունը որոշվել է BD FACSCalibur քառագույն անալիզատորով:

Աղյուսակ 1-ում բերված են հետազոտման մեջ ներառված նմուշների հիմնական բնութագրերը [9]:

Ինչպես հայտնի է, ԱՑԲ-ների փոխպատվաստման



Նկար 1. Պորտալարային արյան էրիթրոիդ (BFU-E, ձախից) և գրանուլոցիտար-մակրոֆագային (CFU-GM, աջից) գաղութառաջացնող միավորներ, 14-րդ օր, x4:

արդյունավետությունը պայմանավորված է ոչ միայն CD34+ բջիջների քանակով, այլև նրանց ֆունկցիոնալ վիճակով, ինչը կարելի է գնահատել կլոնոգեն թեստերի միջոցով: Այդ նպատակով մենք աճեցրել ենք ԱՑԲ-ները հատուկ մեթիլցելուլոզային միջավայրում (Methocult, Canada) CO_2-ինկուբատորներում (5% CO_2): 14 օր անց առաջացել են էրիթրոիդ (BFU-E) և գրանուլոցիտար-մակրոֆագային (CFU-GM) բջիջային գաղութներ (նկ. 1): Ըստ ձևավորված գաղութների քանակի՝ գնահատել ենք ցողունային բջիջների կլոնոգեն պոտենցիալը:

Պետք է նշել, որ գաղութառաջացնող բջիջների ընդհանուր քանակը ուղղակիորեն վկայում է հետփոխպատվաստումային շրջանում նեյտրոֆիլների և թրոմբոցիտների ներաճման (engrafment) հաջողության մասին [4]: Դա հատկապես կարևոր է պորտալարային արյան դեպքում, քանի որ ԱԲՆ-ների քանակը պորտալարային արյան նմուշում կարող է լինել սահմանափակ է (տե՛ս աղ. 1):

Մշակում և կրիոսառեցում

Վերը նշված հետազոտություններից հետո պորտալարային արյան նմուշները ենթարկվել են մշակման GMP B դասին համապատասխանող լաբորատորիայում՝ պահպանելով «մաքուր տարածքներում» աշխատելու բոլոր կանոնները: Մշակումից հետո նմուշներում (ըստ միջազգային պրոտոկոլների) հետազոտվել է աէրոբ և անաէրոբ բակտերիաների առկայությունը BactAlert սարքով [10]: Բոլոր նմուշները ստերիլ էին:

Նմուշները սառեցվել են CryoMed (Thermo Scientific, США) ծրագրային սառեցնող սարքով՝ յուրաքանչյուր նմուշի սառեցման ընթացքը ավտոմատիկ վերահսկման հնարավորությամբ: Սառեցումն իրականացվել է 4-փուլային ծրագրով՝ աստիճանաբար իջեցնելով ջերմաստիճանը +4°C-ից մինչև -180°C: Կրիոսառեցման կիրառվող պրոտոկոլը ապահովում է որակյալ և խորը սառեցում, որի արդյունքում առավելագույնս պահպանվում է ԱՑԲ-ների քանակն ու կենսունակությունը: Որպես կրիոպրոտեկտոր կիրառել ենք 99,9%-նոց դիմեթիլսուլֆօքսիդ և 5% մարդու ալբումին, ԴՄՍՕ-ի վերջնական կոնցենտրացիան պարկում կազմել է 7,5%: Կրիոսառեցումից հետո նմուշները տեղափոխվել են հեղուկ ազոտով կրիոպահոցներ (K series Cryostorage system, Taylor-Warton, Germany) երկարատև պահպանման:

Այսպիսով, ՀՀ Պրոֆ. Ռ.Յոլյանի անվան Արյունաբանական կենտրոնի ցողունային բջիջների լաբորատորիան պորտալարայան արյան ԱՑԲ-ների մշակումը և կրիոպահպանումը իրականացնում է համապատասխան միջազգային պրոտոկոլների, ինչը թույլ է տալիս տարիների ընթացքում պահպանել նրանց կենսաբանական ակտիվությունը՝ կիրառելու հիվանդությունների բուժման համար:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. Дагбашян С.С., Пепанян А.А. Характеристика стволовых клеток пуповинной крови: преимущества и недостатки. Кровь, 2015, N 1(19), с. 5-8.
2. Тюмина О.В., Хурцилава О.Г., Смолянинов А.Б. Пуповинная кровь: заготовка, хранение, трансплантация и регенеративная медицина, СПб.: Синтез Бук, Наука, 2012, с.352-356.
3. Bhandari R., Lindley A., Bhatla D., et al. Awareness of cord blood collection and the impact on banking. Pediatr Blood Cancer, 2017, v.64(7), p.26412
4. Broxmeyer H.E. Enhancing engraftment of cord blood cells via insight into the biology of stem/progenitor cell function. Ann N Y Acad Sci, 2012, v.1266(1), p.151–160.
5. Cord Blood Banking Standards: Autologous Versus Altruistic. Front Med (Lausanne). 2016, v.8, p. 92-94.
6. Kurtzberg J. A history of cord blood banking and transplantation. Stem cells translational medicine, 2017, v.6(5), p.1309–1311.
7. Mazonson P., Kane M., Colberg K. et al. Prevalence of medical conditions potentially amenable to cellular therapy among families privately storing umbilical cord blood. Matern Child Health J., 2017, v. 21(1), p.208-214.
8. Shearer W.T., Lubin B.H. et al. Cord blood banking for potential future transplantation. Pediatrics, 2017, v.2, p.140-145.
9. Yang H., Loutfy M.R., Mayerhofer S., Shuen P. Factors affecting banking quality of umbilical cord blood for transplantation. Transfusion, 2011, v.51, p.286–292.
10. Yoder MC. Cord blood banking and transplantation: advances and controversies. Curr Opin Pediatr, 2014, v.26(2), p.163–168.

ТАКТИКА СОХРАНЕНИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПУПОВИННОЙ КРОВИ В РЕСПУБЛИКЕ АРМЕНИИ

Пепанян А.А., Исраелян К.И.
Гемопоэтический центр имени проф. Р.Еоляна МЗ РА

Использование стволовых клеток пуповинной крови в медицинской практике является одним из перспективных направлений клинической медицины. Клетки пуповинной крови более молодые, обладают высоким потенциалом, низкой иммуногенностью. В лаборатории стволовых клеток Гематологического центра им. проф. Р.Еоляна проводится сбор, лабораторное тестирование, обработка, криохранение пуповинной крови, а также подготовка сохраненного образца к трансплантации. Основной задачей является контроль качества образца на всех этапах заготовки для обеспечения сохранности стволовых клеток.

Ключевые слова: пуповинная кровь, гемопоэтические стволовые клетки, лаборатория стволовых клеток, криохранение

TACTICS OF CRYOPRESERVATION OF UMBILICAL CORD BLOOD HEMATOPOIETIC STEM CELL IN REPUBLIC OF ARMENIA

Pepanyan A.A., Israyelyan K.I.
Hematology Center after prof. R.Yeolyan MH RA

The use of umbilical cord blood stem cells in medical practice is one of the promising areas of clinical medicine. Cord blood cells are younger, have high potency, low immunogenicity. Collecting, laboratory testing, processing, cryopreserving of cord blood, as well as preparation of the stored sample for transplantation are held in the Laboratory of Stem Cells of Hematology Center after prof. R. Yeolyan. The main task is to control the quality of the sample at all stages of the preparation to ensure the safety of stem cells.

Keywords: cord blood, hematopoietic stem cell, stem cell laboratory, cryopreservation

Поступила 27.10.2018
Принята к печати 09.12.2018

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ

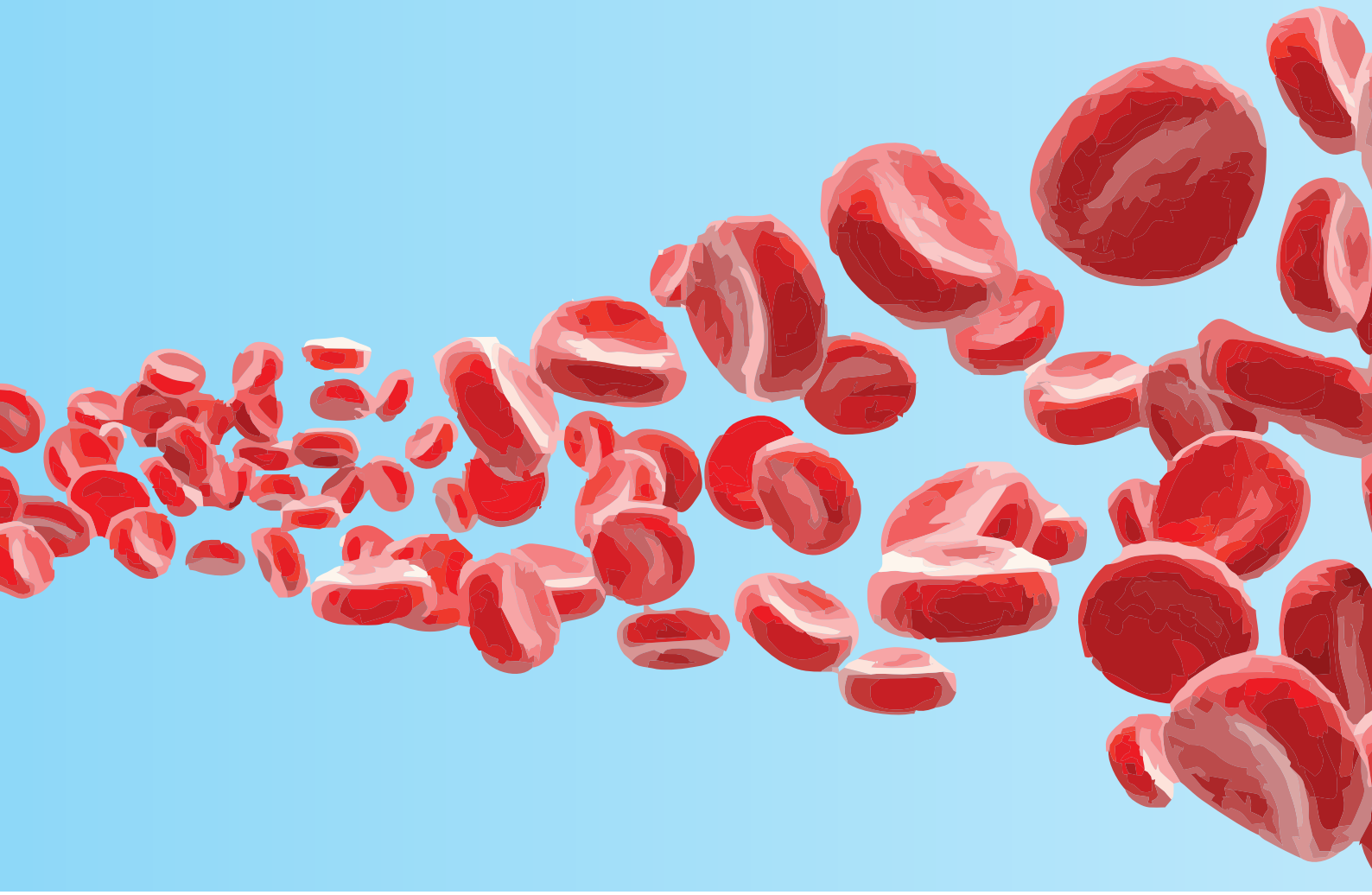
Для публикации работы в журнале автор предоставляет рукопись статьи, отпечатанную на принтере на одной стороне белой бумаги формата А4, шрифты встандарте юникод (Sylfaen 12, Times New Roman 12, Arial 10, Arial AMU 10), через полтора интервала, поля по 20 мм слева, сверху и снизу, 15 мм - справа. Все страницы должны быть пронумерованы. Статья должна сопровождаться резюме на армянском, русском и английском языках. Рукопись предоставляется в двух экземплярах, обязательно с носителем информации (CD диск), содержащим окончательный электронный вариант статьи. Файлу присваивается имя первого автора. Статья должна быть собственноручно подписана всеми авторами и содержать адрес, телефоны, факс и e-mail автора, с которым редакция будет поддерживать связь по поводу данной статьи.

К статье должно быть приложено официальное направление от учреждения, заверенное печатью.

Библиографические источники должны быть пронумерованы в алфавитном порядке и даваться в тексте статьи в квадратных скобках. Сначала указываются армяноязычные источники, а затем на иностранных языках. При ссылке на статью из журнала (газеты) указывается название статьи, затем даются название журнала, год, том, номер страницы.

Иллюстрации к рукописи предоставляются в формате JPG, PNG, TIFF. Если электронный вариант рукописи не имеет качественных иллюстраций, необходимо предоставить в редакцию их оригиналы. Названия и объяснения деталей должны быть даны только в подписях к иллюстрациям, а не в самих иллюстрациях. На обороте следует указать номер иллюстрации, фамилию автора и сделать пометки «верх» («низ»). Опись иллюстраций и подписи к ним даются на отдельном листе с указанием их порядковых номеров. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать увеличение окуляра и объектива, метод окраски (или импрегнации) срезов. Количество графического материала должно быть минимальным.

Сокращения и символы используются только стандартные. Не допускаются сокращения в заглавии статьи. В тексте статьи сокращения (за исключением единиц измерения) могут быть использованы только после упоминания полного термина.

За правильность приведенных в статье данных ответственность несут авторы.

Рукописи, не принятые к печати, авторам не возвращаются. Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том номере журнала и в такой последовательности, которые представляется оптимальной для издания, а также право корректировать тексты статей.