

---

---

# ARMENIAN JOURNAL OF BLOOD AND CANCER

---

---

**Editor-in-Chief**

S.S.Daghbashyan, MD, PhD, DSci, Prof.

**Assistant Editor**

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

**Secretary-in-Chief**

A.A.Pepanyan, PhD, [arminepepanyan@gmail.com](mailto:arminepepanyan@gmail.com)

**Editorial Board**

K.G.Adamyan, MD, PhD, DSci, Prof. (Mem. NAS RA),  
M.A.Davtyan, 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),  
R.M.Harutyunyan, PhD, DSci, Prof. (Corr. Mem. NAS RA)

**Editorial Advisory Council**

R.A.Abrahamyan, MD, PhD, DSci, Prof. (Corr. Mem. NAS RA),  
M.I.Aghajyanov, PhD, DSci, Prof., Ye.S.Amirkhanyan, MD, PhD,  
S.S.Gambarov, MD, PhD, DSci, Prof., G.A.Gevorkyan, PhD, DSci, Prof.,  
E.S.Gevorkyan, PhD, DSci, Prof., (Corr. Mem. NAS RA), H.L.Ghazinyan, MD, PhD,  
A.A.Grigoryan, MD, E.H.Grigoryan, PhD, DSci, Prof., S.V.Hambardzumyan, MD, PhD, DSci,  
D.N.Khudaverdyan, MD, PhD, DSci, Prof., N.A.Melkikyan, MD, PhD,  
A.M.Minasyan, MD, PhD, DSci, Prof., 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 Editorial Advisory Council**

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**

V.A.Poghosyan, A.S.Sahakyan

---

---

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](mailto:armbjournal@gmail.com)

Web site: <http://journal.blood.am>

Certificate N 01A016108, date of issue 14.08.1995.

In charge of edition: S.S.Daghbashyan.

Circulation: 300. Capacity: 55 pages.

# ARMENIAN JOURNAL OF BLOOD AND CANCER

---

---

**Գլխավոր խմբագիր**

Ս.Ս.Դադբաշյան (բ.գ.դ., պրոֆ.)

**Գլխավոր խմբագրի տեղակալ**

Պ.Ա.Ղազարյան (կ.գ.դ., պրոֆ.)

**Պատասխանատու քարտուղար**

Ա.Ա.Պետրոսյան (կ.գ.թ., դոց.) [arminepepanyan@gmail.com](mailto:arminepepanyan@gmail.com)

**Խմբագրական կոլեգիա**

Կ.Գ.Աղամյան (բ.գ.դ., պրոֆ., ՀՀ ԳԱԱ ակադ.),  
Հ.Մ.Գալստյան (բ.գ.դ., պրոֆ., ՀՀ ԳԱԱ թղթ. անդ.),  
Մ.Ա.Դավթյան (կ.գ.դ., պրոֆ., ՀՀ ԳԱԱ ակադ.),  
Վ.Պ.Հակոբյան (բ.գ.դ., պրոֆ., ՀՀ ԳԱԱ ակադ.),  
Ռ.Մ.Հարությունյան (կ.գ.դ., պրոֆ., ՀՀ ԳԱԱ թղթ. անդ.)

**Խմբագրական խորհուրդ**

Ռ.Ա.Աբրահամյան (բ.գ.դ., պրոֆ., ՀՀ ԳԱԱ թղթ. անդ.),  
Մ.Ի.Աղաջանով (կ.գ.դ., պրոֆ.), Ե.Ս.Ամիրխանյան (բ.գ.թ.),  
Գ.Ա.Գևորգյան (կ.գ.դ., պրոֆ.), Ե.Ս.Գևորգյան (կ.գ.դ., պրոֆ., ՀՀ ԳԱԱ թղթ. անդ.),  
Ա.Ա.Գրիգորյան, Ե.Գ.Գրիգորյան (բ.գ.դ., պրոֆ.),  
Գ.Ա.Եգանյան (բ.գ.դ., պրոֆ.), Ա.Ռ.Երեմյանց (բ.գ.թ., դոց.),  
Պ.Ա.Չելվեյան (բ.գ.թ., դոց.), Ա.Վ.Չիլվյան (բ.գ.դ., պրոֆ.),  
Ա.Հ.Թռչունյան (կ.գ.դ., պրոֆ., ՀՀ ԳԱԱ թղթ. անդ.),  
Դ.Ն.Խոնդավերդյան (բ.գ.թ., պրոֆ.), Ս.Վ.Համբարձումյան (բ.գ.դ., դոց.),  
Հ.Լ.Ղազարյան (բ.գ.թ., դոց.), Ս.Ս.Ղամբարով (բ.գ.դ., պրոֆ.),  
Ն.Ա.Մելքիսյան (բ.գ.թ.), Ա.Մ.Մինասյան (բ.գ.դ., պրոֆ.),  
Լ.Բ.Մուրադյան (բ.գ.թ., դոց.), Ա.Հ.Ոսկանյան (բ.գ.թ., դոց.),  
Լ.Ս.Սահակյան (կ.գ.թ.), Ե.Ս.Սելկոյան (բ.գ.դ., պրոֆ.)

**Միջազգային խմբագրական խորհուրդ**

Մ.Աբաշիձե, MD, PhD (Վրաստան), Դ.Բախովադինով, MD, PhD (Տաջիկստան),  
Զ.Զիլաջայն, MD, PhD (Ֆրանսիա), Ա.Լ.Մելիքյան, MD, PhD (ՌԴ, Մոսկվա),  
Գ.Յոսավա, MD, PhD (Վրաստան), Լ.Պ.Պասպայան, MD, PhD (ՌԴ, Ս-Պ),  
Ե.Ռ.Ռոյտման, MD, PhD (ՌԴ, Ս-Պ), Ա.Ի.Վորոբյով, MD, PhD (ՌԴ, Մոսկվա),  
Ն.Բեյ Մ., MD, PhD (ԱՄՆ), Մ.Հեյզել Բուրտ, MD, PhD (ԱՄՆ)

**Համակարգչային ձևավորում**

Վ.Ա.Պողոսյան, Ա.Ս.Սահակյան

---

---

Լրատվական գործունեություն իրականացնող՝  
ՀՀ ԱՆ «Պրոֆ. Ռ.Հ.Յոյանի անվան Արյունաբանական կենտրոն» ՓԲԸ:

Հասցե՝ ՀՀ ք. Երևան 0014, Հ.Ներսիսյան 7  
Հեռ.՝ +374 10 283893  
Էլ փոստ՝ [armbjournal@gmail.com](mailto:armbjournal@gmail.com)  
Կայք՝ <http://journal.blood.am>

Վկայականի համարը՝ 01Ա016108, տրված՝ 14.08.1995:  
Համարի թողարկման պատասխանատու՝ Ս.Ս.Դադբաշյան:  
Տպաքանակը՝ 300: Ծավալը՝ 55 էջ:

---

---

# ARMENIAN JOURNAL OF BLOOD AND CANCER

---

---

## **Главный редактор**

С.С.Дагбашян (д.м.н., проф.)

## **Заместитель главного редактора**

П.А.Казарян (д.б.н., проф.)

## **Ответственный секретарь**

А.А.Пепанян (к.б.н., доц.) [arminepepanyan@gmail.com](mailto: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),  
Р.М.Арутюнян (д.б.н., проф., чл.-корр. НАН РА), А.М.Галстян (д.м.н., проф., чл.-корр. НАН РА),  
М.А.Давтян (д.б.н., проф., акад. НАН РА)

## **Редакционный совет**

Р.А.Абрамян (д.м.н., проф., чл.-корр. НАН РА),  
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.С.Геворкян (д.б.н., проф., чл.-корр. НАН РА),  
А.А.Григорян, 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.),  
А.М. Минасян (д.м.н., проф.), 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),  
Д.Н.Худавердян (д.м.н., проф.)

## **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**

В.А.Погосян, А.С.Саакян

---

---

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](mailto:armbjournal@gmail.com)

Сайт: <http://journal.blood.am>

Номер свидетельства: 01 А 016108 от 14.08.1995.

Подписано в печать: 18.01.2017.

Сдано в набор: 18.01.2017.

Ответственный за номер: С.С.Дагбашян.

Тираж 300 экземпляров. Объем 55 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. <b>СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ КРИОКОНСЕРВИРОВАНИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК</b><br>С.С.Дагбашян, А.А.Пепанян, К.И.Израелян .....  | 5  |
| 2. <b>ԱՐՅՈՒՆԱՏՎՈՒԹՅԱՆ ԶԱՐԳԱՑՈՒՄԸ ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅՈՒՆՈՒՄ</b><br>Ս.Ս.Դաղբաշյան, Ս.Մ.Հովհաննիսյան, Ա.Հ.Ասոյան, Ա.Գ.Շամիրյան, Ա.Մ.Դուրմանյան .....  | 14 |
| 3. <b>CD200 ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ԽՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ԼԻՄՖՈԼԵՅԿՈՋԻ ՏԱՐԲԵՐԱԿԻՉ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ</b><br>ԳՈՐԾԸՆԹԱՑՈՒՄ ԵՎ ԳՐԱ ՀՆԱՐԱՎՈՐ ԳԵՐԸ ԻՆՖԵԿՑԻՈՆ ԲԱՐԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱՌԱՋԱՑՄԱՆ ՄԵՋ<br>Ա.Յ.Այվազ, Ա.Գ.Սևոյան, Ս.Ս.Դաղբաշյան .....                               | 18 |
| 4. <b>ALL-MB-2008 ԾՐԱԳՐՈՎ ԲՈՒԺՎՈՂ ՍՈՒՐ ԼԻՄՖՈԼԵՄՈՍԻՏՈՅԻՆ ԼԵՅԿՈՋՈՎ ՀԻՎԱՆԴԻ ԵՐԵԽԱՆԵՐԻ</b><br>ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ<br>Ս.Ս.Դաղբաշյան, Լ.Մ.Քրմոյան, Ա.Հ.Զախարյան, Լ.Հ.Վաղարշակյան, Ն.Ա.Մեղիկիյան, Լ.Ս.Սահակյան, . . . .                    | 22 |
| 5. <b>ТРАНСФУЗИОННАЯ ТАКТИКА ПРИ ЗАТРУДНЕНИЯХ С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ ГРУППЫ КРОВИ РЕЦИПИЕНТА</b><br><b>ИЛИ ПОДБОРОМ ЭРИТРОЦИТОВ</b><br>Н.О.Мусаелян, А.Р.Еремянц, М.С.Абовян .....  | 27 |
| 6. <b>СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ И ПОРАЖЕНИЙ НОСОГЛОТКИ ПРИ</b><br><b>ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ С НЕВЫРАЖЕННОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИЕЙ У БОЛЬНЫХ РАЗНЫХ</b><br><b>ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП</b><br>Ա.Ր.Շաապուნი, Ա.Լ.Մխիտարյան ..... | 31 |
| 7. <b>ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ</b><br><b>У БОЛЬНЫХ РАЗНОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ РЕГИОНАЛЬНОЙ</b><br><b>ЛИМФАДЕНОПАТИИ</b><br>Ա.Ր.Շաապուნი .....                   | 36 |
| 8. <b>«ՆԱՐԻՆԵ»-Ի ԱՐԴՅՈՒՆԱՏՎԵՏՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՐՅԱՆ ՈՐՈՇ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ</b><br><b>Պ.Ա.Ղազարյան, Լ.Հ.Հակոբյան, Ա.Հ. Զախարյան .....</b>  | 40 |
| 9. <b>НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ ПОРАЖЕНИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ</b><br><b>ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ</b><br>Լ.Ք. Խաչատրյան, Լ.Գ.Տիմոնյան .....  | 45 |
| 10. <b>ИЗМЕНЕНИЯ ПАРОДОНТА ПРИ НЕКОТОРЫХ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С</b><br><b>В.Ю.Азатян .....</b>  | 51 |

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ КРИОКОНСЕРВИРОВАНИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

С.С.Дагбашян, А.А.Пепанян, К.И.Израелян

*Гематологический центр имени проф. Р.Еоляна МЗ РА*

**К**риоконсервирование гемопоэтических стволовых клеток является одним из важнейших звеньев их клинического применения, особенно в гематологии. Без замораживания клетки в жидком агрегатном состоянии могут храниться лишь в течение короткого промежутка времени – до 72 часов. Процессинг клеток предполагает потерю определенной части клеточной массы. Концентрация ядросодержащих клеток, равная  $200 \times 10^6/\text{мл}$  и выше, считается безопасной и эффективной для их хранения. В качестве основного криоконсервирующего агента используется 5-10% диметилсульфоксид, однако в большинстве центров применяют различные добавки. Большинство криоцентров практикуют замораживание с контролируемой скоростью. Нужны дальнейшие исследования для создания оптимального и стандартизированного протокола криоконсервирования с целью уменьшения побочных эффектов и повышения эффективности лечения пациентов, нуждающихся в трансплантации.

**Ключевые слова:** *гемопоэтические стволовые клетки, криоконсервирование, диметилсульфоксид, трансплантация*

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) уже свыше 10 лет применяется в лечении доброкачественных и злокачественных гематологических и негематологических заболеваний. Трансплантация ГСК может быть аутологичной, когда в качестве донора выступает сам пациент, который отдает свои собственные клетки для более позднего использования, и аллогенной, когда донором служит другой человек. При аллогенной трансплантации СК преимущественно используются в течение 72 часов и не нуждаются в хранении. При аутологичной трансплантации клеточных продуктов, а также при применении СК пуповинной крови, СК должны быть консервированы после забора, чтобы быть использованными позднее [13].

Основными источниками ГСК для использования в клинике являются костный мозг, прогениторные гемопоэтические клетки периферической крови и СК пуповинной крови. Быстро растет интерес к клиническому применению мезенхимальных и индуцированных плюрипотентных СК. Терапевтические стратегии применения подобных клеточных продуктов в большой степени зависят от эффективного их сохранения для использования в назначенное время. Потребность в наличии подобных клеточных продуктов диктует необходимость разработки и совершенствования процедур заготовки и хранения СК для повышения процента приживляемости трансплантата при одновременном снижении его токсичности.

Криоконсервирование СК проводится соответственно следующим основным принципам:

1. циторедукция и процессинг свежесобранных графтов,
2. приготовление криоконсервирующего раствора и его добавление к графтам,
3. оценка жизнеспособности и целостности графтов, проверка на наличие/отсутствие микробной контаминации,

4. замораживание СК,
5. размораживание криоконсервированных графтов,
6. процессинг размороженных графтов, включающий отмычку от криоконсервирующего раствора.

Необходимо отметить, что на сегодняшний день не существует единого стандартизированного протокола криоконсервирования СК, различные центры заготовки и криоконсервирования используют различные техники консервации.

*Основные виды СК:*

1. *Гемопоэтические СК*, которые используются в терапевтических целях уже более 50 лет. По данным Gatwohl A. et al [12], к 2006 году проведено 50417 трансплантаций ГСК, из которых – 21516 (43%) аллогенных и 28901 (57%) аутологичных. Аллогенные ГСК в основном используются сразу же после забора, а аутологичные и ГСК пуповинной крови криоконсервируются. Необходимо отметить, что год от года возрастает количество криоконсервированных образцов пуповинной крови, а время их хранения в специализированных банках пуповинной крови уже превышает 15-20 лет.

2. *Мезенхимальные СК* были впервые обнаружены в 1976 году в строме костного мозга как клетки, способные формировать мезенхимальные компоненты – кости, хрящи, жировую ткань. Наряду с большим потенциалом к регенерации поврежденных тканей мезенхимального происхождения, они являются мощными иммуномодуляторами, используемыми в лечении аутоиммунных заболеваний и подавлении реакции «трансплантат против хозяина» [10].

3. *Эмбриональные СК человека* являются наиболее примитивными прекурсорными клетками в организме человека с неограниченным потенциалом к самообновлению и способностью дифференцироваться в любой тип

клеток. Свойство плюрипотентности делает их мощными кандидатами для использования в регенеративной медицине.

4. *Индукцированные плюрипотентные СК* – это соматические клетки, которые методом генетического перепрограммирования превращены в клетки с плюрипотентными свойствами. Эти клетки впервые описаны в 2007 году как клетки, которые могут быть применены в регенеративной медицине вместо эмбриональных СК, не используемых по этическим соображениям.

В данном обзоре приводятся общие подходы к заготовке, криоконсервированию и хранению ГСК.

*Хранение без замораживания.* В некоторых случаях, когда центры заготовки и консервации СК географически удалены от места забора биологического материала, клеточная суспензия либо краткосрочно, до клинического применения, либо при транспортировке хранится в жидком агрегатном состоянии. В некоторых исследованиях сообщается о влиянии температуры, длительности и среды хранения на функциональную активность СК. Для пуповинной крови и прогениторных гемопоэтических клеток периферической крови и костного мозга оптимально краткосрочное хранение клеток до  $+4^{\circ}\text{C}$ . Основным обоснованием для выбора данной температуры явилось сообщение о формировании кристаллов льда и, соответственно, гибели клеток при низких температурах. Однако, как было показано, плазма человека замерзает при  $-0,8^{\circ}\text{C}$ . В исследовании [17] утверждается о возможности хранения ГСК без добавления криоконсерванта в среде Университета Висконсина при  $-2^{\circ}\text{C}$  до 72 часов. При таких условиях хранения потери в количестве и функциональной активности ядросодержащих клеток после размораживания составили менее 10%. При этом эти данные превосходили результаты, полученные в случае хранения клеток в течение такого же промежутка времени с диметилсульфоксидом (ДМСО) при  $-80^{\circ}\text{C}$ . Результаты этого и других исследований указывают на то, что для краткосрочного хранения клеток до 72 часов больше подходит хранение в районе точки кристаллизации.

Предшествующий криоконсервированию процессинг клеток включает процедуры по забору клеточной суспензии, экстракции клеток, редукции объема и добавлению криоконсерванта. Процессинг выполняется в строго стерильных условиях. Он включает также идентификацию донора по этикетке на криопакете со СК, общую оценку собранного материала, микробиологическое исследование образца на стерильность.

В случае необходимости уменьшения объема для концентрирования требуемой популяции клеток образец подвергается центрифугированию и ресуспендированию остатка. Как известно, что в процессе уменьшения объема материала наблюдается потеря активных клеток. Это

особенно актуально для образцов пуповинной крови, в которых количество клеток малочисленно. Поэтому процесс редукции объема клеток при их префризиринговой обработке остается объектом постоянных исследований. Так, в исследовании Koliakos et al. [14] сообщается об уменьшении клеточных потерь при их обработки в присутствии 2% гидроксиэтиленкрахмала (ГЭК).

*Концентрация клеток.* До недавнего времени высокая концентрация клеток в криоконсервированных образцах считалась вредной для их жизнеспособности. Более того осмотический шок в процессе манипуляций с клетками потенциально ассоциировался с неблагоприятным эффектом. Поэтому рекомендуемая концентрация клеток в криоконсервированных образцах ГСК была менее  $20 \times 10^6/\text{мл}$ . Однако это привело бы к тому, что для каждого пациента потребовалось бы заготовить в общей сложности около 7 л образцов. Law и другие установили [15], что ГСК имеют высокую осмотическую резистентность, что привело к мысли о возможности сохранения высоких концентраций клеток в меньшем объеме. После серии клинических исследований было установлено, что высокие концентрации клеток в криоконсервированных образцах совместимы с хорошей функциональной активностью и кинетикой приживления. Количество клеток в  $100\text{-}200 \times 10^6/\text{мл}$  также ассоциировалось с хорошими функциональными характеристиками ГСК. В исследовании, проведенном в Бразилии, было изучено влияние концентрации СК периферической крови в образце на жизнеспособность, функциональные характеристики и кинетику приживления. Не было обнаружено существенных различий между параметрами, полученными при  $100 \times 10^6/\text{мл}$  и  $200 \times 10^6/\text{мл}$  клеток [2]. Сегодня концентрация клеток  $200 \times 10^6/\text{мл}$  и более клеток считается наиболее эффективной для консервирования.

*Диметилсульфоксид.* Образец, предназначенный для долгосрочного хранения, содержит собранные СК, среду для разбавления и криопротектор. Обычно криоконсервирующий раствор (раствор для разбавления + криопротектор) добавляется в клеточный концентрат в соотношении 1:1 по объему. Выбор оптимального криоконсервирующего раствора остается предметом целенаправленных исследований. Зачастую в качестве среды для разбавления используется криопреципитированная аутологичная или аллогенная плазма, широко используется раствор человеческого сывороточного альбумина.

Наиболее широко используемым и хорошо описанным (1959) криоконсервантом является ДМСО. ДМСО был синтезирован в 1867 году Александром Зайцевым. С тех пор он используется в деревообрабатывающей промышленности. Описано его медицинское применение при различных заболеваниях опорно-двигательной системы,

аутоиммунных и метаболических заболеваниях, включая гонартроз, интерстициальный цистит, амилоидоз. Являясь амфипатической молекулой малого размера, ДМСО проникает в ГСК, действует как сильный разрушитель водородных связей, оказывая коллигативный эффект. Во время инфузии ГСК в результате экскреции ДМСО через дыхательные пути во рту ощущается типичный чесночно-томатный привкус.

Несмотря на широкий спектр фармакокинетических свойств, в том числе проникновение через гематоэнцефалический барьер, ДМСО обладает токсичным действием на все органы – ЦНС, дыхательную систему, систему свертывания крови, желудочно-кишечный тракт, печень, кожу, сердечно-сосудистую систему, почки. Общие и наиболее часто регистрируемые побочные эффекты ДМСО – желудочно-кишечной и сердечно-сосудистой природы. В более 70% случаев наблюдается тошнота и спастические боли в животе. В ранних исследованиях Davis et al. [9] показано, что частота побочных эффектов прямо пропорциональна объему вливаемого ДМСО и количеству продуктов лизиса клеток. С высокой частотой обнаруживаются и вазовагальные реакции с гипотензией и брадикардией. В мультицентровом исследовании, проведенном Windrum et al. [25], где приведены данные от 97 ЕМВТ центров трансплантации, показано, что другие побочные эффекты ДМСО (кроме тошноты и рвоты) регистрируются у 1-го из 50 трансплантированных пациентов, что в целом составляет 2,2% от общего числа обследованных. Из них наиболее часто регистрировались кардиоваскулярные эффекты – в 27% центров. Ваголитический эффект ДМСО был обнаружен еще в 1965 году в эксперименте на животных. Считается, что гипотензия при инфузии СК связана с ДМСО-индуцированным выбросом гистамина. Между тем концентрат ГСК трансплантируют реципиенту обычно сразу же после размораживания при температуре +4-8°C. Поэтому полагают, что значительное число случаев гипотензии обусловлено влиянием температуры. Вместе с тем, премедикация реципиентов СК проводится с использованием глюкокортикоидов, маннитола, гидратирующих и антигистаминных препаратов. Следовательно, большинство кардиоваскулярных побочных эффектов, включая часто наблюдаемые эпизоды гипотензии, являются мультифакторными: сужение сосудов гладких мышц под действием ДМСО, гидратация в комбинации с маннитолом, влияние глюкокортикоидов в присутствии антигистаминных препаратов. При этом приступы гипотонии наиболее часто случаются при отсутствии антигистаминной премедикации. С действием ДМСО потенциально связаны также электрокардиографические отклонения, отек легких, редко – остановка сердца.

При инфузии ГСК наблюдающиеся респираторные

эффекты также можно отнести к токсичному действию ДМСО. Нередко встречается умеренный бронхоспазм и субклиническое снижение дыхательной емкости легких, однако описаны и тяжелые респираторные депрессии [6].

Другими, не часто наблюдаемыми токсичными эффектами ДМСО являются анафилактический шок, почечная недостаточность, судороги, острая печеночная недостаточность, гемолиз.

Описанные выше явления приводят к необходимости снизить токсическое влияние ДМСО на реципиента ГСК. Для решения этой задачи используется несколько принципиальных подходов:

- снижение концентрации ДМСО в концентрате ГСК,
- создание клеточного продукта с высокой концентрацией ГСК в меньшем объеме, соответственно, с низким кумулятивным действием ДМСО,
- пролонгированная инфузия с менее интенсивным воздействием ДМСО,
- деплеция ДМСО после размораживания клеточного продукта,
- использование альтернативного криоконсерванта – либо только его, либо в комбинации с ДМСО.

В большинстве центров трансплантации все еще стандартной считается конечная концентрация ДМСО в 10 процентов. Тем не менее, были исследованы более низкие концентрации ДМСО, в частности их влияние на количество клеток, их жизнеспособность и колониобразующую активность. Концентрация ДМСО в 5% давала сопоставимые результаты с 10%-ным ДМСО, а 2%-ная концентрация ДМСО приводила к повреждению целостности клеток при заморозке. В ретроспективном исследовании [1] изучали ГСК периферической крови 103 пациентах с лимфомой и миеломой, подвергнутых ауто трансплантации после высокодозной химиотерапии. ГСК были криоконсервированы в 10 и 5 процентном ДМСО. Клинические данные (восстановление количества нейтрофилов и тромбоцитов), полученные после использования криоконсервированных клеток и в первом, и во втором случае были практически одинаковыми.

*Добавки к ДМСО.* В последние годы в качестве добавок к криоконсерванту используются дисахариды – трегалоза и сахароза [8]. Хотя точный механизм действия этих малых молекул пока не выяснен, было продемонстрировано, что в их присутствии целостность мембраны и белков в процессе замораживания хорошо сохраняется. Наряду с нетоксичностью, эти соединения обладают определенными благоприятными фармакокинетическими свойствами. Так, трегалоза не способна проникать внутрь клеток, что облегчает ее удаление из клеточного продукта в процессе отмывания после размораживания. Было показано, что результаты, полученные при использовании комбинации

трегалоза-сахароза-ДМСО с конечной концентрацией последнего в продукте, равной 2,5%, сопоставимы с данными при консервировании в стандартном 10%-ном ДМСО [23].

На роль превосходных криоконсервирующих добавок претендуют и гидрофильные макромолекулы. В эту группу веществ входят альбумин, модифицированный желатин, ГЭК, поливинилпирролидон и полиэтиленоксид. Они также имеют фармакокинетическое преимущество, заключающееся в возможности находиться только во внеклеточной среде и элиминации при отмывании клеток. Из них наиболее хорошо изучен ГЭК, в частности в комбинации с ДМСО. В рандомизированном клиническом исследовании III фазы, в котором участвовали пациенты, прошедшие высокодозную химиотерапию с поддержкой аутологичных ГСК периферической крови, комбинация 5%-ного ДМСО и 6%-ного ГЭК ассоциировалась с успешным длительным сохранением ГСК периферической крови [18]. Хотя восстанавливаемость количества тромбоцитов и медиана переливаемых продуктов крови между этими двумя группами не отличалась, пациенты, получившие клеточный продукт, криоконсервированный в присутствии ДМСО и ГЭК, восстанавливали количество нейтрофилов в среднем на 1 день раньше и получали антибиотикотерапию на день меньше ( $P=0.04$ ), чем пациенты, ГСК которых были заморожены только в присутствии ДМСО.

К сожалению, гемопоэтические и другие СК, в частности эмбриональные СК человека, в процессе криоконсервирования подвергаются апоптотической трансформации. Это привело к исследованию ингибиторов каспаз в качестве криоконсервирующих добавок. Исследования на клеточных культурах были недавно подтверждены в *in vivo* экспериментах [24]. Проводятся эксперименты по применению в качестве криоконсервирующих добавок и других веществ, таких, как например,  $\alpha$ -токоферол, каталаза [19].

*Скорость замораживания.* Оптимальный метод заморозки концентрата клеток до заданной температуры все еще остается предметом дискуссий. Во многих странах стандартом является замораживание с контролируемой скоростью. Основным обоснованием для выбора этого метода является ограниченное повреждение клеток в процессе заморозки, особенно в эвтектической точке перехода. В точке эвтектики происходит переход жидкой фазы в твердую с выделением тепла. Длительная экспозиция клеток в этой точке считается вредной для их жизнеспособности. При контролируемом консервировании вначале замораживают медленно, со скоростью 1-2°C в минуту до температуры -5°C, затем, в районе точки эвтектики, – очень быстро, во избежание повреждения клеток при выделении тепла, далее образец с заданной

скоростью охлаждается до необходимой конечной температуры -135-(-160)°C. После этого концентрат клеток помещают в контейнеры с жидким азотом на длительное хранение. Однако справедливо отметить, что подобная технология требует наличия сложного дорогостоящего оборудования и хорошо обученного персонала.

Существуют исследования, в которых сообщается о хорошей жизнеспособности СК и высоком потенциале восстановления гемопоэза при замораживании костного мозга и ГСК периферической крови с неконтролируемой скоростью [3]. В доклинических исследованиях, проведенных Balint et al. [4], были сравнены протоколы заморозки образцов костного мозга мышей с контролируемой и неконтролируемой скоростью. После размораживания и отмывания графтов были оценены количество ядросодержащих клеток, их жизнеспособность и функциональная активность (MRA, CFU-S и CFU-GM). Несмотря на то, что количество ядросодержащих клеток и их жизнеспособность при обоих протоколах заморозки были в пределах референтных значений, результаты тестов функциональной активности, в частности CFU-S и CFU-GM, были лучше при заморозке с контролируемой скоростью. В другом рандомизированном проспективном контролируемом исследовании [21], полученные методом афереза ГСК периферической крови, предназначенные для трансплантации онкологическим пациентам, были разделены в 2 криопакета, один из которых был криоконсервирован с контролируемой, а другой – с неконтролируемой скоростью заморозки. После размораживания в клеточном продукте были оценены количество ядросодержащих и CD34+ клеток, их жизнеспособность и пролиферативная активность (CFU-GM). Не было обнаружено различий в количестве клеток и их жизнеспособности, но результаты анализа пролиферативной активности были лучше в криопакетах, замороженных с контролируемой скоростью. В задачу исследования не входила оценка клинических данных трансплантированных пациентов (кинетика приживления, выживаемость), поэтому остается неясным вопрос о том, к какому клиническому исходу привели обнаруженные различия в функциональной активности ГСК. Однако можно с уверенностью констатировать, что как контролируемое, так и неконтролируемое замораживание являются вполне приемлемыми методами для сохранения ГСК. Справедливо отметить, что во многих центрах консервирование с контролируемой скоростью используется только для замораживания костного мозга. Необходимы дальнейшие серьезные исследования для изучения клинических результатов, полученных при различных типах замораживания для выяснения вопроса о том, действительно ли целесообразно применять более дорогостоящий и сложный метод заморозки СК с контролируемой скоростью.



*Температура хранения.* Минимальным требованием к температуре для долгосрочного хранения ГСК является техническая осуществимость и успешный клинический исход. Температура хранения ГСК различна в разных криоцентрах и колеблется между  $-196^{\circ}\text{C}$  и  $-80^{\circ}\text{C}$ . Первоначально повсеместно применяемая температура хранения  $-196^{\circ}\text{C}$ , которая характерна для азота в жидкой фазе, в значительной степени заменена на хранение в парах азота при  $-156(-135)^{\circ}\text{C}$ . Поводом для этого послужило известие о том, что инфекционные патогены способны выживать и размножаться при  $-196^{\circ}\text{C}$ . В 1990 году появилось сообщение об инфицировании 6 реципиентов костного мозга гепатитом В. Как выяснилось впоследствии, утечка из криопакета со СК одного ауто-донора костного мозга привела к вирусной контаминации других 5-и криопакетов, которые хранились в том же криохранилище. В исследовании McCullough et al. [19] были сравнены образцы с ГСК периферической крови, хранящиеся в течение 2 лет при различных температурах. Не было обнаружено никаких существенных различий в исследуемых параметрах при хранении клеток в жидкой фазе азота при  $-196^{\circ}\text{C}$  или в холодильной камере при  $-135^{\circ}\text{C}$ .

*Микробная контаминация.* В процессе обработки клеточного продукта возможна его контаминация инфекционными патогенами. Это может случиться при заборе СК, транспортировке их в отделения по обработке клеток, при префризинговом процессинге ГСК, после размораживания и отмывания клеток и, наконец, при инфузии конечного продукта. Микробная контаминация может встречаться с различной частотой: при обработке ГСК периферической крови реже – с частотой 0-4,5%, при обработке пуповинной крови и костного мозга намного чаще – до 26% случаев, даже при применении строго асептических протоколов. С другой стороны, бактерии, грибы и вирусы способны выживать в жидком

азоте и приводить к перекрестной контаминации образцов, помещенных на хранение в тот же контейнер. В подавляющем большинстве случаев наблюдается контаминация бактериями, составляющими микрофлору кожи, и другими комменсальными организмами. Однако могут обнаруживаться условно-патогенные и непатогенные организмы [20].

Некоторые авторы ставят под сомнение клиническую значимость микробной контаминации продукта ГСК. Так, в исследовании, проведенном в онкологическом центре MD Андерсена, проведен анализ инфузий 3078 ауто- и аллогенных образцов ГСК за 6 лет [20]. Культуры были взяты после афереза или забора костного мозга, до инфузии свежего продукта ГСК (в основном аллогенного) и после размораживания/инфузии клеточного продукта. Как было показано, общий уровень позитивных культур был относительно низким – около 1,2%, при этом наиболее часто обнаруживаемыми микроорганизмами были коагулазонегативные стафилококки. 21,6% пациентов умерли в посттрансплантационный период, и ни один из них – по причине использования контаминированных клеток. Ряд исследований, проведенных по этому поводу, позволяет прийти к заключению о том, что, во-первых, чаще всего микробную контаминацию вызывают кожные комменсалы; во-вторых, число положительных культур после забора костного мозга относительно выше, чем в продукте, полученном путем афереза; в-третьих, самый большой процент положительных культур наблюдается непосредственно после забора СК, самый маленький – после криоконсервирования. Это позволяет предположить об определенном антимикробном эффекте процедуры криоконсервирования, и, возможно, криоконсерванта ДМСО. В таблице 1 приведены основные микроорганизмы, обнаруживаемые в контаминированном продукте СК, и частота их встречаемости в позитивных культурах.

Таблица 1

**Микроорганизмы, обнаруживаемые в контаминированном продукте СК, и частота их встречаемости в позитивных культурах**

| Микроорганизмы   | Частота встречаемости в позитивных культурах |
|--|--|
| Staphylococcus epidermidis и другие коагулазно негативные стафилококки (CNS) | 33,1-87,2%                                   |
| Propionibacterium acni   | 0,1-27,2%                                    |
| Staphylococcus aureus  | 0-2,3%                                       |
| Bacillus cereus и другие бациллы   | 0-0,8%                                       |
| Pseudomonas spec. (aeruginisa, putida and fluoresces)                        | 0-0,8%                                       |
| Corynebacterium spec.  | 0-6,5%                                       |
| Stenotrophomonas maltophilia   | 0-5,9%                                       |
| Aspergillus fumigatus  | 0-7,6%                                       |

*Срок хранения.* Необходимо отметить, что максимальный срок хранения СК все еще не выяснен. При помощи клоногенных тестов показано, что результаты BFU-E и CFU-GM могут снижаться в процессе криоконсервирования, в то время как количество ядросодержащих и CD34+ клеток сохраняется довольно хорошо. На иммунодефицитных NOD/SCID мышцах показана хорошая приживляемость криоконсервированных графтов. Kobylka et al. с помощью проточной цитометрии показали хорошие показатели функциональной активности СК пуповинной крови, хранившейся в течение 15 лет, а Broxmeuer et al. продемонстрировали восстановление гемопоэза у сублетально облученных NOD/SCID мышцей [7]. Опыт клинического применения долго хранившихся криоконсервированных графтов малочислен. Также остается неясным вопрос о том, какой из применяемых на сегодня протоколов криоконсервирования дает лучшие результаты при клиническом применении.

*Криопакеты.* Минимальным требованием к пакетам, предназначенным для длительного хранения ГСК, является обеспечение целостности и стабильности образца в течение долгого промежутка времени. В то же время они должны иметь низкую стоимость, возможность многократного использования, быть экологически устойчивыми и занимать мало места в хранилище. Сегодня большинство криоцентров для предотвращения перекрестной контаминации используют дополнительный криопакет.

Наиболее часто для долгосрочного хранения используются пакеты на основе этиленвинилацетата (ЭВА). В 2002 году появились сообщения о повреждении пакетов на основе ЭВА, в которых хранились ГСК периферической крови с уровнем микробной контаминации до 42%. Имеются данные о повреждении 3,5% пакетов на основе ЭВА с пуповинной кровью после 6-7-летнего хранения в жидком азоте. Как показывают результаты исследований, при температуре -15°C ЭВА переходит в состояние стекла, что делает его хрупким и потенциально ломким при хранении ниже указанной температуры. Поэтому сегодня в качестве основы для криопакетов исследуются другие материалы. В недавних публикациях Woods et al. [26] описал криопакет на основе циклического олифенового полимера с хорошими криофизическими свойствами. В другом сообщении описан опыт успешного использования многоразовых криоконтейнеров из нержавеющей стали, специально разработанных для ГСК периферической крови.

*Отмывание от ДМСО.* Размораживание клеточного продукта обычно проводится у постели больного. Концентрат ГСК размораживают до «слякотного» состояния и медленно вливают пациенту под пристальным вниманием медицинского персонала.

Ввиду того, что число токсических явлений от

присутствия ДМСО повышаются по мере увеличения числа трансплантаций, были разработаны протоколы по снижению количества ДМСО в инфузируемом продукте. Некоторые из них приводили к снижению содержания ДМСО в 2 log. Однако существует опасение, что отмывание может негативно сказаться на кинетику приживления ГСК. Лишь в немногих проспективных исследованиях оценено влияние отмывания ГСК на развитие токсических явлений, связанных с ДМСО, и восстановление гемопоэза.

В исследовании, проведенном Akkok et al. [1] сообщалось о 53 пациентах, получивших высокодозную терапию с трансплантацией ГСК периферической крови при множественной миеломе, неходжкинской лимфоме и амилоидозе. Максимальное время хранения до консервирования было менее 24 часов. Криоконсервант содержал АВ аллогенную плазму, замораживание проводили с контролируемой скоростью. Пациентам инфузировали графты либо непосредственно после размораживания (n=34), либо после удаления ДМСО путем однократного отмывания (n=19). Общее время, затраченное на отмывку, составило около 60 мин. После отмывки регистрировалась статистически достоверная потеря 23,1% CD34+ клеток. Тем не менее, внеклеточная концентрация ДМСО и количество нейтрофилов в отмывных клетках существенно снижались. В целом, количество побочных реакций, обусловленных инфузией, было значительно ниже у пациентов, получивших отмывные графты (16% против 36%). Длительность нейтропении и восстановление количества нейтрофилов в обеих группах пациентов были одинаковыми, однако восстановление количества тромбоцитов у пациентов, получивших отмывные графты, длилось на 2 дня дольше (14 дней против 12) и сопровождалось статистически достоверным увеличением эпизодов кровоточивости. Анализ результатов исследования позволил авторам прийти к заключению о том, что у некоторых групп пациентов простое однократное отмывание графтов может способствовать уменьшению количества побочных реакций, связанных от ДМСО, с терпимым компромиссом в кинетике приживления тромбоцитов.

Несмотря на вышеизложенное, отмывание ГСК из периферической крови и костного мозга не является рутинно проводимой процедурой, однако она имеет большую значимость при процессинге пуповинной крови после размораживания. Как известно, трансплантация ГСК пуповинной крови при лечении целого ряда заболеваний приобретает все большую популярность. На сегодняшний день совершено более 20 тыс. трансплантаций ГСК пуповинной крови, более 400 тыс. единиц пуповинной крови хранится в свыше 50 общественных банках СК. Процессинг ПК крови после размораживания проводят с добавлением равного объема 2,5-5% альбумина и декстрана 40. После

центрифугирования осажденные клетки ресуспендируют в свежем растворе альбумин-декстрана. Несмотря на то, что отмывание от криоконсерванта приводит к увеличению жизнеспособности оставшихся клеток, в конечном продукте снижается общее количество СК. Поэтому некоторыми авторами предложен альтернативный процессинг криоконсервированной ПК, исключая стадию центрифугирования после размораживания. В исследовании Barker et al. [5] этот метод отмывки был применен у 54 пациентов, получивших по 2 единицы ПК. Приживляемость донорских клеток была около 94%, а общее содержание инфузируемого ДМСО заметно ниже, чем при аутологичной трансплантации. Побочные реакции были управляемы, в том числе и почечные, возможно, индуцированные остаточным клеточным дебрисом.

*Функциональные оценочные тесты.* Самым важным конечным функциональным оценочным тестом является приживление графтов с последующим восстановлением желаемой физиологической функции – гемопоэза, в миелоаблативном организме. Однако, по понятным причинам, используются замещающие функциональные тесты, оценивающие активность графтов ГСК. К ним относятся подсчет клеток для выявления клеточных популяций с высоким пролиферативным потенциалом, тесты на жизнеспособность, клоногенные анализы, отражающие потенциал клеток давать начало определенной популяции клеток или же прямое исследование приживления ГСК в миелоаблативном или иммунодефицитном организме в (табл. 2).

Таблица 2

**Основные тесты, применяемые для оценки функциональной активности графтов**

| Биологическая функция       | Тип анализа  |
|-----------------------------|--|
| Подсчет клеток              | Количество клеток                                    |
|                             | Количество CD34+ клеток методом проточной цитометрии |
| Тесты на жизнеспособность   | Трипановый синий                                     |
|                             | 7-аминоактиномицин D                                 |
|                             | Иодид пропидия                                       |
|                             | SYTO16   |
|                             | Количество АлДГ+ клеток                              |
| Клоногенные тесты           | CFU-sd12, CFU-GM, CFU-GEMM                           |
|                             | BFU-E  |
|                             | LTC-IC   |
| Прямые тесты на приживление | Приживление на NOD/SCID мышах                        |

Наиболее часто используются подсчет общего количества ядросодержащих клеток и CD34+ клеток. Как было показано, их количество коррелирует с потенциалом восстановления гемопоэза при трансплантации ГСК. Другим тестом, который в последнее время применяется в проточной цитометрии и позитивно коррелирует с количеством жизнеспособных ГСК, является альдегиддегидрогеназа (АлДГ). АлДГ позитивные клетки имеют очень низкий апоптотический потенциал [27]. Трипановый синий, иодид пропидия и 7-аминоактиномицин D особенно сильно экспрессируются в мертвых клетках, что делает их прекрасными, легко выполнимыми тестами для оценки жизнеспособности клеток [16, 26]. Клоногенные анализы, такие как CFU-sd12, CFU-GM, CFU-GEMM, BFU-E, LTC-IC и прямой тест на приживление являются более сложными, требуют больших временных и финансовых затрат, наличие опытного персонала, оборудования и плохо стандартизированы. Поэтому в большинстве центров они не используются для рутинной оценки трансплантата.

Консенсус не был достигнут и в выборе оптимального теста для оценки качества трансплантата. Подсчет клеток

с/без определения CD34+ клеток, до сих пор остается наиболее часто используемыми. Между тем сообщается об определенных проблемах при использовании этих тестов. Во-первых, при подсчете CD34+ клеток наблюдается широкая межлабораторная вариабельность; во-вторых, по сравнению с числом ядросодержащих клеток, количество CD34+ клеток после размораживания может заметно снижаться, в-третьих, значительное количество CD34+ не является жизнеспособным. В исследовании, проведенном Pranke et al. [22], судя по 7-AAD анализу, лишь 1,8% CD34+ клеток после размораживания оказались живыми, 19,0% - находились в процессе апоптоза, а большинство (79,2%) – нежизнеспособными. Наконец, при использовании новых оценочных тестов (АлДГ и SYTO16) становится возможным комплексно оценить клоногенный/регенеративный потенциал СК. Несмотря на вышеуказанные проблемы, Yang et al. [27] показали, что количество жизнеспособных CD34+ клеток в графтах до и после замораживания является достоверным показателем успешного восстановления гемопоэза после трансплантации.

Таким образом, криоконсервирование ГСК

является одним важнейших звеньев их клинического применения, особенно в гематологии. Однако нужны дальнейшие исследования для создания оптимального и стандартизированного протокола криоконсервирования

для уменьшения побочных эффектов и повышения эффективности лечения пациентов, нуждающихся в трансплантации.

## ԱՐՅՈՒՆԱՍՏԵՂԾ ՑՈՂՈՒՆԱՅԻՆ ԲՋԻՋՆԵՐԻ ԿՐԻՈՊԱՀՊԱՆՄԱՆ ԱՐԴԻ ԽՆԴԻՐՆԵՐԸ

Ս.Ս.Դաղբաշյան, Ա.Ա.Պեպանյան, Կ.Ի.Իսրայելյան

ՀՀ ԱՆ Պրոֆ. Ռ.Յոլյանի անվան Արյունաբանական կենտրոն

Արյունաստեղծ ցողունային բջիջների կրիոպահպանումը նրանց կլինիկական կիրառման կարևորագույն օղակներից մեկն է հապկապես արյունաբանության ոլորտում: Առանց սառեցման բջիջները կարող են պահպանվել միայն կարճաժամկետ՝ 72 ժ. ընթացքում: Բջիջների պրոցեսինգի ժամանակ տեղի է ունենում բջջային զանգվածի որոշ մասի կորուստ: Կորիզ պարունակող բջիջների  $200 \times 10^6$ /մլ և ավելի կոնցենտրացիան համարվում է անվտանգ և արդյունավետ դրանց պահպանման համար: Իբրև հիմնական կրիոպահպանող նյութ՝ կիրառվում է 5-10% դիմեթիլսուլֆօքսիդ, սակայն կենտրոնների մեծամասնությունում կիրառվում են տարբեր հավելումներ: Կրիոկենտրոնների մեծ մասը կիրառում են սառեցում հսկվող արագությամբ: Հարկավոր են հետազոտություններ կրիոպահպանման օպտիմալ և ստանդարտացված պրոտոկոլների ստեղծման ուղղությամբ կողմնակի էֆեկտները նվազեցնելու և փոխպատվաստման կարիք ունեցող հիվանդների բուժման արդյունավետությունը բարձրացնելու համար:

**Բանալի բառեր՝** *արյունաստեղծ ցողունային բջիջներ, դիմեթիլսուլֆօքսիդ, կրիոպահպանում, փոխպատվաստում*

## MODERN PROBLEMS OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS CRYOPRESERVATION

S.S.Daghbashyan, A.A.Pepanyan, K.I.Israyelyan

Haematology center after Prof. R.Yeolyan MH RA

Cryopreservation of hematopoietic stem cells (HSC) is one of the most important parts of their clinical use, especially in hematology. In the liquid phase, without freezing the cells can only be stored for a short period of time – up to 72 hours. Cell processing involves a loss of a certain part of the cell mass. The concentration of nucleated cells equal  $200 \times 10^6$ /ml and more is considered safe and effective for their storage. As the main cryoprotectant the 5-10% dimethylsulfoxide is used, however in most centers various cryopreservative additives are used. Most cryocenters still practice controlled rate freezing. Further researches are necessary to define and standardize an optimal cryopreservation protocol for reduction of side effects and increase the effectiveness of treatment of the transplant patients.

**Keywords:** *hematopoietic stem cells, cryopreservation, dimethylsulfoxide, transplantation*

### Литература

1. Akkok C.A., Liseth K., Nesthus I. et al. Autologous peripheral blood progenitor cells cryopreserved with 5 and 10 percent dimethyl sulfoxide alone give comparable hematopoietic reconstitution after transplantation. *Transfusion*, 2008, 48(5), p. 877-883.
2. Alencar S., Garnica M., Luiz R. et al. Cryopreservation of peripheral blood stem cell: the influence of cell concentration on cellular and hematopoietic recovery. *Transfusion*, 2010, 50(11), p. 2402-2412.
3. Almici C., Ferremi P., Lanfranchi A. et al. Uncontrolled-rate freezing of peripheral blood progenitor cells allows successful engraftment by sparing primitive and committed hematopoietic progenitors. *Haematologica*, 2003, 88(12), p. 1390-1395.
4. Balint B., Ivanović Z., Petakov M. et al. The cryopreservation protocol optimal for progenitor recovery is not optimal for preservation of marrow repopulating ability. *Bone marrow transplantation*, 1999, 23(6), p. 613-619.
5. Barker J.N., Abboud M., Rice R.D. et al. A «no wash» albumin-dextran dilution strategy for cord blood unit thaw: high rate of engraftment and a low incidence of serious infusion reactions. *Biology of blood and marrow transplantation*, 2009, 15(12), p. 1596-1602.
6. Benekli M., Anderson B., Wentling D. et al. Severe respiratory depression after dimethylsulphoxide-containing autologous stem cell infusion in a patient with AL amyloidosis. *Bone marrow transplantation*, 2010, 25(12), p. 1299-1301.
7. Broxmeyer H.E., Srour E.F., Hangoc G. et al. High-efficiency recovery of functional hematopoietic progenitor and stem cells from human cord blood cryopreserved for 15 years. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003, 100(2), p. 645-650.

8. Buchanan S.S., Gross S.A., Acker J.P. et al. Cryopreservation of stem cells using trehalose: evaluation of the method using a human hematopoietic cell line. *Stem cells and development*, 2004, 13(3), p. 295-305.
9. Davis J., Rowley S.D., Santos G.W. Toxicity of autologous bone marrow graft infusion. *Progress in clinical and biological research*, 1990, 333, p. 531-540.
10. Dazzi, F., Krampera, M. Mesenchymal stem cells and autoimmune diseases. *Best practice & research. Clinical haematology*, 2011, 24(1), p. 49-57.
11. Donnenberg A.D., Koch E.K., Griffin D.L. et al. Viability of cryopreserved BM progenitor cells stored for more than a decade. *Cytotherapy*, 2002, 4(2), p. 157-163.
12. Gratwohl, A., Baldomero, H., Aljurf, M. et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *JAMA*, 2010, 303(16), p. 1617-1624.
13. Hunt C.J. Cryopreservation of Human Stem Cells for Clinical Application: A Review. *Transfusion medicine and hemotherapy*, 2011, 38(2), p. 107-123.
14. Ito C.Y., Kirouac D.C., Madlambayan G.J. et al. The AC133+CD38-, but not the rhodamine-low, phenotype tracks LTC-IC and SRC function in human cord blood ex vivo expansion cultures. *Blood*, 2010, 115(2), p. 257-260.
15. Johnson K.W., Dooner M., Quesenberry P.J. Fluorescence activated cell sorting: a window on the stem cell. *Current pharmaceutical biotechnology*, 2007, 8(3), p. 133-139.
16. Kobylka P., Ivanyi P., Breur-Vriesendorp B. Preservation of immunological and colony-forming capacities of long-term (15 years) cryopreserved cord blood cells. *Transplantation*, 1998, 65(9), p. 1275-1278.
17. Koliakos G., Alamdari D., Tsagias N. et al. A novel high-yield volume-reduction method for the cryopreservation of UC blood units. *Cytotherapy*, 2007, 9(7), 654-659.
18. Law P., Alsop P., Dooley D.C. et al. Studies of cell separation: a comparison of the osmotic response of human lymphocytes and granulocytomonocyte progenitor cells. *Cryobiology*, 1983, 20(6), p. 644-651.
19. Liu K., Gao Z., Jiang Y. et al. Collection, processing and cryopreservation of placental cord blood hematopoietic stem cells. *Journal of Peking University. Health sciences*, 2003, 35(2), p. 119-122.
20. Matsumoto N., Yoshizawa H., Kagamu H. et al. Successful liquid storage of peripheral blood stem cells at subzero non-freezing temperature. *Bone marrow transplantation*, 2002, 30(11), p. 777-784.
21. McCullough J., Haley R., Clay M. et al. Long-term storage of peripheral blood stem cells frozen and stored with a conventional liquid nitrogen technique compared with cells frozen and stored in a mechanical freezer. *Transfusion*, 2010, 50(4), p. 808-819.
22. Motta J.P., Gomes B.E., Bouzas L.F. et al. Evaluations of bioantioxidants in cryopreservation of umbilical cord blood using natural cryoprotectants and low concentrations of dimethylsulfoxide. *Cryobiology*, 2010, 60(3), p. 301-307.
23. Patah P.A., Parmar S., McMannis J. et al. Microbial contamination of hematopoietic progenitor cell products: clinical outcome. *Bone marrow transplantation*, 2007, 40(4), p. 365-368.
24. Perez-Oteyza J., Bornstein R., Corral M. et al. Controlled-rate versus uncontrolled-rate cryopreservation of peripheral blood progenitor cells: a prospective multicenter study. *Haematologica*, 2003, 83(11), p. 1001-1005.
25. Pranke P., Hendriks J., Alespeiti G. et al. Comparative quantification of umbilical cord blood CD34+ and CD34+ bright cells using the ProCount-BD and ISHAGE protocols. *Brazilian journal of medical and biological research*, 2004, 39(7), p. 901-906.
26. Rodrigues J.P., Paraguass-Braga F.H., Carvalho L. et al. Evaluation of trehalose and sucrose as cryoprotectants for hematopoietic stem cells of umbilical cord blood. *Cryobiology*, 2008, 56(2), p. 144-151.
27. Sangeetha V.M., Kale V.P., Limaye L.S. Expansion of cord blood CD34 cells in presence of zVADfmk and zLLYfmk improved their in vitro functionality and in vivo engraftment in NOD/SCID mouse. *PloS one*, 2010, 5(8), e12221.
28. Windrum P., Morris T.C., Drake M.B. et al. Variation in dimethyl sulfoxide use in stem cell transplantation: a survey of EBMT centres. *Bone marrow transplantation*, 2005, 36(7), p. 601-603.
29. Woods E J, Liu J., Derrow C.W. et al. Osmometric and permeability characteristics of human placental/umbilical cord blood CD34+ cells and their application to cryopreservation. *Journal of hemotherapy & stem cell research*, 2000, 9(2), p. 161-173.
30. Yang H., Acker J P, Cabuhat M. et al. Association of post-thaw viable CD34+ cells and CFU-GM with time to hematopoietic engraftment. *Bone marrow transplantation*, 2005, 35(9), p. 881-887.

*поступила 09.10.2016г.  
принята к печати 12.11.2016г.*

**ԱՐՅՈՒՆԱՏՎՈՒԹՅԱՆ ՉԱՐԳԱՑՈՒՄԸ ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅՈՒՆՈՒԲ**

**Ս.Ս.Դադբաշյան, Ս.Մ.Հովհաննիսյան, Ա.Հ.Ասոյան, Ա.Գ.Շամիլյան, Ա.Մ.Դումանյան**

*ՀՀ ԱՆ Պրոֆ. Ռ.Յոյանի անվան Արյունաբանական կենտրոն*

Հայաստանի Հանրապետության արյան ծառայությունների հիմնարկությունների 2014-2015 թթ-ի ընթացքում ստացված տվյալների համեմատական վերլուծությունը վկայում է, որ պատրաստված արյան ծավալը ուսումնասիրված ժամանակաշրջանում էական փոփոխությունների չի ենթարկվել: Դրա հետ մեկտեղ դիտվել է անհատույց և վնասարկի արյան դոնորների մասնաբաժնի աննշան նվազում հիվանդների հարազատների արյունատվությունների ավելացման հաշվին, այսինքն՝ կադրային դոնորների մասնաբաժնի նվազում: Նշվել է հեմոտրանսմիսիվ վարկների մարկյորների հանդիպման հաճախականության նվազեցում՝ 4,7%-ից մինչև 4,4%, բացառությամբ բրուցելյոզի հարուցիչի մարկյորի, որի մասնաբաժինը Հայաստանի մարզերում միջինում ավելացել է 2,1%-ից մինչև 2,4%, այն դեպքում, երբ Երևանում այն կազմել է ընդամենը 0,2%:

Արյան պատրաստման ծախսերի նվազեցման և որակի բարձրացման համար անհրաժեշտ է ակտիվացնել անհատույց արյունատվությունը՝ բարձրացնելով բնակչության տեղեկացվածության աստիճանը արյունատվության գործընթացի անվտանգության վերաբերյալ, ինչպես և կիրառել մոտիվացնող գործոններ:

Ապագայում անհրաժեշտ է ստեղծել Հայաստանի Հանրապետության ամբողջ տարածքում արյան ծառայությունների և ինֆեկցիոն բաժանմունքների համար միասնական էլեկտրոնային բազա, ինչը թույլ կտա հայտնաբերել և բացառել արյունատվության հակացուցում ունեցող հիվանդներին:

**Բանալի բառեր՝ արյունատվություն, արյան բաղադրամասեր, հեմոտրանսմիսիվ վարկներ, հանդիպման հաճախականությունը**

Բազմաթիվ երկրներում արյան ծառայությունները հատկապես բնական և տեխնոգեն աղետների պարագայում հաճախ բախվում են դոնորական արյան և նրա բաղադրամասերի անհրաժեշտ պահուստի ձևավորման, ինչպես նաև դրա որակի և անվտանգության ապահովման խնդրի հետ [2, 3]: Նշված իրավիճակները անհրաժեշտություն են ստեղծում արյան ծառայության հիմնարկությունները վերազինել ժամանակակից սարքավորումներով՝ արյան բաղադրամասերի ստացման, մշակման, պահեստավորման և տեղեկատվական տեխնոլոգիաների զարգացման նպատակով: Վերջին տարիներին արյունատվության կառուցվածքում առանձնակի տեղ է հատկացվում անհատույց դոնորների մասնաբաժնի ավելացմանը, ինչը հնարավորություն կտա ավելի շատ միջոցներ տրամադրել հիվանդների լաբորատոր հետազոտությունների, ախտորոշման և բուժման համար [1, 4, 5]: Հայաստանում դոնորության զարգացման նոր ուղիներ փնտրելու, ինչպես նաև իրական և պոտենցիալ դոնորների հետ աշխատելու արդյունավետությունը մեծացնելու նպատակով անհրաժեշտ է վերլուծել ոլորտի ներկայիս իրավիճակը՝ բացահայտելով խոցելի տեղերը, ինչին էլ նվիրված է տվյալ աշխատանքը:

**Հետազոտության նյութը և մեթոդները:** Հետազոտության նյութ են հանդիսացել Հայաստանի Հանրապետության արյան ծառայության ստորաբաժանումների կողմից 2014-2015 թթ-ին ներկայացված հաշվետվությունների տվյալները: Կատարվել է Հայաստանի մարզերի և Երևան քաղաքի

արյունատվության ընդհանուր ծավալի և արյան ծառայության կառուցվածքում անհատույց և հատուցվող դոնորների մասնաբաժնի, հեմոտրասֆուզիոն վարկների մարկյորների հանդիպման հաճախականության համեմատական վերլուծություն:

**Հետազոտության արդյունքները:** Հայաստանի Հանրապետության արյան ծառայության ստորաբաժանումների կողմից 2014-2015թթ-ի ներկայացված տվյալների (աղյուսակ 1) համեմատական վերլուծությունը վկայում է, որ արյունատվության ծավալները էական փոփոխությունների չեն ենթարկվել (1,8 % աճ):

Ընդ որում, նշված ժամանակահատվածում Հայաստանի Հանրապետության արյունատվությունների ծավալում ավելացել է մարզերի արյան ծառայությունների ստորաբաժանումների մասնաբաժինը 13,4%-ից մինչև 14,6%, իսկ Երևան քաղաքինը, ընդհակառակը, նվազել է 86,6%-ից մինչև 85,4%: Երևանում արյունատվության ծավալի 37,9%-38 % ապահովում է Պրոֆ. Ռ.Օ.Յոյանի անվան Արյունաբանական կենտրոնը: Երկրորդ տեղը զբաղեցնում է Նորք-Մարաշ բժշկական կենտրոնի արյան փոխներարկման բաժանմունքը որի կողմից հավաքագրված արյան ծավալը 2015թ-ին համեմատությամբ 2014թ-ի նվազել է 25,8%-ից մինչև 22,5%:

21,5%-ով ավելացել է Սուրբ Գրիգոր Լուսավորիչ Բժշկական կենտրոնի արյան փոխներարկման բաժանմունքի արյունատվության մասնաբաժինը՝ 2015 թ-ին կազմելով 9,85 %:

Հայաստանի տարածքում արյան դոնորների կառուցվածքի վերաբերյալ տվյալների վերլուծությունը վկայում է, որ դոնորների քանակը 2014-2015թթ.-ի ընթացքում ավելացել է 9654-ից մինչև 10096 (4,5%-ով) հիմնականում ոչկադրային դոնորների հաշվին (աղյուսակ 2):

2015թ-ին ավելացել է հիվանդների հարազատների արյունատվությունը՝ 45,6%-ից հասնելով 49%-ի: Դրա հետ մեկտեղ նվազել են արյան հավաքագրումները անհատույց (8,4%-ից մինչև 7,3%) և փոխհատուցվող (45,9%-ից մինչև 43,7%) դոնորներից:

Աղյուսակ 1

**Հայաստանի Հանրապետության 2014-2015թթ.-ի արյունատվության տվյալները**

| Հ/Հ                                     |                    | Արյունատվություն<br>2014թ.                              | Արյունատվություն<br>2015թ. |      |
|---|--------------------|---|----------------------------|------|
| 1                                       | Երևան              | Արյունաբանական կենտրոն                                  | 4387                       | 4426 |
| 2                                       |                    | Արաբկիր ԲԿ ԱՓԲ  | 167                        | 237  |
| 3                                       |                    | Նորք-Մարաշ ԲԿ ԱՓԲ                                       | 2997                       | 2621 |
| 4                                       |                    | Սուրբ Աստվածածին ծննդատան ԱՓԲ                           | 66                         | 46   |
| 5                                       |                    | Ճառագայթային բժշկության և այրվածքների ԳԿ ԱՓԲ            | 89                         | 148  |
| 6                                       |                    | Վնասվածքաբանության և օրթոպեդիայի Գ.Կ. ԱՓԲ               | 79                         | 106  |
| 7                                       |                    | Արմենիա ՀԲԿ ԱՓ  | 506                        | 495  |
| 8                                       |                    | Սուրբ Աստվածամայր ԱՓԲ                                   | 708                        | 732  |
| 9                                       |                    | Սուրբ Գրիգոր Լուսավորիչ ԱՓԲ                             | 942                        | 1145 |
| 10                                      |                    | Էրեբունի ԲԿ ԱՓԲ   | 1163                       | 1184 |
| 11                                      |                    | Վ.Ֆանարջյանի անվ. Ուռուցքաբանության Ազգային Կենտրոն ԱՓԲ | 468                        | 481  |
| Ընդամենը                                |                    | 11572   | 11621                      |      |
| 12                                      | Հայաստանի շրջաններ | Գյումրի ԱՓԿ   | 481                        | 539  |
| 13                                      |                    | Հրազդանի Արյան բանկ                                     | 190                        | 214  |
| 14                                      |                    | Սյունիքի ԱՓԿ  | 206                        | 211  |
| 15                                      |                    | Արմավիրի ԱՓԿ  | 329                        | 376  |
| 16                                      |                    | Լոռու ԱՓԿ   | 471                        | 543  |
| 17                                      |                    | Նոյեմբերյանի ԱՓԲ  | 42                         | 49   |
| 18                                      |                    | Դիլիջանի ԱՓԲ  | 3                          | 12   |
| 19                                      |                    | Բերդի ԱՓԲ   | 16                         | 6    |
| 20                                      |                    | Եղեգնաձորի ԱՓԲ  | -                          | -    |
| 21                                      |                    | Արտաշատի ԱՓԲ  | 55                         | 40   |
| Ընդամենը                                |                    | 1793  | 1990                       |      |
| <b>Արյունատվության ընդհանուր քանակը</b> |                    | <b>13365</b>  | <b>13611</b>               |      |

Աղյուսակ 2

**Արյան դոնորների կառուցվածքը Հայաստանի Հանրապետության տարածքում 2014-2015թթ.-ին (%-ով)**

| Դոնորներ              | 2014թ. | 2015թ. |
|-----------------------|--------|--------|
| Անհատույց             | 8,4    | 7,3    |
| Հիվանդների հարազատներ | 45,6   | 49     |
| Փոխհատուցվող          | 45,9   | 43,7   |

Արյունատվության համար դիմած անձանց արյան նմուշների սերոլոգիական հետազոտությունների (աղյուսակ 3) արդյունքները վկայում են, որ 2014-2015թթ.-ի ընթացքում հայտնաբերված հեմոտրանսմիսիլ հիվանդությունների մարկյորների հանդիպման

հաճախականությունը նվազել է 4,7%-ից մինչև 4,4%: Ընդ որում՝ 2015թ. ընթացքում հայտնաբերված դեպքերից Երևան քաղաքի արյան ծառայության ստորաբաժանումների մասնաբաժինը պակասել է մոտ 5%-ով (85,0%-ից 80,3%):

**Աղյուսակ 3**

**Հայաստանի Հանրապետության արյան ծառայությունների ստորաբաժանումների շճաբանական հետազոտությունների 2014-2015թթ.-ի տվյալները**

| Վարակի մարկյորներ  | 2014 թ.          |                  |                      | 2015 թ.          |                  |                      |
|--------------------|------------------|------------------|----------------------|------------------|------------------|----------------------|
|                    | Երևան<br>n=12294 | Մարզեր<br>n=1849 | Ընդհանուր<br>n=14143 | Երևան<br>n=12214 | Մարզեր<br>n=2200 | Ընդհանուր<br>n=14414 |
| ՄԻԱՎ               | 12               | 3                | 15                   | 10               | 0                | 10                   |
| HBs Ag             | 61               | 7                | 68                   | 42               | 8                | 50                   |
| Հակա HBcoreAB      | 375              | 35               | 410                  | 359              | 60               | 419                  |
| Հակա HCV Ab        | 71               | 14               | 85                   | 58               | 2                | 60                   |
| Treponema Pallidum | 25               | 2                | 27                   | 25               | 3                | 28                   |
| Brucella           | 26               | 39               | 65                   | 24               | 54               | 78                   |
| Ընդամենը           | 570              | 100              | 670                  | 518              | 127              | 645                  |

Ուշագրավ է, որ ՄԻԱՎ-դրական մարկյորներով դոնորների 1,6-անգամյա նվազումը պայմանավորված է հիմնականում մարզերում դեպքերի բացակայությամբ: 2015 թվականին մարզերում կտրուկ (8 անգամ) իջել է նաև դոնորների մոտ հակա HCV Ab մարկյորի հայտնաբերման հաճախականությունը, իսկ Հայաստանի Հանրապետության տարածքում՝ 1,5 անգամ, կազմելով 0,4%: Ընդ որում վիճակագրական տվյալները Հայաստանում հեպատիտ C-ի տարածվածության (4%) վերաբերյալ 10 անգամ գերազանցում են դոնորների մոտ գրանցված ցուցանիշները, ինչը, հավանաբար, պայմանավորված է դոնորների նախնական ընտրության խիստ պայմաններով: [6]: Միաժամանակ մարզերում կարելի է նկատել բրուցելյոզի մարկյորի հանդիպման հաճախականության աճ, որը 2014-2015թթ.-ի ընթացքում կազմել է դոնորների ընդհանուր քանակի համապատասխանաբար 2,1%-2,4%-ը, իսկ Երևանում վերոնշյալ 2 տարիների ընթացքում միջինը կազմել է ընդամենը 0,2%: Այսպիսով՝ դոնորների բրուցելյոզի մարկյորի հայտնաբերման ընդհանուր դեպքերից 60-70%-ը բաժին է ընկնում մարզերին:

Հեմոտրանսմիսիլ հիվանդությունների մարկյորների շարքում ՄԻԱՎ-ից հետո ցածր հանդիպման հաճախականություն ունի սիֆիլիսի հարուցիչի իմունոլոգիական մարկյորը (0,1-0,2%): Փոխներարկումների անվտանգությունն ապահովելու նպատակով մերժվում են նաև հակա HB coreAB դրական դոնորները, որոնք ներկայացնում են պոտենցիալ վտանգ: 2014-2015 թթ.-ի ընթացքում հայտնաբերվել է հակա HBcoreAB դրական 2,9 % արյան նմուշներ: Անվտանգության բարձրացման նպատակով դոնորների ընտրության ժամանակ

լրացուցիչ կիրառվում է նաև NAT թեստավորումը:

Անկախ իրավիճակից բոլոր դոնորները յուրաքանչյուր արյունատվության ժամանակ կրկին անցնում են հետազոտությունների փուլը: Սակայն մշտական դոնորների արյունատվության դեպքում կրկնակի դիմելու ժամանակ կարելի է խուսափել լրացուցիչ ծախսերից՝ բացառելով արյունատվության համար անընդունելի հիվանդություններով տառապող դոնորներին, եթե մշակվի և ներդրվի նոր էլեկտրոնային բազա: Վերջինս հնարավորություն կտա պահպանել և նորացնել դոնորների հակձնային կազմի լիարժեք ֆենոտիպավորման վերաբերյալ բոլոր տեղեկությունները:

Այսպիսով, արյան ծառայության ժամանակակից մտեցումներից են հանդիսանում դոնորների ավելի խիստ ընտրությունը, դոնորական ընթացակարգի անվտանգությունը ապահովող նոր տեխնոլոգիաների մշակումը և ներդրումը:

Արյան ծառայության հիմնական խնդիրներից է հանդիսանում պարբերաբար արյուն հաձնող դոնորների մասնաբաժնի ավելացումը, մասնավորապես անհատույց արյունատվությունների քանակն ավելացնելու հաշվին: Այդ նպատակների իրականացման համար բացի տվյալների վիճակագրական վերլուծությունից անհրաժեշտ է նաև պոտենցիալ դոնորների տարբեր խմբերի սոցիոլոգիական բնութագրի և արյունատվությունը խթանող գործոնների իմացությունը և ձևավորումը: Վերոնշյալ միջոցառումների իրականացումը կապահովի արտադրվող արյան և նրա բաղադրամասերի որակի բարձրացումը և արյան ծառայության կայուն գործունեությունը:



**DEVELOPMENT OF DONOR PROGRAMS IN ARMENIA****S.S.Daghbashyan, S.M.Hovhannisyanyan, A.H.Asoyan, A.G.Shamilyan, A.M.Dumanyan***Haematology Center after Prof. R.Yeolyan MH RA*

The comparative analysis of the data conducted in 2014-2015 in the blood services of the Republic of Armenia states that the blood volume has not had any significant changes during the study period. At the same time, a slight reduction has been registered among reimbursable and non-reimbursable blood donors due to blood donations from relatives of those in need.

A reduction in markers of infection associated with hemotransfusion from 4.7% to 4.4% has been noted, except for the brucellosis marker, which has an increased amount of markers from 2,1% to 2,4%.

In order to reduce the costs associated with blood preparation and increase its quality a campaign has to be conducted aimed at educating the public about blood donation safety and motivate blood donations. In the future it is necessary to create an electronic base of blood services and departments of infectious diseases throughout the Republic of Armenia, allowing to reveal and exclude the patients having contraindications to donation.

**Keywords:** *blood donation, blood components, structure, hemotransmitted infections, frequency of occurrence*

**РАЗВИТИЕ ДОНОРСТВА В РЕСПУБЛИКЕ АРМЕНИЯ****С.С.Дагбашян, С.М.Оганесян, А.У.Асоян, А.Г.Шамялян, А.М.Думанян***Гематологический центр имени проф. Р.Еоляна МЗ РА*

Сравнительный анализ данных учреждений служб крови Республики Армения за 2014-2015 гг. свидетельствует, что объем заготовленной крови за исследуемый период существенно не изменился. При этом наблюдалось незначительное снижение доли безвозмездных и платных доноров крови за счет донаций родственников больных, т.е. снижение доли кадровых доноров. Отмечено уменьшение частоты встречаемости маркеров гемотрансмиссивных инфекций от 4,7% до 4,4%, за исключением маркера возбудителя бруцеллеза, доля которого за 2015 год в областях Армении в среднем повысилась от 2,1 % до 2,4 %, тогда как в Ереване она составляет всего 0,2%. Для уменьшения затрат на заготовку крови и ее компонентов, а также повышения их качества необходимо активизировать безвозмездное донорство с помощью мотивационных факторов и информированности населения о безопасности донорства. В будущем необходимо создать совершенную, единую электронную базу служб крови и инфекционных отделений по республике Армения, позволяющую выявить и исключить больных имеющих противопоказания к донации.

**Ключевые слова:** *донорство, компоненты крови, гемотрансмиссивные инфекции, частота встречаемости*

**Գրականություն**

1. Баранова Г.Н., Мадзаев С.Р. и др. От нормативов переливания крови на профильную койку. Трасфузиология, 2013, т. 14, N1, стр. 47-57.
2. Гришина О.В. Изучение потребности донорских компонентов крови при организации медицинской помощи. Вестник Рос. Университета дружбы народов, 2014, N4, стр. 110-112.
3. Зангерова Е.Ю. Современное состояние донорства крови в Республике Марий Эл. Казанский мед. журнал, 2013, т. 94, N1, стр.16-20.
4. Козинец Г.И. Донорство: необходимость ускоренного развития службы крови в условиях эскалации природных и техногенных катастроф. Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии, Минск, 2012, стр. 28-30.
5. Четкин А.В., Красняков В.К. и др. Донорство крови и ее компонентов в северо-западном федеральном округе Российской Федерации. Вестник крови России, N3, сентябрь, 2015, стр. 16-20.
6. Ghazinyan H., Asoyan A., Mkhitarian A., Melik-Andresyan G. Viral hepatitis in Armenia. Кровь, Материалы конференции, (20), 2015, стр. 45.

*поступила 21.09.2016г.*

*принята к печати 02.11.2016 г.*

### CD200 ՆՇԱՆԱԿՎՈՒԹՅՈՒՆԸ ԽՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ԼԻՄՖՈԼԵՅԿՈՉԻ ՏԱՐԲԵՐԱԿԻՉ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ԳՈՐԾԸՆԹԱՑՈՒՄ և ԴՐԱ ՀՆԱՐԱՎՈՐ ԴԵՐԸ ԻՆՖԵԿՑԻՈՆ ԲԱՐԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱՌԱՋԱՑՄԱՆ ՀԱՐՑՈՒՄ

Ա.Յ.Այվազ, Ա.Դ.Սևոյան, Ս.Ս.Դադբաշյան

ՀՀ ԱՆ Պրոֆ. Ռ.Յոյանի անվան Արյունաբանական կենտրոն

Հետազոտության նպատակն է գնահատել CD200 նշանակությունը խրոնիկական լիմֆոլեյկոզի և մանտիի գոտու լիմֆոնայի տարբերակիչ ախտորոշման գործընթացում՝ հաշվի առնելով ԽԼԼ-ի և B բջջային լիմֆոնաների իմունաֆենատիպավորման արդյունքների նմանությունը, ինչպես նաև գնահատել CD200 հնարավոր դերը ինֆեկցիոն բարդությունների առաջացման մեջ: Հետազոտության մեջ ընդգրկվել են լիմֆոպրոլիֆերատիվ հիվանդության կասկածով 100 առաջնակի դիմող հիվանդ: Հետազոտությունը կատարվել է 4 գույնանի հոսքային ցիտոմետրով: Արդյունքում դիտվել է CD200 դրական էքսպրեսիա բոլոր 84 ԽԼԼ (այդ թվում T բջջային և պրոլիմֆոցիտար ԽԼԼ) հիվանդների մոտ և վերջինիս էքսպրեսիայի բացակայություն բոլոր 16 մանտիի գոտու լիմֆոնայի դեպքերում:

#### Բանալի բառեր՝ *լիմֆոպրոլիֆերատիվ հիվանդություններ, դիֆերենցիան կլաստերներ, իմունոֆենատիպավորում, իմուն տոլերանտություն*

Խրոնիկական լիմֆոլեյկոզը (ԽԼԼ) արյան չարորակ, կլոնալ լիմֆոպրոլիֆերատիվ հիվանդություն է, որը բնութագրվում է արյան մեջ, ոսկրածուծում, փայծաղում, ավշային հանգույցներում ատիպիկ լիմֆոցիտների կուտակումներով: ԽԼԼ-ի հանդիսանում է արևելքում հանդիպող արյան չարորակ հիվանդություններից ամենատարածվածը՝ տարեկան 4.2 դեպք 100.000 բնակչի հաշվարկով: Ախտորոշման ժամանակ հիվանդների միջին տարիքը կազմում է 67 տարեկան: ԽԼԼ-ով հիվանդների մահացության հիմնական պատճառ են հանդիսանում վարակիչ բարդությունները, որոնցով պայմանավորված մահացությունը տատանվում է 30-50% [1]: Վարակիչ բարդություններից են շնչառական ուղիների, միզուղիների, մաշկի և փսիուկ հյուսվածքների բորբոքային հիվանդությունները: ԽԼԼ-ով հիվանդների մոտ հաճախակի վարակիչ բարդությունների առաջացումը պայմանավորված է հումորալ իմունոսուպրեսիայով և իմունոսուպրեսիվ թերապիայի՝ հորմոնալ, ցիտոտոքսիկ դեղամիջոցների, մոնոկլոնալ հակամարմինների կիրառությամբ:

Հայաստանում տարեկան ախտորոշվում է ԽԼԼ-ի մոտ 60 դեպք: ԽԼԼ-ի ախտորոշումը կատարվում է ծայրամասային արյան և ոսկրածուծի մորֆոլոգիական քննության, իմունաֆենատիպավորման, FISH և ցիտոգենետիկական հետազոտությունների հիման վրա: Իմունաֆենատիպավորման միջոցով հայտնաբերվում են խրոնիկական լիմֆոլեյկոզին բնորոշ որոշակի ստանդարտ CD մարկերների հավաքակազմ՝ CD5, CD19, CD20, CD23, որոնք դիտվում են նաև այլ լիմֆոպրոլիֆերատիվ հիվանդությունների, մասնավորապես մանտիի գոտու լիմֆոնայի (ՄԳԼ) ժամանակ: Այս առումով դիագնոստիկ

հետաքրքրություն է ներկայացնում CD200-ի էքսպրեսիան, որը կարևոր դերակատարություն ունի խրոնիկական լիմֆոլեյկոզի, նաև սուր միելոբլաստային լեյկոզի, լիմֆոնաների, միելոմայի, ինչպես նաև սոլիդ ուռուցքների ախտածնության գործընթացում [4, 5]:

CD200-ն հանդիսանում է միջազանցային գլիկոպրոտեին, որը պատկանում է իմունոգլոբուլինների ընտանիքին: Մեծահասակների մոտ այն մեծ քանակությամբ արտադրվում է գլխավորապես իմուն ֆունկցիա կատարող բջիջների, օրինակ, կենտրոնական նյարդային համակարգի լեյկոցիտների, այդ թվում՝ դենդրիդային բջիջների, T ու B լիմֆոցիտների, էնդոթելյալ նեյրոնային բջիջների, ինչպես նաև վերարտադրողական համակարգի օրգանների բջիջների մակերեսին [2]: CD200-ն կարևոր նշանակություն ունի իմուն տոլերանտության պահպանման, բորբոքային ռեակցիայի և իմուն պատասխանի կարգավորման գործընթացում՝ այդ կերպ ընդգծելով իր իմունոսուպրեսիվ մոլեկուլ հանդիսանալու հանգամանքը: CD200-ի իմունակարգավորիչ ֆունկցիան իրականացվում է իր ռեցեպտոր հանդիսացող CD200R-ի հետ կապվելու միջոցով: Վերջինս արտազատվում է իմունոկոմպետենտ բջիջների, մասնավորապես միելոիդ շարքի բջիջների և որոշակի պոպուլյացիայի T լիմֆոցիտների մակերեսին: CD200/CD200R փոխհարաբերության արդյունքում առաջանում է իմունոսուպրեսիվ ազդակ, որը հանգեցնում է մակրոֆագերի ֆունկցիայի ընկճման, կարգավորիչ T բջիջների դրոման, արտադրվող ցիտոկինների խմբի փոփոխության (Th1-ից Th2) և ուռուցքասպեցիֆիկ T բջջային իմունիտետի արգելակման [2]: Այն կարևոր դերակատարություն ունի միելոիդ շարքի բջիջների ֆունկցիայի սահմանափակման մեջ, իմուն համակարգի՝ մասնավորապես վարակիչ

հիվանդությունների կարգավորման, այդ թվում թրքերի՝ հոմեոստազի պահպանման գործընթացում [3]: Մշակվել են թիրախային դեղամիջոցներ՝ մոնոկլոնալ հակամարմիններ, որոնք կապվում են CD200-ի հետ՝ խափանելով CD200 և CD200R ռեցեպտորի փոխհարաբերությունը, որի արդյունքում բարձրանում է օրգանիզմի իմուն պատասխանը ուռուցքների նկատմամբ և նվազում է ուռուցքների աճը [5]:

**Նյութեր և մեթոդներ:** Հետազոտության մեջ ընդգրկվել են լիմֆոպրոլիֆերատիվ հիվանդության կասկածով 100 առաջնակի հիվանդ, որոնք դիմել են Արյունաբանական կենտրոն 2014թ. մինչև 2016թ. ընկած ժամանակահատվածում: Հիվանդները ներգրավվել են հետազոտության մեջ՝ կլինիկական, լաբորատոր, ոսկրածուծի մորֆոլոգիական քննության տվյալների հիման վրա:

Իմունաֆենատիպավորման նպատակով հիվանդների ոսկրածուծի/ծայրամասային արյունից վերցվել է 100 միկրոլիտր արյան նմուշ, որը տեղափոխվել է հոսքային ցիտոմետրիայի փորձանոթների մեջ: Այնուհետև յուրաքանչյուր հոսքային ցիտոմետրիայի փորձանոթին ավելացվել է համապատասխան հակամարմին և փորձանոթներն ինկուբացվել են 30-60 րոպե 2-8°C: Որպես իմունաֆենատիպավորման ստանդարտ հավաքակազմ օգտագործվել է CD մարկերների հետևյալ հավաքակազմը՝ CD22+, CD20+, CD5+, CD19+, CD200+, CD23+, CD45+ (աղյուսակ 1): Ինկուբացելուց հետո հոսքային ցիտոմետրիայի փորձանոթների նմուշները մշակվել են 3մլ RBC 1x Lysis Buffer լուծույթով և ինկուբացվել մուր սենյակում 10 րոպե ժամանակահատվածով: Ինկուբացելուց հետո փորձանոթները ենթարկվել են ցենտրիֆուգման 5 րոպե սենյակային ջերմաստիճանում: Ստացված սուպերնատանտը լվացվել է 1 անգամ 3 մլ հոսքային

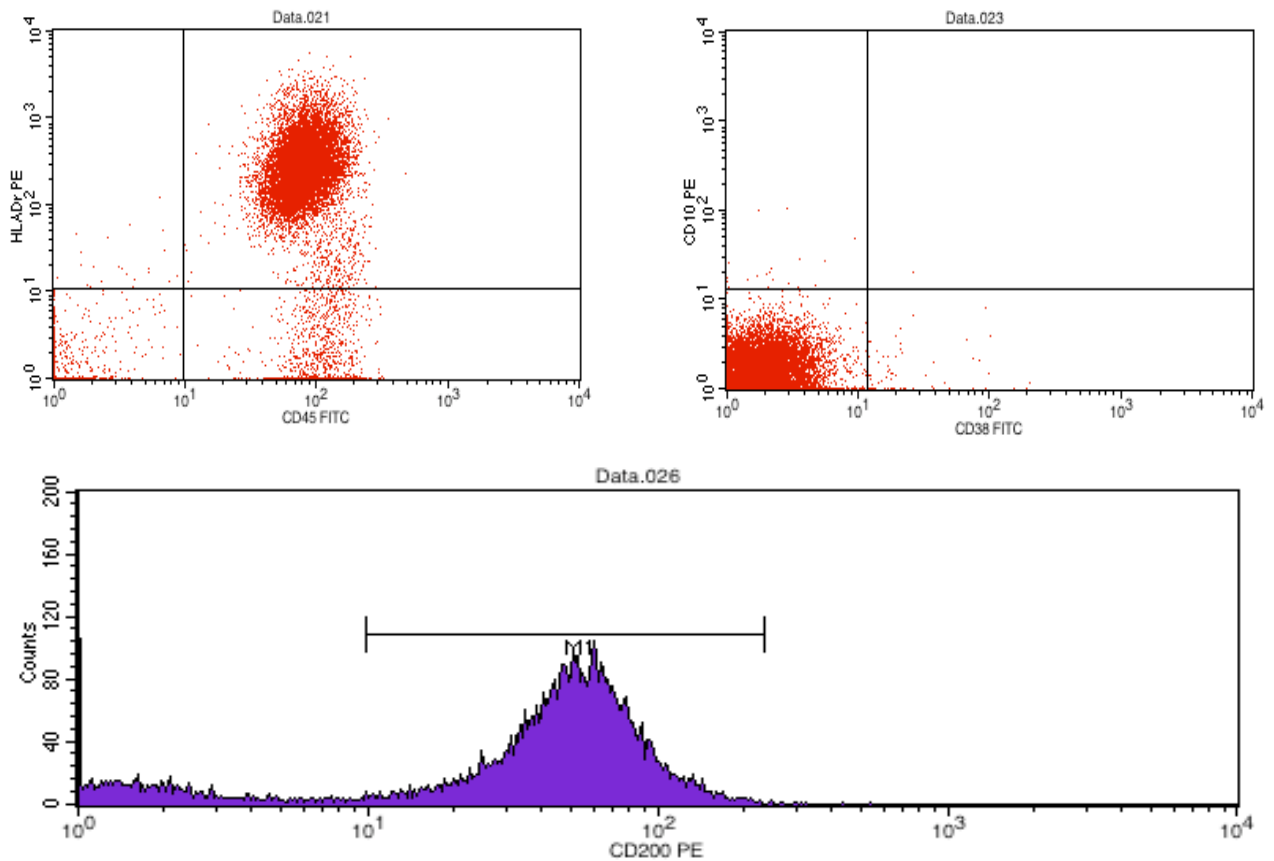
ցիտոմետրիայի բուֆերային լուծույթով, այնուհետև դարձյալ ցենտրիֆուգվել 5 րոպե սենյակային ջերմաստիճանում: Ստացված վերջնական բջջային կախույթը ֆիքսվել է հոսքային ցիտոմետրիայի ներկանյութերով: Ֆիքսված բջջային կախույթի վերլուծությունը կատարվել է 4 գույնանի FACSCalibur (Becton Dickinson) սարքի միջոցով: CD հավաքակազմի հետազոտման արդյունքների համաձայն հիվանդները բաժանվել են 4 խմբի՝ B-բջջային խրոնիկական լիմֆոլեյկոզ (78 հիվանդ), մանտիի գոտու լիմֆոմա (16 հիվանդ), ատիպիկ խրոնիկական լիմֆոլեյկոզով հիվանդներ (4 հիվանդ), T բջջային խրոնիկական լիմֆոլեյկոզ (2 հիվանդ):

**Արդյունքները և դրանց քննարկումը:** Հետազոտության մեջ ընդգրկված 84 ԽԼԼ-ով հիվանդների մոտ դիտվել են ավշային հանգույցների, լյարդի և փայծաղի մեծացում: Հիվանդության կլինիկական ընթացքը եղել է տարբեր: 39 (51%) հիվանդի մոտ դիտվել են բորբոքային բարոդություններ, գլխավորապես կրկնվող բրոնխոպնևմոնիաների տեսքով: Բրոնխոպնևմոնիան հաստատվել է ռենտգեն քննությամբ, որի համաձայն հիվանդներից 22-ի (26%) մոտ հայտնաբերվել են աջակողմյան և 17-ի (20%) մոտ՝ երկկողմանի ինֆիլտրատիվ օջախներ: Թոքերի բորբոքային պրոցեսը դիտվել է հիվանդության տարբեր փուլերում՝ ախտորոշման ընթացքում, բուժական կուրսերի անցկացումից առաջ և հետո: 21 (53.8%) հիվանդի մոտ բրոնխոպնևմոնիան ընթացել է կլասիկ կլինիկական ախտանիշներով՝ հազ, մարմնի ջերմության բարձրացում, թուլություն, առատ քրտնարտադրություն: 7 հիվանդի խորիսի մանրէաբանական հետազոտությամբ հայտնաբերվել է St. Aureus՝ 5 հիվանդի մոտ, Candida՝ 2-ի մոտ:

**Աղյուսակ 1**

**2014-2016թթ. Արյունաբանական կենտրոնի իմունաֆենատիպավորման լաբորատորիայում հոսքային ցիտոմետրով իմունաֆենատիպավորում իրականացված հիվանդների մոտ CD էքսպրեսիայի պատկերը**

|                  | CD19 |   | CD5 |   | CD10 |    | CD38 |    | CD200 |    | CD20 |   | CD22 |    | CD23 |   | BCL2 |    | Kappa |   | Lambda |    | CD3 |    | CD4 |    | CD8 |    | CD7 |    | CD2 |    |
|------------------|------|---|-----|---|------|----|------|----|-------|----|------|---|------|----|------|---|------|----|-------|---|--------|----|-----|----|-----|----|-----|----|-----|----|-----|----|
|                  | +    | - | +   | - | +    | -  | +    | -  | +     | -  | +    | - | +    | -  | +    | - | +    | -  | +     | - | +      | -  | +   | -  | +   | -  | +   | -  | +   | -  | +   | -  |
| B-CLL<br>78 դեպք | 78   | 0 | 74  | 4 | 0    | 78 | 39   | 48 | 78    | 0  | 76   | 2 | 64   | 14 | 69   | 9 | 1    | 77 | 73    | 5 | 2      | 76 | 0   | 78 | 0   | 78 | 0   | 78 | 0   | 78 | 0   | 78 |
| T-CLL<br>2 դեպք  | 0    | 2 | 2   | 0 | 0    | 2  | 1    | 1  | 2     | 0  | 0    | 2 | 0    | 2  | 0    | 2 | 0    | 2  | 0     | 2 | 0      | 2  | 2   | 0  | 2   | 0  | 0   | 2  | 2   | 0  | 0   | 2  |
| MCL<br>16 դեպք   | 16   | 0 | 16  | 0 | 0    | 16 | 3    | 13 | 0     | 16 | 15   | 1 | 15   | 0  | 16   | 0 | 0    | 16 | 16    | 0 | 0      | 16 | 0   | 16 | 0   | 16 | 0   | 16 | 0   | 16 | 0   | 16 |
| PLL<br>4 դեպք    | 4    | 0 | 0   | 4 | 4    | 0  | 4    | 0  | 4     | 0  | 4    | 0 | 4    | 0  | 0    | 4 | 0    | 4  | 4     | 0 | 0      | 4  | 0   | 4  | 0   | 4  | 0   | 4  | 0   | 4  | 0   | 4  |



**Նկ. 1. Խրոնիկ լիմֆոլեյկոզի իմունաֆենոտիպավորման պատկերը**

Հետազոտության արդյունքներով ստացվել է CD5, CD19, CD23 բարձր էքսպրեսիա B բջջային ԽԼԼ-ի 74 և ՄԳԼ-ի 16 դեպքերում: CD200 էքսպրեսիան եղել է դրական ԽԼԼ բոլոր 84 (100%) դեպքերում, սակայն բացակայել է ՄԳԼ բոլոր նմուշներում (100%): Հետազոտվող 80 ԽԼԼ նմուշներում հայտնաբերվել է CD200 բարձր էքսպրեսիա, 4 խրոնիկական պրոլիմֆոցիտար լեյկեմիայի դեպքում գրանցվել է CD200 միջին արտահայտված էքսպրեսիա:

Իմունաֆենոտիպավորման մեթոդը կարևոր նշանակություն ունի խրոնիկական լիմֆոլեյկոզի և մանտիի գոտու լիմֆոմաների տարբերակման գործընթացում: Նախքան B բջջային լիմֆոպրոլիֆերատիվ հիվանդությունների ժամանակ կիրառվող ստանդարտ հավաքակազմին CD 200 ավելացնելը այս պաթոլոգիաների տարբերակումը բավականին բարդ էր, քանի որ ԽԼԼ-ն և ՄԳԼ ունեն նմանատիպ իմունաֆենոտիպավորման պատկեր:

## THE IMPORTANCE OF CD200 IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL) AND POSSIBLE ROLE OF CD200 IN EXISTENCE OF INFECTIOUS COMPLICATIONS

A.Ya.Ayvaz, A.D.Sevoyan, S.S.Daghbashyan

Haematology Center after Prof. R.Yeolyan MH RA

CLL is a clonal, lymphoproliferative blood disease defined by accumulation of atypical lymphocytes in bone marrow, blood, spleen and lymph nodes which is frequently accompanied by infectious complications. The study comprised 100 first time patients with the suspect of lymphoproliferative disease. CD200 was added to the immunophenotyping diagnostic standard panel of lymphoproliferative disease. The study reveals the expression of CD200 in all 84 patients with CLL and there were no expression in patients with mantle cell lymphoma (MCL). Strong expression of CD200 was demonstrated in 80 cases of CLL, samples of 4 chronic polymphocytic leukemia shows the mild expression of CD200. Clinical course of 39 patients with strong expression of CD200 was aggravated with infectious complications.

**Keywords:** *lymphoproliferative disease, cluster of differentiation, immunophenotyping, immunotolerance*

## ЗНАЧЕНИЕ CD200 В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА И ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ CD200 В ВОЗНИКНОВЕНИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

А.Я.Айваз, А.Д.Севоян, С.С.Дагбашян

*Гематологический центр им. проф. Р.О.Еоляна МЗ РА*

Хронический лимфолейкоз злокачественное, клональное заболевание крови характеризующееся скоплением атипичных лейкоцитов в костном мозге, крови, селезенке и лимфатических узлах, которое часто протекает с инфекционными осложнениями. В исследовании участвовали 100 больных с подозрением на лимфопролиферативное заболевание, в стандартный набор иммунофенотипирования (CD5, CD19, CD20, CD23) которых был включен CD200. У всех 84 больных с ХЛЛ была выявлена высокая экспрессия CD200, в то время как у всех 16 больных с лимфомой зоны мантии экспрессия CD200 отсутствовала. Высокая экспрессия CD200 наблюдалась у 80 больных с ХЛЛ, экспрессия CD200 средней выраженности была выявлена у 4 больных с хронической пролимфоцитарной лейкемией. У 39 больных с высокой экспрессией CD200 заболевание протекало с инфекционными осложнениями.

**Ключевые слова:** *лимфопролиферативные заболевания, кластеры дифференциации, иммунофенотипирование, иммунная толерантность*

### Գրականություն

1. Nosari A. Infectious Complications in Chronic Lymphocytic Leukemia. Meditter. J. Hematol. Infect. Dis., 2012, 4:
2. Barclay N., Gavin J. Wrightb, Brooke G., Marion H.Brown. CD200 and membrane protein interactions in the control of myeloid cells. Trends in Immunology, 2002, June 1, v. 23, p. 285-290.
3. Robert J. Snelgrove, John Goulding, Arnaud M. Didierlaurent, Daphne Lyonga, Seema Vekaria, A critical function for CD200 in lung immune homeostasis and the severity of influenza infection. Nature Immunology, 2008, 9, 1074-1083.
4. Anke Kretz-Rommel, Fenghua Qin, Naveen Dakappagari. Blockade of CD200 in the presence or absence of antibody effector function: Implication for anti-Cd 200 therapy.
5. Kretz-Rommel A. et al. Expert Opin. Biol. Ther., 2008, 1, 8 (1), 5-15.

*поступила 05.11.2016г.*

*принята к печати 21.12.2016г.*

**ALL-MB-2008 ԾՐԱԳՐՈՎ ԲՈՒԺՎՈՂ ՍՈՒՐ ԼԻՄՖՈՒԼԱՍՏԱՅԻՆ ԼԵՅԿՈՉՈՎ ՀԻՎԱՆԳ ԵՐԵՆԱԿՆԵՐԻ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ**

**Ս.Ս.Դադբաշյան, Լ.Մ.Քրմոյան, Ա.Հ.Չախարյան, Լ.Հ.Վաղարշակյան, Ն.Ա.Մելիկյան, Լ.Ս.Սահակյան**

*ՀՀ ԱՆ Պրոֆ. Ռ.Յոլյանի անվան Արյունաբանական կենտրոն  
Մ.Հերասցու անվ. ԵՊԲՀ-ի Արյունաբանության ամբիոն*

**Ա**շխատանքում ներկայացված է ALL-MB-2008 բուժման ծրագրում ընդգրկված սուր լիմֆոբլաստային լեյկոզով երեխաների կլինիկական բնութագիրը:

**Բանալի բառեր` սուր լիմֆոբլաստային լեյկոզ, ALL-MB-2008 բուժման ծրագիր**

Մանկական ուռուցքների մեջ սուր լիմֆոբլաստային լեյկոզը (ՍԼԼ) զբաղեցնում է գերակա դիրք՝ կազմելով բոլոր լեյկոզների 75%-ը և չարորակ հիվանդությունների 20%-ը [1, 6, 7]:

Ապրելիության տեսանկյունից, ի տարբերություն դեռահասների և երիտասարդների (20-28 տարեկաններ), ավելի բարենպաստ է համարվում 2-10 տարիքային խումբը [2]: Համաշխարհային առողջապահության կազմակերպության փորձագետների առաջարկով, 10-20 տարեկանները համարվում են դեռահասներ: Սակայն, ելնելով ֆիզիոլոգիական առանձնահատկություններից, ստույգ դեռահասության սահմանները հնարավոր չէ որոշել: ՍԼԼ-ով հիվանդ դեռահասների բուժումը լուրջ խնդիր է համարվում, քանզի բժիշկն այս դեպքում առջվում է միայն այս տարիքային խմբին բնորոշ խնդիրների հետ:

Վերջին տարիների ընթացքում կիրառվող բուժման նոր ծրագրերը և մոտեցումները բարձրացրել են ապրելիությունը նաև դեռահասների խմբում [4, 5, 7]:

2013թ-ից ՀՀ ԱՆ Պրոֆ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի մանկական բաժանմունքում կիրառվում է ՍԼԼ-ի բուժման Մոսկվա-Բերլին ծրագիրը՝ ALL-MB-2008 (մշակված է ՌԳ Գ.Ռոգաչևի անվան արյունաբանության, ուռուցքաբանության և իմունաբանության մանկական գիտա-գործնական կենտրոնի և Գերմանիայի Շարիտե Համալսարանական կլինիկայի կողմից): Այս ծրագրում դասական կորտիկոստերոիդ պրեդնիզոնը փոխարինվել է դեքսամետազոնով, որը բարձր դեղաչափերով կիրառման պարագայում ավելի լավ է ներթափափանցում կենտրոնական նյարդային համակարգ և բուժում թաքնված նեյրոլեյկեմիան: Ծրագրի մյուս առանձնահատկությունը կայանում է նրանում, որ մերժվում է բարձր դեղաչափերով ինտենսիվ քիմիաթերապիան, ինչը հնարավորություն է ընձեռում հիվանդներին բուժել ամբուլատոր պայմաններում, նվազեցնել արյան բաղադրամասերի ներարկման հաճախականությունը, ինչպես նաև հիվանդների մեծամասնության մոտ սահմանափակել նեյրոլեյկեմիայի

կանխարգելման նպատակով իրականացվող զանգի ճառագայթումը:

Առկա գիտական գրականության մեջ բացակայում են մեծածավալ հետազոտություններ՝ նվիրված ՀՀ-ում ALL-MB-2008 ծրագրով ՍԼԼ-ով հիվանդ երեխաների բուժմանը: Այդ իսկ պատճառով սույն աշխատանքի նպատակն է հանդիսացել ԱԿ-ում ՍԼԼ-ով հիվանդ երեխաների մոտ ALL-MB-2008 ծրագրով բուժման արդյունավետության գնահատումը:

**Նյութեր և մեթոդներ:** Հետազոտության մեջ ընդգրկվել են ՀՀ ԱՆ Պրոֆ. Ռ.Հ.Յոլյանի անվան Արյունաբանական կենտրոնի մանկական բաժանմունքում 2013-2016թթ. ՍԼԼ-ով առաջնակի 40 (0-18 տարեկան) հիվանդ երեխա, որոնցից 3-ը հետազայում դուրս են մնացել դիտարկումից բուժումը արտերկրում շարունակելու նպատակով: 37 հիվանդ ստացել է բուժում համաձայն ALL-MB-2008 ծրագրի: ՍԼԼ ախտորոշումը իրականացվել է ոսկրածուծի քուլքների բջջալոգիական և բջջաքիմիական հետազոտության հիման վրա, ինչպես նաև ոսկրածուծի բջիջների իմունաֆենատիպավորման և բջջագենետիկ հետազոտությունների հիման վրա: Հետազոտությունները կատարվել են Արյունաբանական կենտրոնի և Գենետիկայի կենտրոնի լաբորատորիաներում:

Նեյրոլեյկեմիա ախտորոշվել է հետևյալ ցուցանիշների առկայության առկայության դեպքում.

1. Ողնուղեղային հեղուկում բջիջների քանակը, ներառյալ բլաստները 10/մմ<sup>3</sup> և ավելի են:
2. Առկա է զանգուղեղային նյարդերի ախտահարում (օրինակ՝ հեմիպարեզ, շլություն), նույնիսկ եթե ողնուղեղային հեղուկում բացակայում են բլաստային բջիջներ և համակարգչային շերտագրությունը չի հայտնաբերել ներուղեղային գոյությունը:
3. Համակարգչային շերտագրության տվյալներով գլխուղեղում կամ թաղանթների վրա հայտնաբերվում է ուռուցքային գոյացություն:

ՍԼԼ ռեմիսիա գնահատվել է այն դեպքում, երբ ոսկրածուծում բլաստային բջիջների քանակը եղել է <5%՝ համադրված արյան ընդհանուր քննության և

ողնուղեղային հեղուկի քննության նորմալ արդյունքների հետ:

Մեկուսացված ոսկրածուծային ռեցիդիվ գնահատվել է այն դեպքում, երբ ոսկրածուծում բյաստային բջիջների քանակը կազմել է >25%՝ առանց արտատոկրածուծային ախտահարումների: Համակցված ռեցիդիվ գնահատվել է այն դեպքում, երբ առկա է եղել արտահայտված արտատոկրածուծային ախտահարում և ոսկրածուծում ավելի քան 5% բյաստային բջիջ:

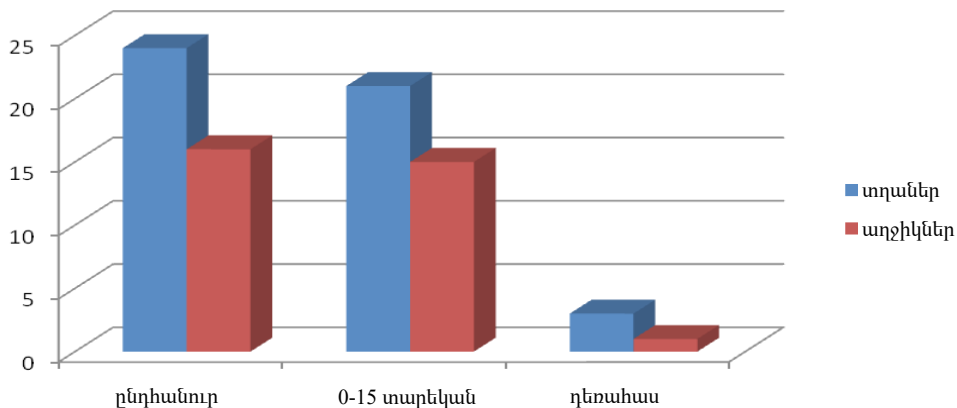
Եթե հիվանդի մոտ բուժման ռեմիսիայի խթանման փուլի պայմանական 36-րդ օրը՝ ռեմիսիայի խթանման ավարտի փուլում, չի արձանագրվել ռեմիսիա, ապա չի գնահատվել որպես ULL ռեզիստենտ տարբերակ: Այդ դեպքում բուժումը շարունակվել է բարձր ռիսկի խմբի համար նախատեսված ծրագրերով: Բուժման նկատմամբ ռեզիստենտ (non-responder) են համարվել այն հիվանդները, որոնց մոտ բարձր դեղաչափերով քիմիաթերապիայի երեք բոլոր իրականացնելուց հետո ռեմիսիա չի գրանցվել: Եթե հիվանդի մահը վրա է հասել մինչև ռեմիսիայի խթանման ավարտը, ապա այն գրանցվել է որպես մահ ինդուկցիայի ընթացքում: Մահ ռեմիսիայի ընթացքում գրանցվել է այն դեպքում, երբ հիվանդը մահացել է ULL ռեմիսիայի փուլում այլ պատճառներից: Հիվանդը համարվել է դիտարկումից դուրս, եթե նրա վերաբերյալ տեղեկությունները բացակայել են մեկ տարի և ավել ժամանակահատվածում: Բուժման վաղ դրական պատասխան գնահատվել է այն դեպքում, եթե 8-րդ օրը ծայրամասային արյան մեջ բյաստային բջիջների քանակը կազմել է <1000/մկլ կամ պայմանական 15-րդ օրը բյաստային բջիջները ոսկրածուծում կազմել են <10%:

Հիվանդները բաժանվել են ստանդարտ (SRG), միջանկյալ (ImRG) և բարձր (HRG) ռիսկի խմբերի: Բաժանումը ռիսկի խմբերի կատարվել է համաձայն հետևյալ չափանիշների՝ առաջնային լեյկոցիտոզ,

հիվանդի տարիք, ԿՆՀ ախտահարում, նախաT/T-բջջային և/կամ միջնորմի ախտահարում, t(4;11) և t(9;22) տրանսլոկացիաների առկայություն, ռեմիսիայի գրանցում պայմանական 36-րդ օրը և փայծաղի շոշափվող չափեր:

Համաձայն վերոգրյալի հիվանդները բաշխվել են հետյալ կերպ՝

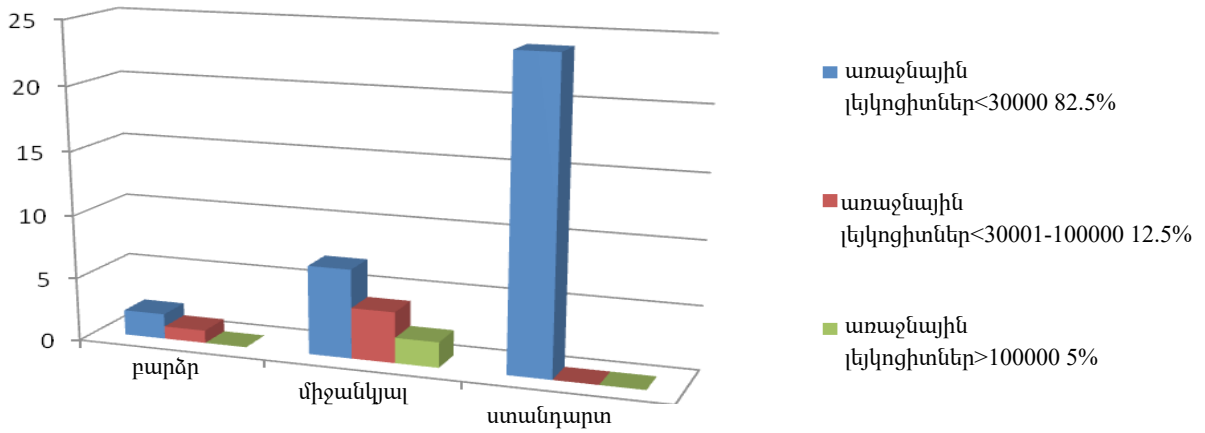
- **Ստանդարտ ռիսկի խումբ՝ (SRG) (n=24)** ընդգրկվել են այն հիվանդները, որոնք ունեցել են 30,000/մկլ-ից պակաս լեյկոցիտոզ, տարիքը եղել է մեկ տարեկանից բարձր, չեն ունեցել ԿՆՀ ախտահարում, նախաT/T-բջջային տարբերակ և/կամ միջնորմի ախտահարում, չի հայտնաբերվել t(4;11) և/կամ t(9;22) տրանսլոկացիաներ և բուժման պայմանական 36-րդ օրը գրանցվել է ռեմիսիա, փայծաղի շոշափվող չափերը կազմել է <4 սմ: Հիվանդի մոտ պետք է առկա լինեն բոլոր 7 չափանիշները, որպեսզի բուժումը իրականացվի ստանդարտ ռիսկի խմբի համար նախատեսված ծրագրով:
- **Միջանկյալ ռիսկի խմբում (ImRG) (n=13)** ներառվել են այն հիվանդները, որոնք ունեցել են առաջնային լեյկոցիտոզ՝ 30.000/մկլ և ավել, եղել են մեկ տարեկանից փոքր, ունեցել են նախաT/T-բջջային տարբերակ և/կամ միջնորմի ընդգրկվածություն և/կամ ԿՆՀ-ի ախտահարում, չեն ունեցել t(4;11) և/կամ t(9;22) տրանսլոկացիաներ, փայծաղի շոշափվող չափերը եղել են  $\geq 4$ սմ եւ պայմանական 36-րդ օրը արձանագրվել է ռեմիսիա:
- **Բարձր ռիսկի խմբում (HRG) (n=3)** ներառվել են այն հիվանդները, ովքեր ունեցել են առնվազն մեկ վերը նշված չափանիշ և առաջնային լեյկոցիտոզ՝  $\geq 100.000$ /մկլ:
- **Քննարկում.** Այս հետազոտության մեջ ընդգրկվել են ULL 40 առաջնակի հիվանդ, որոնցից 37 հիվանդ եղել են մինչև 15 տարեկան: Հիվանդների գերակշռող մասը կազմել են տղաները (60%):



Նկ. 1. Հիվանդների բաշխումն ըստ սեռի և տարիքի

Ստացված տվյալների համաձայն ULL եղել է <30,000/մլ, 12,5%-ի մոտ՝ 30,000 – ≥100,000/մլ, 5%-ի մոտ՝ >100,000/մլ:

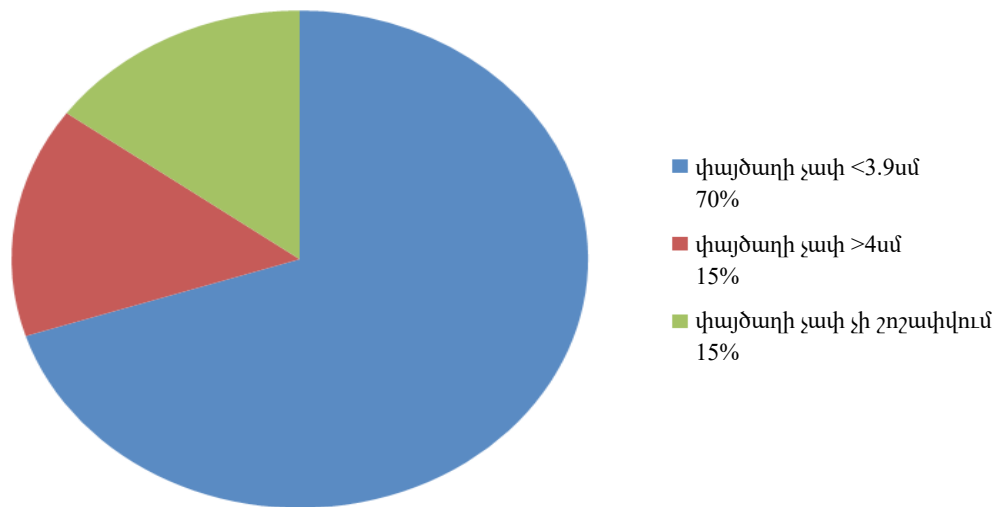
ախտորոշման պահին հիվանդների 82,5%-ի մոտ ծայրամասային արյան մեջ լեյկոցիտների քանակը



Նկ. 2. Հիվանդների բաշխումն ըստ ծայրամասային արյան մեջ լեյկոցիտների քանակի և ռիսկի խմբերի

Ըստ ULL իմունաբանական ենթատեսակների՝ հիվանդները բաշխվել են հետևյալ կերպ՝ 38-ի մոտ ախտորոշվել է B-բջջային ULL և երկուսի մոտ՝ T-բջջային ULL: Հիվանդներից 6(15%)-ի մոտ փայծաղի չափերը եղել են ≥4 սմ-ից ավել, 28 (70%) հիվանդի մոտ՝ <4 սմ և 6(15%) հիվանդի մոտ փայծաղը շոշափելի չի

եղել: Ներյուլեյկեմիա ոչ մի հիվանդի մոտ չի ախտորոշվել: Ստանդարտ բջջագենետիկական հետազոտության արդյունքում հայտնաբերվել են սպեցիֆիկ տրանսլոկացիաներ 6 հիվանդի (15%) մոտ, որից 3(7,5%)-ի մոտ՝ t(9;22) և մյուս 3(7,5%)-ի մոտ՝ t(12;21):



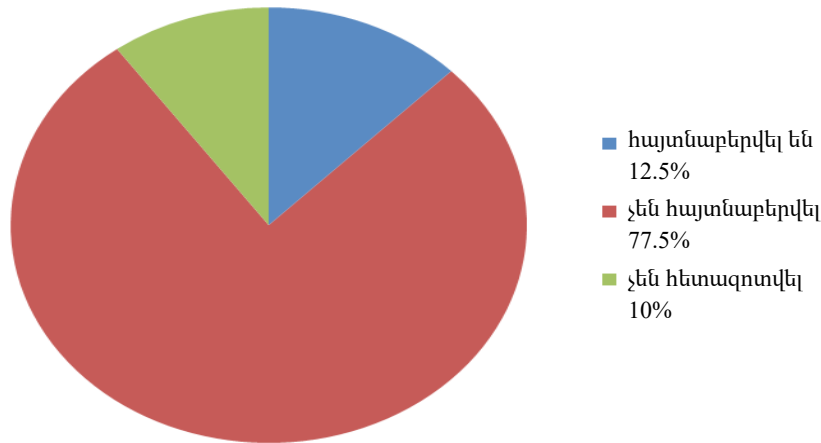
Նկ. 3. Հիվանդների բաշխումն ըստ փայծաղի չափերի

Բուժման ռեմիսիայի խթանման ժամանակ մահացել են ստանդարտ ռիսկի խմբի 2 հիվանդ: Մեկ հիվանդ մահացել է սեպտիկ բարդություններից, երկրորդը՝ քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած բարդություններից: Միջանկյալ ռիսկի խմբի մեկ հիվանդ եղել է կայուն բուժման նկատմամբ, որին հետագայում կատարվել է հապտոփոխպատվաստում Ռ-Դ-ում:

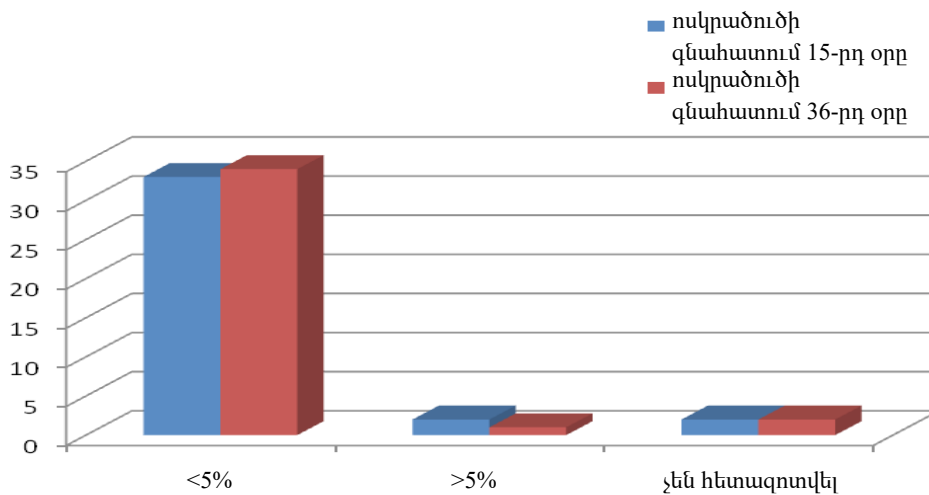
Բուժման պայմանական 8-րդ օրը 21 հիվանդի մոտ ծայրամասային արյան մեջ բլաստային բջիջներ չեն հայտնաբերվել, 5 հիվանդի մոտ պահպանվել են

բլաստային բջիջներ, իսկ 4 հիվանդ չի հետազոտվել՝ 3-ը դուրս են մնացել դիտարկումից, մեկը մահացել է: Պայմանական 15-րդ օրը 2 հիվանդի մոտ ուկրաժուժում հայտնաբերվել են բլաստային բջիջներ: Նրանցից մեկը եղել է SRG խմբից, մյուսը՝ ImRG: Պայմանական 36-րդ օրը միայն մեկ ImRG խմբի հիվանդի մոտ չի գրանցվել ռեմիսիա (3 հիվանդ բուժման ռեմիսիայի խթանման փուլի տարբեր ժամանակահատվածներում մեկնել են արտերկիր և դուրս են մնացել դիտարկումից), այսինքն 97,2% հիվանդների մոտ արձանագրվել է ռեմիսիա:





Նկ. 4. Հիվանդների բաշխումն ըստ բլաստային բջիջների առկայության ծայրամասային արյան մեջ պայմանական 8-րդ օրը



Նկ. 5. Հիվանդների բաշխումն ըստ բլաստային բջիջների առկայության ոսկրածուծում պայմանական 15-րդ և 36-րդ օրերը

Մահ նեմիսիայի ընթացքում գրանցվել է Դաունի հիվանդության հետ զուգակցված ULL մեկ հիվանդի մոտ (2,7%), ռեցիդիվ դիտվել է երեք հիվանդի մոտ (8,1%)՝ երկուսը եղել են ImRG խմբից և մեկը՝ SRG: Տղաների մոտ ռեդիցիվ դիտվել է 5,4%, աղջիկների մոտ՝ 2,7%:

**Եզրակացություն**՝ ALL-MB-2008 ծրագրով բուժում ստացող սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայով 37 հիվանդ երեխաներից 34-ի մոտ (91,8%) նեմիսիայի խթանման փուլի ավարտին ձեռք է բերվել կլինիկահեմատոլոգիական նեմիսիա:

**THE CLINICAL CHARACTERISTICS OF CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA INVOLVED IN THE ALL-MB-2008 TREATMENT PROTOCOLS**

**S.S.Daghbashyan, L.M.Krmoyan, A.H.Zakharyan, L.H.Vagarshakyan, N.A.Melkikyan, L.S.Sahakyan**

*Haematology center after Prof. R.Yeolyan, Haematology department YSMU aft. M.Heratsi*

Complete clinical characteristics of patients with acute lymphoblastic leukemia involved in the study protocol ALL-MB-2008 is presented in the paper.

**Keywords:** *acute lymphoblastic leukemia, ALL-MB-2008 treatment protocols*

## КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ ВКЛЮЧЕННЫХ В ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ ALL-MB-2008

С.С.Дагбашян, Л.М.Крмоян, А.Г.Захарян, Л.А.Вагаршакян, Н.А.Мелкиян, Л.С.Саакян

*Гематологический центр им. проф. Р.Еоляна МЗ РА,*

*кафедра гематологии ЕрГМУ им. М.Гераци*

В работе представлена полная клиническая характеристика пациентов с острым лимфобластным лейкозом, вовлеченных в исследование по протоколу ALL-MB-2008.

**Ключевые слова:** *острый лимфобластный лейкоз, протокол лечения ОЛЛ-МБ-2008*

### Գրվածքը

1. Дунаев С.М. Болезни крови у детей в Удмуртской Республике: клинко-эпидемиологическое и фармако-экономическое обоснование целевых программ. Автореф. дис. канд. мед. наук, Москва, 2011, 26 с.
2. Савельев В.Н., Виноградова Т.В., Дунаев С.М. Динамика основных медико-демографических показателей в Удмуртской Республике. Общественное здоровье и здравоохранение, Казань, 2011, N3, с. 4-8.
3. Столярова Е. А., Карась О. В. Результаты лечения рецидива острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL-REZ-BFM-2002 у детей в Республике Беларусь. Онкопедиатрия, 2014, N 3, с. 15-21.
4. Стренева О.В., Дудкин С.А, Махортых Т.Ж., и соавт. Результаты терапии подростков с острым лимфобластным лейкозом промежуточный анализ многоцентрового исследования ALL-MB91 и ALL-37 BFM90. Мат. X Российского нац. конгр. "Человек и лекарство", 2003, Москва, с. 445.
5. Шамардина А.В. Причины неудач терапии острого лимфобластного лейкоза у детей по данным мультицентрового проспективного рандомизированного исследования. Автореф. дис. канд. мед. наук, Москва, 2009, 24 с.
6. Flohr T., Schrauder A., Cazzaniga G., et al. Minimal residual disease-directed risk stratification using real-time quantitative PCR analysis of immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in the international multicenter trial AIEOP-BFM ALL 2000 for childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia, 2008, N22(4), p. 771-782.
7. Oskarsson T., Söderhäll S., Arvidson J., et al. Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia In The Nordic Countries: Prognostic Factors, Treatment And Outcome. Haematologica, 2016, N101, p. 68-76.

*поступила 24.08.2016г.*

*принята к печати 10.11.2016г.*

## ТРАНСФУЗИОННАЯ ТАКТИКА ПРИ ЗАТРУДНЕНИЯХ С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ ГРУППЫ КРОВИ РЕЦИПИЕНТА ИЛИ ПОДБОРОМ ЭРИТРОЦИТОВ

<sup>1,2</sup>Н.О.Мусаелян, <sup>1,2</sup>А.Р.Еремянц, <sup>1</sup>М.С.Абовян

<sup>1</sup>Гематологический центр им. проф. Р.О.Еоляна МЗ РА,

<sup>2</sup>Кафедра гематологии ЕрГМУ им. М.Гераци

Представлены 34 случая затруднений с определением группы крови больного и/или при подборе для него совместимой эритроцитарной массы, с которыми столкнулись врачи г. Еревана за последние 5 лет. Кровь больных и пакеты донорских эритроцитов для уточнения групповой принадлежности больного и подбора совместимых с его кровью эритроцитов были направлены в лабораторию иммуногематологии Гематологического центра им. проф. Р.О.Еоляна МЗ РА (ГЦ). Попытки врачей на местах подобрать совместимую с кровью больного эритроцитарную массу приводят к большому числу необоснованной выбраковки пакетов с эритроцитарной массой. Рекомендовано своевременно направлять кровь больных, групповую принадлежность которых трудно определить или подобрать для них совместимую эритроцитарную массу в соответствующую лабораторию ГЦ, а если это невозможно – переливать больным только 3-4х кратно отмытые эритроциты O (I) группы Rh = (отрицательной принадлежности).

**Ключевые слова:** группа крови, подбор совместимой крови, трансфузионная тактика

В трансфузионной медицине для исключения посттрансфузионных осложнений обязательным исследованием является проведение пробы на совместимость планируемого для переливания эритроцитсодержащего компонента крови с кровью реципиента. Перед оценкой пар донор-реципиент необходимым условием является проведение следующих обязательных исследований:

1. определение антигенов эритроцитов по системе ABO, резус, а также Kell;
2. определение антиэритроцитарных антител;
3. проведение исследования на совместимость сыворотки больного и эритроцитов донора, а при возможности проведение перекрестной реакции на совместимость между кровью больного и кровью донора.

Но в определенных ситуациях проведение этих исследований практически невозможно.

**Материал и методы.** Материалом исследования служила кровь 34 больных с разными патологиями и 58 доноров банка крови Гематологического центра. Больные и доноры – лица армянской национальности.

Методы:

- прямой агглютинации,
- непрямой агглютинации: реакция Кумбса (с применением реагентов: ЭритроТесттм – Цоликлон ООО Гематолог, Россия, ЭритроТесттм АГС, DiaClon Coombs-Serum Green, “Bio-Rad”, Швейцария), диагностические ID-карты – Across Gel (фирма “Dia Pro”, Турция),
- на наличие холодных или тепловых антител,
- идентификации антиэритроцитарных антител у больных и доноров (ReaCell Panel P “Reagens”, Венгрия).

В настоящей работе обобщаются случаи, с которыми мы столкнулись в своей практической работе за последние 5 лет, в лаборатории иммуногематологии Гематологического

центра им. проф. Р.О.Еоляна МЗ РА, когда врачи, работающие в клиниках г. Еревана, были вынуждены обратиться в нашу лабораторию в связи с возникшими у них проблемами с определением группы крови больного и/или невозможностью подбора для него совместимой донорской эритроцитарной массы.

**Результаты исследования.** Мы провели анализ всех случаев «несовместимости» пар донор-больной, а также рассмотрели случаи подбора на совместимость больным, которые находились на стационарном лечении в Гематологическом центре, в Центре травматологии и ожогов, в Онкологическом центре и хирургических отделениях лечебных учреждений г. Еревана.

Какие причины могут привести к несовместимости? Это:

- 1) биологические свойства исследуемых эритроцитов реципиента;
  - а) слабая и поздняя агглютинация эритроцитов больного при наличии слабой формы антигенов эритроцитов;
  - б) «панагглютинация» - способность неспецифической агглютинации со всеми сыворотками O (I), A (II), B (III), и AB (IV) групп;
  - в) «аутоагглютинация» - агглютинация эритроцитов в собственной сыворотке,
- 2) биологические свойства исследуемой сыворотки реципиента:
  - неспецифическая агглютинация со стандартными эритроцитами O (I) группы;
  - отсутствие естественных анти-A и анти-B антител;
  - наличие специфических и неспецифических холодных антител. Ложная агглютинация, вызванная наличием холодных антител, исчезает при температуре +37°C;
  - наличие антител другой специфичности (если ранее были трансфузии).

В наших исследованиях были выявлены аутоантитела против естественных антигенов, в частности у больных с аутоиммунной гемолитической анемией (АИГА). У 5 больных с АИГА и острым гемолизом (лекарственный) не удалось определить групповую принадлежность, так как их сыворотка не вызывала агглютинации стандартных эритроцитов всех групп, а эритроциты не подвергались агглютинации стандартными сыворотками.

У 4-х больных миеломной болезнью и наличием аутоантител фенотип эритроцитов определялся только после их отмывания 0,9% физиологическим раствором, так как сыворотка крови этих больных давала агглютинацию со стандартными эритроцитами всех групп, а эритроциты с сывороткой АВ группы. Такая же проблема была у 4х больных хроническим лимфолейкозом и у 3х больных с острым лейкозом, у одной женщины с выраженной железодефицитной анемией, которой в прошлом 7 раз переливали эритроцитарную массу и у одной женщины с холецистэктомией и гематомой печени у которой дважды развивалась посттрансфузионная реакция на перелитую эритроцитарную массу.

Интерес вызвали 6 больных с травматическим

кровотечением после автокатастроф и выраженной постгеморрагической анемией – при подборе эритроцитарной массы выявилась панагглютинация. Аналогичная ситуация наблюдалась у 1 больного с отморожением и выраженной анемией, у 2х больных с остеомиелитом и одного с множественными остеомами, одного больного сахарным диабетом и ХПН, у одного с ХПН, у двух с опухолью кишечника.

Одному больному с хроническим лимфолейкозом не удалось провести подбор совместимой эритроцитарной массы, так как сыворотка больного агглютинировала эритроциты нескольких доноров и собственные эритроциты, даже после их отмывания физиологическим раствором. Учитывая полученные в прошлом многочисленные трансфузии эритроцитарной массы, и отсутствие возможности подбора совместимых эритроцитов, было рекомендовано повторить подбор эритроцитов после проведения лечебного плазмафереза.

Трудности подбора могут быть обусловлены диспротеинемией, которая служит причиной неспецифической агглютинации эритроцитов донора, ауто-, изо- и ксеноиммунизации белковыми антигенами.

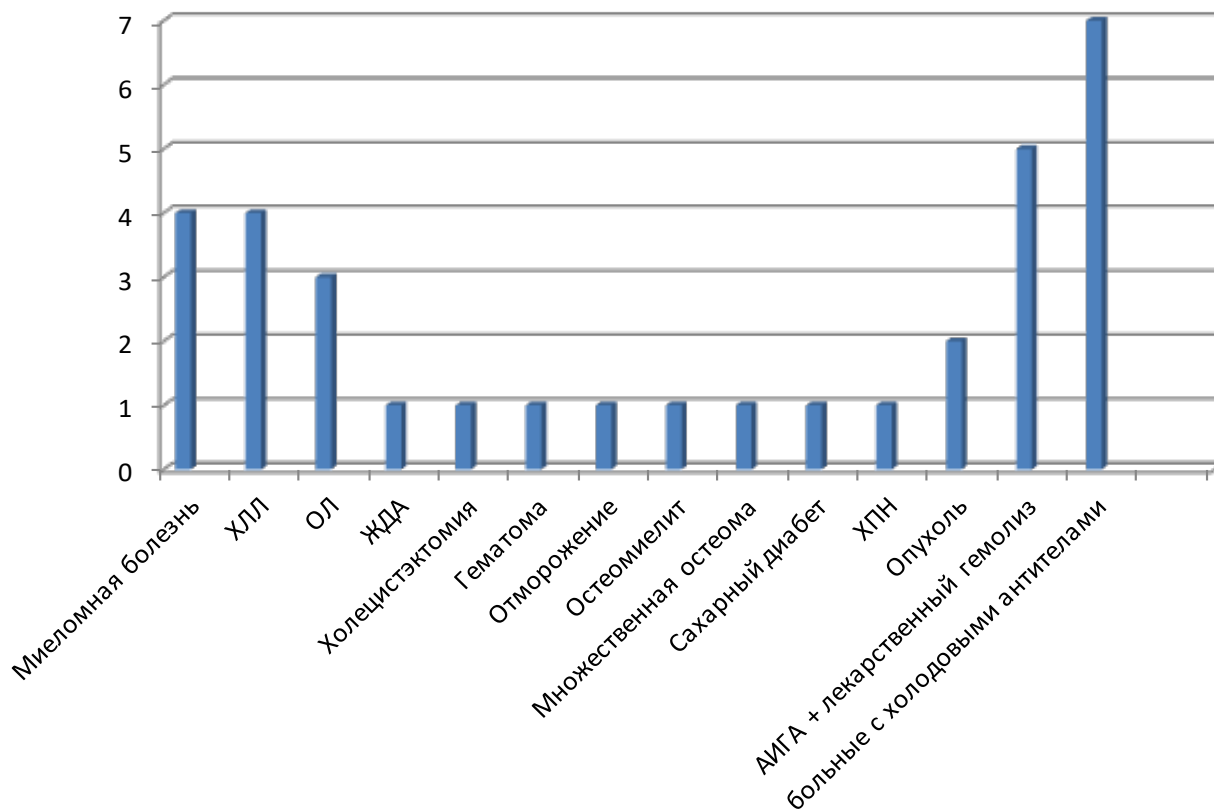


Рис. 1. Заболевания, при которых наблюдаются затруднения при определении группы крови реципиента и/или с подбором совместимых эритроцитов за последние 5 лет.

Таким образом, за последние 5 лет мы столкнулись с 34 случаями (рис. 1) затруднений при определении группы крови реципиента и/или с подбором совместимых эритроцитов, причем эти проблемы возникали при самых разнообразных патологиях. Попытки врачей подобрать совместимую с кровью больного эритроцитарную массу привели к определенному числу необоснованной выбраковки пакетов донорских эритроцитов, так как подбор на совместимость проводится ими после подключения к пакету системы для переливания. Во всех указанных выше случаях подбор проводили в непрямой пробе Кумбса. Было рекомендовано переливать только одноклассные отмытые эритроциты, если определение группы крови реципиента удавалось. В тех случаях, когда групповая принадлежность крови больных не определялось, было рекомендовано для восстановления нарушенной газотранспортной функции их крови, провести переливание 3-4хкратно отмытых физиологическим раствором отмытых эритроцитов 0 (I) группы rh = (отрицательной) принадлежности. В 7

случаях, в связи с обнаружением холодовых антител, было рекомендовано переливание компонентов крови при температуре +37°C.

Исходя из вышесказанного можно заключить, что:

- хотя случаи с затруднениями при определении группы крови реципиента и/или подбора совместимой эритроцитарной массы и встречаются относительно редко, с ними могут столкнуться врачи работающие в самых разных областях,
- для уточнения групповой и резус принадлежности пациента, подбора совместимых эритроцитов и иммунологической безопасности, желательно направлять кровь таких больных в референс лабораторию Гематологического центра МЗ РА,
- если это невозможно – переливать больным, у которых невозможно определение групповой принадлежности крови либо подобрать совместимые эритроциты, только 3-4хкратно отмытые эритроциты 0 (I) группы rh = (отрицательной) принадлежности.

**ՓՈՒՆԵՐԱՐԿՈՒՄԱՅԻՆ ՈԱԶՄԱՎԱՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ՌԵՑԻՊԻԵՆՏԻ ԱՐՅԱՆ ԽՄԲԻ ՈՐՈՇՄԱՆ ԿԱՄ ԷՐԻԹՐՈՑԻՏՆԵՐԻ ԸՆՏՐՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ ԱՌԱՋԱՑԱԾ ԴԺՎԱՐՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԳԵՊՔՈՒՄ**

<sup>1,2</sup>Ն.Հ.Մուսայեյան, <sup>1</sup>Ղ.Ա.Երեմյանց, <sup>1</sup>Մ.Ս.Աբովյան  
<sup>1</sup>ՀՀ ԱՆ Պրոֆ. Ռ.Հ.Յոյանի անվան Արյունաբանական կենտրոն,  
<sup>2</sup>Մ.Հեղաջու անվ. ԵՊԲՀ-ի Արյունաբանության ամբիոն

Նեկայացված են 34 դեպքեր հիվանդի արյան խմբի որոշման և/կամ նրա համար համատեղելի էրիթրոցիտային զանգվածի դժվար ընտրության հետ կապված, որոնք առաջացել են Երևան քաղաքի բժիշկների մոտ վերջին 5 տարվա ընթացքում: Հիվանդի արյունը և դոնորական էրիթրոցիտներով պարկերը ուղեգրվել են ՀՀ ԱՆ Պրոֆ. Ռ.Յոյանի անվան Արյունաբանական կենտրոն հիվանդի արյան խմբային պատկանելիությունը որոշելու և/կամ համատեղելի էրիթրոցիտների ընտրության համար: Տեղում բժիշկների կողմից հիվանդի արյան հետ համատեղելի էրիթրոցիտային զանգված որոշելու փորձերը հանգեցրել են մեծ քանակով էրիթրոցիտային զանգվածով պարկերի անհիմն խտանման: Առաջարկվում է ժամանակին ուղեգրել Արյունաբանական կենտրոնի համապատասխան լաբորատորիա այն հիվանդների արյունը, որի դեպքում դժվարություն է առաջանում որոշելու արյան խումբը կամ ընտրել համատեղելի էրիթրոցիտային զանգվածը, իսկ եթե դա հնարավոր չէ, փոխներարկել միայն 3-4 անգամ լվացած 0(I) խմբի Rh բացասական էրիթրոցիտներ:

**Բանալի բառեր`** արյան խումբ, համատեղելի արյան ընտրություն, փոխներարկումային ռազմավարություն

## TRANSFUSION TACTICS IN CASE OF DIFFICULTY WITH THE RECIPIENT'S BLOOD GROUP DETERMINATION OR RED BLOOD CELLS SELECTION

<sup>1,2</sup>N.H.Musayelyan, <sup>1,2</sup>A.R.Yeremyants, <sup>1</sup>M.S.Abovyan

<sup>1</sup>Haematology center after Prof. R.Yeolyan MH RA,

<sup>2</sup>Haematology department YSMU

after M.Heratsi

There are 34 cases of difficulties in determining the blood group of a patient and/or choosing the compatible erythrocyte mass for which the doctors of Yerevan have been facing for the last 5 years. Blood of patients and bags with donor erythrocytes were sent to the laboratory of immunohematology of the Haematology Center after Prof. R.O.Yeolyan MH RA, for specification of patient's blood group and selection of blood-compatible erythrocytes. Doctors' attempts to select an erythrocyte mass compatible to the patient's blood, lead to a large number of unreasonable culling of bags with erythrocyte mass.

It is recommended to direct the blood of patients whose blood group is difficult to determine or choose a compatible erythrocyte mass for them in the appropriate laboratory of the HC in a timely manner, and if this is not possible, only 3-4 times washed red cells O (I) of the Rh= negative group should be transfused.

**Keywords:** *blood group, compatible blood choose, transfusion tactics*

### Литература

1. Минеева Н.В. Группы крови человека (основы иммуногематологии). С.-Петербург, 2004, с. 43-47.
2. Минеева Н.В. Совершенствование системы обеспечения трансфузий, совместимых по антигенам эритроцитов. Здравоохранение и мед. техника, 2004, № 5(9), с. 25-27.
3. Донсков С.И., Мороков В.А. Группы крови человека Руководство по иммуносерологии. Москва, 2011, с. 978-980.
4. Феофанова А.В., Волкова О.Я. Изучение распространенности Rh/K фенотипов у доноров и пациентов онкологического стационара г. Санкт-Петербурга. Вестник службы крови России, 2010, N1, с. 44-46.
5. Хромова Е.А. Особенности распределения групп крови и уровень аллоиммунизации у жителей г. Ханты-Минсийск. Вестник службы крови России, 2015, N4, с. 44-48.
6. Донсков С.И., Авраменко И.П., Дубинкин И.В., Кравчук О.А. и др. Группы крови и аллоиммунизация. Сообщение I. Группы крови A(II) со способностью вырабатывать антитела. Вестник службы крови России, 2014, N2, с. 18-23.
7. Cario Nelli., Moscardo F., Vaquero I. et al. Incorrect blood components transfused in an academic transfusion service in the last eight years. Vox. Sang., 2009, suppl. 1, v. 96, p. 15.
8. Divac V., Drndarevic D., Smiljanic R., et al. Febrile nonhaemolytic posttransfusion reactions – seven years of experience. Vox. Sang., 2009, suppl. 1, v. 96, p. 209.
9. Niwa R. Towards better detection of irregular antibodies at AMU hospital. Vox. Sang., 2009, suppl. 1, v. 96, p. 168.

поступила 14.10.2016г.

принята к печати 20.11.2016г.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ И ПОРАЖЕНИЙ НОСОГЛОТКИ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ С НЕВЫРАЖЕННОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИЕЙ У БОЛЬНЫХ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

А.Р.Шаапуни, А.Л.Мхитарян

*Кафедра инфекционных болезней Ереванского государственного медицинского университета им. М.Гераци*

Сведения в литературе о характере течения заболевания и особенностях поражения носоглотки и небных миндалин у больных с невыраженной лимфаденопатией при инфекционном мононуклеозе малочисленны и противоречивы. Целью настоящего исследования являлась сравнительная клиническая характеристика течения ИМ, температурной реакции, поражений носоглотки, небных миндалин в зависимости от наличия у больных разных возрастных групп выраженной или клинически невыраженной лимфаденопатии. У больных диагноз ИМ был подтвержден на основании результатов общего анализа крови, методом иммуноферментного анализа с определением антител класса IgM к капсидным антигенам ВЭБ, а также полимеразной цепной реакции для определения вирусов Эпштейн-Барр (ВЭБ) и/или цитомегаловируса (ЦМВ) в периферической крови. Показано, что во всех случаях ангины с затяжным течением, независимо от возраста больного, наличия или отсутствия выраженной лимфаденопатии и гнойных наложений на миндалинах, необходимо лабораторное исследование на наличие ВЭБ и ЦМВ для уточнения этиологии заболевания и дифференциальной диагностики от банальных воспалений верхних дыхательных путей.

**Ключевые слова:** *инфекционный мононуклеоз, течение болезни, лимфаденопатия, ангина.*

Лимфаденопатия (ЛАП) – один из важнейших симптомов инфекционного мононуклеоза (ИМ). Выраженность данного симптома у разных больных варьирует от незаметной степени до заметного увеличения с видимой деформацией шеи. Кроме частого увеличения подчелюстных и шейных лимфоузлов, могут в процесс вовлекаться подмышечные, паховые и другие периферические лимфатические узлы, то есть ЛАП может приобретать генерализованный характер [2, 8]. Поскольку отсутствие данного симптома значительно затрудняет дифференциальную диагностику от банальных острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) верхних дыхательных путей и бактериальной ангины, а при ее выраженности и генерализованном характере возникает необходимость дифференциальной диагностики с лимфо-пролиферативными заболеваниями, то внимание практических врачей: терапевтов, ЛОР-специалистов, семейных врачей, онкологов, гематологов и, конечно, инфекционистов к данному симптому при ИМ безусловно обосновано [1, 4, 5]. По данным Нисевич Н.И., Гаспарян М.О. [3], Valfour H.H et al. [6] параллелизма между выраженностью воспаления миндалин и поражением шейных или подчелюстных лимфатических узлов нет. ЛАП характерна для всех больных типичной формой ИМ, однако ряд авторов, как, например, Li Z.Y., Lou J.G., Chen J. [7], считают, что клинически манифестными формами первичной ВЭБ инфекции является чаще не верифицированное острое респираторное заболевание без заметного увеличения лимфатических узлов (в более 40% случаев) и сравнительно реже ИМ с явным их увеличением (около 18% всех заболеваний). Эти данные указывают на трудности диагностики атипичных стертых форм ИМ

без выраженной ЛАП. Важно для практики выяснить выраженность остальных клинических синдромов: температурная реакция, течение болезни (острое или постепенное), характер поражений носоглотки и небных миндалин при ИМ с невыраженной ЛАП. Полученные данные помогут своевременно заподозрить ИМ у пациентов без выраженной ЛАП и провести необходимые лабораторные тесты для подтверждения диагноза.

Цель исследования – сравнительная клиническая характеристика течения ИМ, температурной реакции, поражений носоглотки, небных миндалин в зависимости от наличия у больных разных возрастных групп выраженной или невыраженной клинически лимфаденопатии.

**Материал и методы исследования.** В исследование были вовлечены 173 больных, в возрасте от одного года до 60 лет. Пациентов мужского пола было 112 (65%), и женского - 61 (35%). Для изучения возрастных особенностей клинико-лабораторных проявлений больные были разделены на 3 возрастные группы: дети от 1 до 7 лет (группа условно была названа «дошкольной») – 101 пациент; от 7 до 18 лет (дети «школьного» возраста) – 36; 18 и старше (взрослые пациенты) – 36 больных. У больных диагноз ИМ был подтвержден на основании результатов общего анализа крови, методом иммуноферментного анализа (ИФА) с определением антител класса IgM к капсидным антигенам ВЭБ, а также полимеразной цепной реакции (ПЦР) для определения ВЭБ и/или ЦМВ в периферической крови. Положительным результатом бактериологического посева мазка из зева принимали состоявшийся рост патогенной микрофлоры во взятом материале: Staph. aureus, Strept. Viridans, Candida albicans, Staph. Epidermidis, S. Pyogenes, Kl. Pneumoniae,

$\beta$ -гемолитического стрептококка или ассоциации бактерий. Для определения статистической значимости различий в частоте встречаемости анализируемых признаков в изучаемых группах использовались критерии Стьюдента (t) и Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение. Случаи с невыраженной лимфаденопатией отмечались у 74 пациентов из 173 с ИМ, что соответствует  $42,8 \pm 3,8\%$  (доверительный интервал с вероятностью 95,4% находится в пределах 35,2 – 50,4%). Разница в частоте случаев с невыраженной ЛАП между разными возрастными группами не была достоверной ( $p > 0,05$ ). Острое начало ИМ отмечалось чаще в группе пациентов «дошкольного» возраста: у 71 больного из 101 ( $70,3 \pm 4,6\%$ ) случая, по сравнению с пациентами «школьного возраста», у которых оно отмечалось в 19 из 36 ( $52,8 \pm 8,3\%$ ) случаев, и взрослыми пациентами – в 14

из 36 ( $38,9 \pm 8,1\%$ ) случаев. Разница в показателях была достоверна при сравнении между группами взрослых и детей «дошкольного» возраста ( $p < 0,01$ ). При сравнении подгрупп с выраженной и невыраженной ЛАП оказалось, что во всех возрастных группах случаи с острым началом болезни встречались чаще в подгруппах с выраженной ЛАП по сравнению с подгруппами с невыраженной ЛАП. В группе «дошкольного» возраста острое начало болезни отмечалось в подгруппе с выраженной ЛАП 45 из 57 ( $78,9 \pm 5,4\%$ ), и в подгруппе со стертой клинической картиной с невыраженной ЛАП – у 20 из 44 ( $45,5 \pm 7,5\%$ ,  $p < 0,01$ ). Во второй возрастной группе разница в частоте острого начала между подгруппами также была достоверной, а именно: у 13 из 20 ( $65,0 \pm 10,9\%$ ) и у 5 из 16 ( $31,2 \pm 11,9\%$ ,  $p < 0,05$ ) больных. Разница в частоте острого начала болезни между соответствующими подгруппами взрослых также была

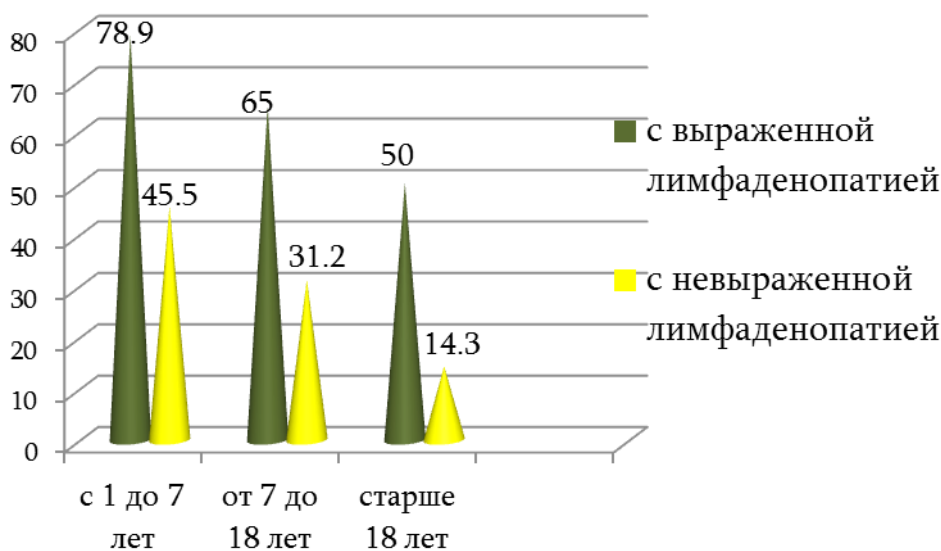


Рис. 1. Число больных с острым началом ИМ (в%) в разных возрастных группах в подгруппах выраженной и невыраженной ЛАП

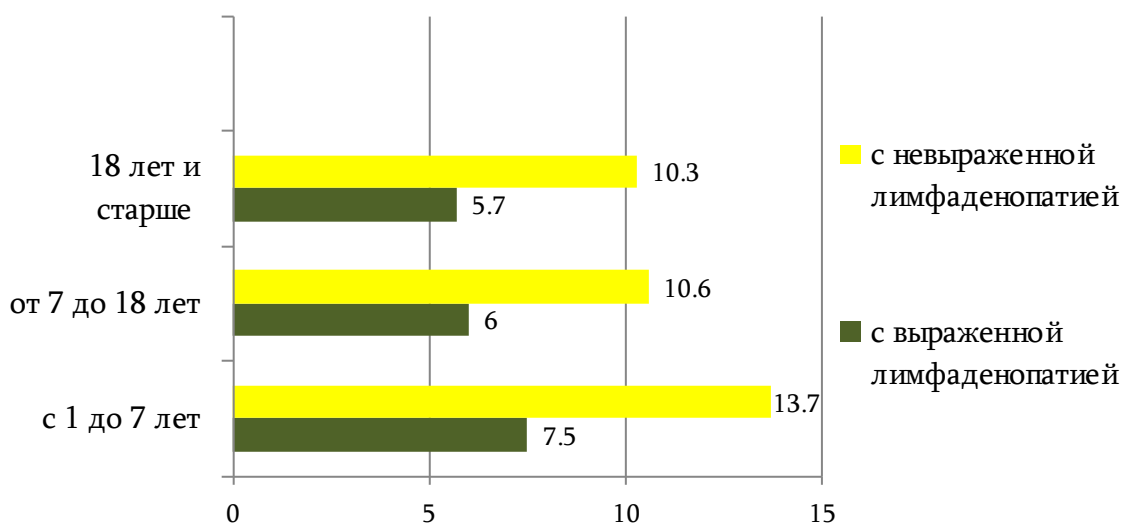


Рис. 2. Продолжительность температурной реакции в различных возрастных группах у больных с выраженной и невыраженной ЛАП



достоверной, а именно: у 11 из 22 (50,0±10,9%) и у 2 из 14 (14,3±9,6%,  $p<0,05$ , рис. 1).

Продолжительность температурной реакции в «дошкольной» группе в подгруппе с типичной клиникой составляла 7,5±0,3 дней, а в подгруппе с невыраженной ЛАП – 13,7±0,6 дней. Разница в длительности температурной реакции между двумя подгруппами достоверна ( $p<0,01$ ). Продолжительность температурной реакции в «школьной» группе в подгруппе с выраженной ЛАП составляла 6,0±0,4 дней, а в подгруппе с атипичной клиникой с невыраженной ЛАП – 10,6±1,45 дней. Разница в длительности температурной реакции между двумя подгруппами достоверна ( $p<0,01$ ). Продолжительность температурной реакции в группе взрослых в подгруппе с типичной клиникой составляла 5,7±2,8 дней, а в подгруппе с невыраженной ЛАП – 10,3±2,7 (рис. 2).

Катаральные явления в носоглотке и затрудненное дыхание через нос, временами храп ночью, связанные с аденоидами лимфатических узлов носоглотки, отмечали в группе дошкольного возраста с типичными выраженными проявлениями ЛАП у 41 из 57 (71,9±5,9%) больных, в подгруппе больных той же возрастной группы с невыраженной ЛАП – у 19 из 44 (43,2±7,5%) больных. В группе больных «школьного» возраста в подгруппе с типичной ЛАП те же симптомы отмечались у 8 из 20 (40,0±11,2%), в подгруппе с невыраженной ЛАП у 2 из 16 (12,5±8,7%) больных. В группе взрослых пациентов, в подгруппе с типичной выраженной ЛАП эти симптомы наблюдались у 4 из 22 (18,2±8,4%), а в подгруппе с невыраженной ЛАП – у 2 из 14 (14,3±9,6%) больных. При сравнении показателей между разными возрастными группами, попарно в соответствующих подгруппах с выраженной и невыраженной ЛАП оказывается, что затрудненное дыхание через нос с полукрытым ртом достоверно чаще наблюдается у детей «дошкольного» возраста по сравнению с больными «школьного» возраста

и взрослыми ( $p<0,01$ ), что свидетельствует о более выраженном увеличении миндалин носоглотки при воспалении в дошкольном возрасте. Сравнение показателей между двумя подгруппами в детских возрастных группах показало, что у детей с выраженной ЛАП симптом затрудненного дыхания встречался достоверно чаще, чем у больных с невыраженной ЛАП ( $p<0,01$ ). При сравнении частоты данного симптома у взрослых разница в подгруппах оказалась недостоверной ( $p>0,05$ ).

Несмотря на выраженную заложенность носа, выделения из носа в остром периоде болезни наблюдались редко, а именно в 15 случаях из 173 (8,7±2,2%) иногда они появлялись после того, как восстанавливалось носовое дыхание. Объясняется это тем, что при инфекционном мононуклеозе поражается преимущественно слизистая оболочка нижней носовой раковины и входа в носоглотку (задний ринит). Обильные слизистые выделения из носа обычно наблюдались в тех случаях, когда инфекционному мононуклеозу сопутствовало острое респираторное заболевание. Причем, у этих пациентов положительный результат микробиологического посева из глотки отмечался лишь в 3 случаях из 12, что указывает на возможную роль присоединения острой респираторной вирусной инфекции в возникновении ринита у данных больных. В то же время положительный посев из глотки отмечался у 45 из 173 (26,0±3,3%) наших пациентов.

Увеличение и отечность небных миндалин и язычка мы находили у всех исследованных больных. Иногда миндалины бывали настолько отечны, что соприкасались между собой. При этом у некоторых больных мы обнаруживали фибринозно-гнойные наложения, после удаления которых кровотечения не наблюдалось. Гнойно-лакунарная ангина отмечалась в группе до 7 лет у 45 из 101 больного (в 44,6±3,8% случаев), достоверно чаще, чем в группе от 7 до 18 лет, где она наблюдалась у 9 из 36 пациентов (25,0±7,2%,  $p<0,05$ ) и чаще, чем в группе 18

Таблица

**Разница в частоте обнаружения гнойной ангины при положительном и отрицательном результате посева из мазка зева в разных возрастных группах**

| Группы         | Подгруппы                       | Общее число больных | Число больных с гнойной ангиной | Число больных без гнойной ангины | ( $\chi^2$ ) | p     |
|----------------|---------------------------------|---------------------|---------------------------------|----------------------------------|--------------|-------|
| От 1 до 7 лет  | с положительным анализом посева | 32                  | 24                              | 8                                | 9,5          | <0,01 |
|                | с отрицательным анализом посева | 69                  | 29                              | 40                               |              |       |
| От 7 до 18 лет | с положительным анализом посева | 7                   | 5                               | 2                                | 3,9          | <0,05 |
|                | с отрицательным анализом посева | 29                  | 9                               | 20                               |              |       |
| Старше 18 лет  | с положительным анализом посева | 16                  | 12                              | 4                                | 8,9          | <0,01 |
|                | с отрицательным анализом посева | 20                  | 5                               | 15                               |              |       |

лет и старше, в которой она отмечалась у 7 из 36 больных (19,4±6,5%,  $p<0,05$ ). Некротической ангины мы не наблюдали ни в одном случае. При попарном сравнении двух подгрупп во всех трех группах: с типичным увеличением регионарных лимфатических узлов и с невыраженной ЛАП, мы не обнаружили зависимости гнойных наложений от наличия или отсутствия выраженной лимфаденопатии. В то же время наблюдалась прямая зависимость частоты гнойных наложений от положительных результатов бактериологического посева мазка из глотки (см. таблицу), что указывало на непосредственное участие бактериальной микрофлоры в развитии указанных осложнений. Чаще всего высевались *Strept. Pneumonia*, *Staph. aureus*, *Pseudomonas*, *Candida albicans*, *Staph. Epidermidis*, *Staph. Pyogenes*, *Kl. Pneumoniae*,  $\beta$ -гемолитический стрептококк или ассоциация бактерий. Следовательно, при обнаружении гнойных наложений на миндалинах при ИМ обосновано назначение антибиотиков для лечения ангины.

#### **Заключение**

Таким образом, ИМ во всех возрастных группах нередко

(в 42,8±3,8%) может протекать с невыраженной ЛАП. Для этих больных характерны: менее острое течение, более продолжительная температурная реакция. У детей с невыраженной ЛАП симптом затрудненного дыхания из-за заложенности в носоглотке встречался достоверно реже, чем у больных без ЛАП. Поражение зева и глотки наблюдалось у всех наших больных. При этом мы не обнаружили зависимости появления гнойных наложений от наличия или отсутствия выраженной ЛАП у больных. В то же время наблюдалась прямая зависимость частоты появления гнойных наложений от положительных результатов бактериологического посева мазка из глотки, что указывало на непосредственное участие бактериальной микрофлоры в развитии указанных осложнений. Следовательно, во всех случаях ангины с затяжным течением, независимо от возраста больного, наличия или отсутствия выраженной ЛАП и гнойных наложений на миндалинах, необходимо лабораторное исследование на наличие вирусов Эпштейн-Барр и ЦМВ для уточнения этиологии заболевания и назначения адекватного лечения.

### **ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԸՆԹԱՑՔԻ, ՔԻՌԸՄՊԱՆԱՅԻՆ ՀԱՏՎԱԾԻ ԱԽՏԱԿԱՐՄԱՆ ՀԱՄԵՄԱՏԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ ՈՉ ԱՐՏԱՀԱՅՏՎԱԾ ԼԻՄՖԱԳԵՆՈՊԱԹԻԱՅՈՎ ԻՆՖԵԿՑԻՈՆ ՄՈՆՈՆԻԿԼԵՈՉՈՎ ՏԱՐԲԵՐ ՏԱՐԻՔԱՅԻՆ ԽՄԲԵՐԻ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ**

**Ա.Ռ.Շահապուհի, Ա.Լ.Մխիթարյան**

*Մ.Հերացու անվան Երևանի պետական բժշկական համալսարանի ինֆեկցիոն հիվանդությունների ամբիոն*

Տեղեկություններ հիվանդության ընթացքի, քիթըմպանի և նշիկների ախտահարման վերաբերյալ ոչ արտահայտված լիմֆադենոպաթիայով ինֆեկցիոն մոնոնուկլեոզով հիվանդների մոտ աղքատիկ են և հակասական: Տվյալ աշխատության նպատակն է ուսումնասիրել ինֆեկցիոն մոնոնուկլեոզի ընթացքի, ջերմային կորագծի, քիթըմպանի և նշիկների ախտահարման համեմատական կլինիկական բնութագիրը կապված արտահայտված և ոչ արտահայտված լիմֆադենոպաթիայով տարբեր տարիքային խմբերի հիվանդների մոտ: Ախտորոշումը հաստատվում է արյան ընդհանուր քննությամբ (ատիպիկ մոնոնուկլեարների հայտնաբերմամբ), սերոլոգիական հետազոտությամբ, որի ժամանակ հայտնաբերվում են IgM դասի հակամարմինները Էպշտեյն-Բարր վիրուսի (ԷԲՎ) նկատմամբ, ինչպես նաև ԴՇՈ-ով ԷԲՎ և ցիտոմեգալովիրուսի (ՑՄՎ) հայտնաբերումը ծայրամասային արյան մեջ: Հաստատվել է, որ անկախ հիվանդների տարիքից՝ լիմֆադենոպաթիայի առկայության կամ բացակայության դեպքերում և նշիկների վրա թարախային գոյացություններից տոնզիլիտի ձգձգվող ընթացքի դեպքում անհրաժեշտ է լաբորատոր ուսումնասիրություն՝ ԷԲՎ և ՑՄՎ էթիոլոգիան վերին շնչուղիների բանալ ախտահարումներից տարբերակելու համար:

**Բանալի բառեր՝ վարակային մոնոնուկլեոզ, լիմֆադենոպաթիա, անգինա, հիվանդության ընթացք**

## COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF THE COURSE OF DISEASE AND LESIONS OF PHARYNX IN THE INFECTIOUS MONONUCLEOSIS WITH UNEXPRESSED LYMPHADENOPATHY IN PATIENTS WITH DIFFERENT AGE GROUPS

A.R.Shahapuni, A.L.Mkhitaryan

*Department of infectious diseases of the YSMU after M.Heratsi*

The information in the literature about the nature of the disease and characteristics of lesions of nasopharyngeal tonsils for patients with unexpressed lymphadenopathy in infectious mononucleosis (IM) is few and contradictory. The aim of this study was to compare the clinical characteristics of IM, temperature response, lesions of the nasopharynx, tonsils, depending on the presence of expressed or unexpressed clinical lymphadenopathy in patients of different age groups. At patients the diagnosis of IM was confirmed on the basis of a common blood test results, by the serological research method with enzyme-linked immunosorbent assay determination of IgM class antibodies to the capsid antigens of EBV, as well as the polymerase chain reaction to determine the Epstein-Barr virus (EBV) and/or cytomegalovirus (CMV) in the peripheral blood. It is shown that in all cases of angina with a prolonged course, regardless of the age of the patient, presence or absence of severe lymphadenopathy and suppurative overlays on the tonsils, it is necessary laboratory testing for EBV participation and CMV to clarify the etiology of the disease and the differential diagnosis of banal inflammation of the upper respiratory tract.

**Keywords:** *binfectious mononucleosis, disease, lymphadenopathy, sore throat*

### Литература

1. Белан Ю.Б., Михайлова Т.А. Значение клинических и лабораторных данных в дифференциальной диагностике инфекционного мононуклеоза. *Детские инфекции*, 2008, N 1 (7), с. 32-35.
2. Крамарева С.О., Литвиненко Н.Г., Палатная Л.О. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей. *Современная педиатрия*, 2004, N 4 (5), с. 105-109.
3. Нисевич Н.И., Гаспарян М.О. Инфекционные болезни у детей - достижения и проблемы. *Эпидемиол. и инфекционные болезни*, 2001, N6, с. 5-9.
4. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Бовтало Л.Ф., Григорян А.В. Эпштейна-Барр-вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению. *Лечащий врач*, 2007, N 7, с. 36-41.
5. Тюняева Н.О., Софронова Л.В. Инфекционный мононуклеоз: этиологические факторы, проблемы диагностики и лечения (научный обзор). *Вестник новых медицинских технологий*, 2014, т. XXI, N3, с.184-190.
6. Balfour H H., Holman, C. J. Hokanson K. M., Lelonek M M., Giesbrecht J.E A Prospective Clinical Study of Epstein-Barr Virus and Host Interactions during Acute Infectious Mononucleosis. *J. Infect Dis.*, 2005, v. 192, N 1, p. 1505-1512.
7. Li Z.Y., Lou J.G., Chen J. Analysis of primary symptoms and disease spectrum in Epstein-Barr virus infected children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.*, 2004, v. 42. N1, p. 20-22.
8. Mark H. E. Epstein-Barr Virus Infectious Mononucleosis. *Fam. Physician.*, 2004, v. 70, N 7, p. 1279-1287.

*поступила 29.11.2016г.*

*принята к печати 30.12.2016 г.*

## ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ У БОЛЬНЫХ РАЗНОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ РЕГИОНАЛЬНОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИИ

А.Р.Шаапунни

*Кафедра инфекционных болезней Ереванского государственного медицинского университета им. М.Гераци*

Сведения в литературе о характере изменений общего анализа крови и частоте выявления атипичных мононуклеаров (АМ) у больных с невыраженной лимфаденопатией при инфекционном мононуклеозе (ИМ) отсутствуют. Целью нашего исследования являлось выявление зависимости показателей общего анализа и наличия АМ в периферической крови от наличия или отсутствия «клинически выраженной» лимфаденопатии у больных с ИМ в разных возрастных группах. Результаты исследования показали, что у больных с невыраженной ЛАП процент случаев с отсутствием АМ в крови был в три раза больше, чем у больных с выраженной ЛАП. Частота выявления АМ проявляла тенденцию к уменьшению с возрастом, однако разница в соответствующих показателях не была достоверной. Следовательно, во всех возрастных группах случаи с отсутствием АМ в периферической крови и региональной лимфаденопатии у пациентов с затяжной ангиной не может служить поводом для исключения диагноза ИМ. Окончательно диагноз при затяжной ангине может быть поставлен после определения маркеров герпес вирусной инфекции у больных.

**Ключевые слова:** *инфекционный мононуклеоз, лимфаденопатия, атипичные мононуклеары*

Главным лабораторным проявлением ИМ являются изменения со стороны периферической крови, характеризующиеся обычно умеренным лейкоцитозом, значительным мононуклеозом, появлением АМ, обычно на фоне интактности тромбоцитов и эритроцитов [1, 8]. Однако, в ряде случаев заболевание может протекать и с нормальным и даже пониженным количеством лейкоцитов [3]. При этом иногда в начале болезни отмечается небольшой сдвиг лейкоцитарной формулы крови влево, главным образом за счет появления юных форм и увеличения количества палочкоядерных клеток. Увеличение одноядерных элементов крови тот же автор отмечал только в 56% случаев [3]. Наиболее известный диагностический признак ИМ - атипичные мононуклеары (АМ). Диагностическим критерием ИМ принято считать содержание АМ на уровне 10% и более [2, 4, 6]. С другой стороны, отсутствие АМ, при характерных клинических проявлениях заболевания, не противоречит предполагаемому диагнозу, поскольку их появление в периферической крови может задерживаться до конца 2-3-й недели болезни [5]. Некоторые авторы считают, что ИМ может протекать и с нормальной гемограммой [3, 8].

С другой стороны, лимфаденопатия (ЛАП) является одним из основных клинических симптомов ИМ и проявляется преимущественным увеличением подчелюстных, передних и задних шейных лимфоузлов. Нередко ЛАП бывает первым симптомом болезни. Размер лимфатических узлов, варьирует от мелкой горошины до грецкого ореха или куриного яйца [3, 7]. ЛАП характерна для всех больных с типичной формой ИМ, однако некоторые авторы считают, что клинически манифестными формами первичной ВЭБ-инфекции чаще является не верифицированное острое

респираторное заболевание без заметного увеличения лимфатических узлов (более 40% случаев) и сравнительно реже – инфекционный мононуклеоз с явным их увеличением (около 18%) [7]. Эти данные указывают на трудности диагностики атипичных стертых форм ИМ без клинически выраженной ЛАП, напоминающих банальные острые респираторные заболевания.

Целью нашего исследования являлось выявление зависимости наличия АМ в периферической крови от наличия или отсутствия «клинически выраженной» лимфаденопатии у больных с ИМ в разных возрастных группах.

**Материал и методы.** В исследование были вовлечены 173 больных, в возрасте от одного года до 60 лет, страдающие затяжной ангиной, с подтвержденным диагнозом ИМ. Пациентов мужского пола было 112 (65%), и женского - 61 (35%). Для изучения возрастных особенностей клинико-лабораторных проявлений больные были разделены на 3 возрастные группы: дети от 1 до 7 лет (группа условно была названа «дошкольной») – 101 пациент; от 7 до 18 лет (дети «школьного» возраста) – 36; 18 и старше (взрослые пациенты) – 36 больных. По степени увеличения шейных и подчелюстных лимфатических узлов мы наблюдали две группы больных: I - с выраженной ЛАП (заметной при осмотре и/или определяемой при пальпации); II - с невыраженной (неопределяемой клинически) ЛАП. Исследование периферической крови проводили по общепринятой методике, для выявления АМ использовали окраску по Паппенгейму-Крюкову, комбинированную окраску фиксатором-красителем Мая-Грюнвальда и краской Романовского. При проведении анализа результатов лабораторного исследования учитывались возрастные и

половые отличия нормативных показателей. Диагноз ИМ подтверждался при проведении полуколичественного иммуноферментного анализа с использованием реактивов RIDASCREEN EBV VCA IGM K6731 фирмы «Биофарм» и теста полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие ДНК ВЭБ и ЦМВ в лейкоцитах периферической крови. Для определения статистической значимости различий в частоте встречаемости анализируемых признаков в изучаемых группах использовались критерии Стьюдента (t) для относительных величин.

Результаты и обсуждение. В зависимости от наличия или отсутствия типичной выраженной ЛАП шейных или подчелюстных лимфатических узлов в каждой возрастной группе, больные распределились на две исследовательские подгруппы: пациенты с выраженной ЛАП (в «дошкольной» группе их было 56,7%, в «школьной» - 55,6% среди взрослых пациентов – 61,1%) и клинически с невыраженной ЛАП (43,6%; 44,4% и 38,9%, соответственно).

Картина периферической крови у больных с ИМ при первичном обследовании характеризовалась воспалительной реакцией, проявляющейся лейкоцитозом у 59 из 173 (34,1%) больных. Чаще, у 48 больных, отмечался умеренный лейкоцитоз 10,0-15,0x10<sup>9</sup>/л (27,7%), реже, у 11 - высокий >15,0x10<sup>9</sup>/л (6,4%). Нейтрофилез наблюдался в 5,2% случаев, сдвиг лейкоцитарной формулы до палочкоядерных клеток (>5%) - в 4,0%. Лимфоцитоз по сравнению с нормальными возрастными показателями имели 12,7% больных, моноцитоз >10% - 19,7%. Увеличение СОЭ более 12 мм/час отмечено у 42,7% больных, причем до 25 мм/час отмечалось повышение у 20,2%, более 25 мм/час - у 22,5%. Количество эозинофилов в периферической крови было в пределах нормы. Снижение гемоглобина ниже 100 г/л и уменьшение числа эритроцитов ниже 3 x 10<sup>12</sup>/л наблюдалось у 5,8% больных, у которых в среднем показатели гемоглобина и числа эритроцитов

составляли 93,0±5,4 г/л и 2,8 x 10<sup>12</sup>/л соответственно. Тромбоцитопении не отмечалось ни в одном случае. При исследовании периферической крови в динамике через 5-8 дней лейкоцитоз сохранялся у 30,1% обследуемых. Нейтрофильный характер лейкоцитоза крови преобладал у 5,2% детей, лимфоцитарный - у 14,6%. Моноцитоз в динамике снижался и был обнаружен через неделю лишь у 6,9% больных. Показатель СОЭ сохранялся повышенным у 79,2% человек. В динамике через 5-8 дней анемия проявляла тенденцию к восстановлению у всех больных. Фактически у больных ИМ, независимо от возраста, характера ЛАП («выраженная» или «невыраженная») мы наблюдали изменения в гемограмме, которые проявлялись обычно примерно в трети случаев лейкоцита, за счет повышения содержания мононуклеарных клеток: примерно у каждого восьмого больного - лимфоцитов, у каждого пятого – моноцитов. Эти изменения в преобладающем большинстве случаев, независимо от возраста наблюдались на фоне умеренного повышения СОЭ и достоверно не отличались в подгруппах больных с выраженной и невыраженной клинически ЛАП (см. табл.).

При первичном обследовании АМ в периферической крови были обнаружены у 121 из 173 больных (69,9%±3,5), при этом у 40 больных (в 23,1% случаев) их количество не превышало 10%, а у 81 больного (46,8%) оно было более 10%. Причем среднее их количество составляло 22,3%, а максимальный показатель среди обследованных нами больных равнялся 57%. При повторном исследовании крови, в динамике на 5-8 день, АМ обнаружены у 132 больных (в 76,3% случаев), при этом рост случаев отмечался за счет больных с содержанием АМ в интервале от 1 до 10%. Число исследуемых больных ровнялось 52 (30,1%) больных. Фактически в динамике отмечалось нарастание количества больных с содержанием АМ меньше 10%, снижение частоты определения АМ в интервале от 10% и выше и отсутствие

Таблица

Частота выявления отклонений в гемограмме у больных ИМ в разных возрастных группах (в %)

| Группы | Подгруппы (количество больных)      | Частота отклонений в гемограмме периферической крови в % |                                |                               |                                   |                       |
|--------|-------------------------------------|--|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|
|        |                                     | Лейкоцитоз (P±m <sub>p</sub> )                           | Лимфоцитоз (P±m <sub>p</sub> ) | Моноцитоз (P±m <sub>p</sub> ) | Повышение СОЭ (P±m <sub>p</sub> ) | АМ - P±m <sub>p</sub> |
| 1-ая   | С выраженной лимфаденопатией (57)   | 35,1±6,3<br>p>0,05                                       | 12,3±4,3<br>p>0,05             | 21,0±5,4<br>p>0,05            | 43,9±6,6<br>p>0,05                | 87,8±4,3<br>p<0,01    |
|        | С невыраженной лимфаденопатией (44) | 31,8±7,0   | 9,1±4,3                        | 18,2±5,8                      | 43,2±7,5                          | 54,5±7,5              |
| 2-ая   | С выраженной лимфаденопатией (20)   | 30,0±10,5<br>p>0,05                                      | 15,0±8,2<br>p>0,05             | 20,0±9,2<br>p>0,05            | 40,0±11,2<br>p>0,05               | 85,0±8,2<br>p<0,05    |
|        | С невыраженной лимфаденопатией (16) | 37,5±12,5  | 13,6±8,7                       | 18,8±9,9                      | 37,5±12,5                         | 50,0±13               |
| 3-ья   | С выраженной лимфаденопатией (22)   | 36,4±10,5<br>p>0,05                                      | 13,6±7,3<br>p>0,05             | 18,2±8,4<br>p>0,05            | 36,4±10,5<br>p>0,05               | 72,7±9,8<br>p<0,05    |
|        | С невыраженной лимфаденопатией (14) | 35,7±13,3  | 14,3±9,6                       | 21,4±11,3                     | 42,9±13,7                         | 42,9±13,7             |

увеличения атипичных клеток >30%.

В зависимости от возраста больных и характера течения мы не наблюдали достоверной разницы в частоте отклонений в гемограммах разных подгрупп больных, за исключением разницы в частоте выявления АМ (см. таблицу). У больных детей от 1 до 7 лет с невыраженной ЛАП случаев повышения выявления АМ отмечалось достоверно реже, чем у пациентов данной возрастной группы с выраженной ЛАП (54,5±7,5% против 87,8±4,3%, соответственно,  $p < 0,01$ ). Внутри групп детей «школьного» возраста и у взрослых, отмечалась аналогичная разница в частоте выявления АМ между подгруппами с выраженной и невыраженной ЛАП, а именно: в группе больных «школьного» возраста в подгруппе с невыраженной ЛАП АМ обнаруживались реже, чем в подгруппе больных с выраженной ЛАП (50,0±13,0% против 85,0±8,2%,  $p < 0,05$ ); в группе 18 лет и старше - 42,9±13,7% против 72,7±9,8%,  $p < 0,05$ . Частота выявления АМ проявляла тенденцию к уменьшению с возрастом, однако разница в соответствующих показателях не была достоверной. При этом частота выявления АМ у больных с невыраженной ЛАП была меньше у взрослых по сравнению с показателями «школьного» и «дошкольного» детского возраста (42,9±13,7% против 50,0±13 и 54,5±7,5,  $p > 0,05$ ). У больных с выраженной ЛАП при сравнении частоты обнаружения АМ в группе взрослых пациентов с аналогичным показателем группы «школьного» возраста они также выявлялись недостоверно реже (72,7±9,8% против 85,0±8,2,  $p > 0,05$ ). При сравнении частоты обнаружения АМ у больных с выраженной ЛАП «школьного возраста» (2-ая группа) с аналогичными показателями соответствующей подгруппы пациентов «дошкольного» возраста, она оказалась несколько меньше

в более старшей группе больных детей (85,0±8,2 против 87,8±4,3,  $p > 0,05$ ; см таблицу).

Чтобы выяснить влияние характера типичного и атипичного течения болезни на появление АМ, мы решили сравнить также среднюю частоту случаев выявления АМ между подгруппами больных с выраженной и с невыраженной ЛАП независимо от возраста. Среди 173 обследованных больных пациентов с выраженной ЛАП было 99, из них у 83 (83,8±3,7%) АМ были обнаружены и, соответственно у 16 (16,2±3,7%) - отсутствовали в крови. Пациентов с невыраженной ЛАП было 74, из них у 38 (51,4%±5,8%) АМ были обнаружены и, соответственно, у 26 (48,6±5,8%) – они отсутствовали. Разница в частоте случаев с наличием или отсутствием АМ в крови между подгруппами больных с выраженной и невыраженной ЛАП была достоверна ( $p < 0,01$ ). У больных с невыраженной ЛАП процент случаев с отсутствием АМ в крови был в три раза больше (рис. 1, 2).

**Выводы.** У больных ИМ с невыраженной региональной лимфаденопатией процент случаев с отсутствием АМ в крови был в три раза больше, чем у больных с типичной выраженной лимфаденопатией.

Частота выявления АМ в периферической крови у больных с ИМ проявляет тенденцию к уменьшению с возрастом.

Для установления окончательного диагноза ИМ у пациентов с затяжной ангиной, независимо от обнаружения или отсутствия АМ в периферической крови, наличия или отсутствия региональной лимфаденопатии, необходимым условием следует считать проведение реакций ИФА или ПЦР для выявления маркеров герпес вирусов в крови.

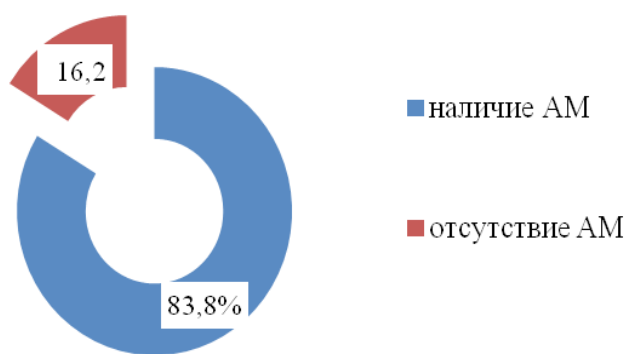


Рис. 1. Соотношение пациентов с наличием и отсутствием АМ в периферической крови у больных с выраженной лимфаденопатией (в %)

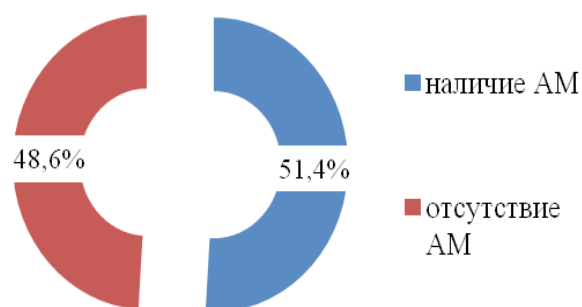


Рис. 2. Соотношение пациентов с наличием и отсутствием атипичных моноцитов в периферической крови у больных с невыраженной лимфаденопатией (в %)

**ԱՐՅԱՆ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԸ ՏԱՐՔԵՐ ՀԱՍԱԿԻ ԻՆՖԵԿՏԻՈՆ ՄՈՆՈՆՈՒԿԼԵՈԶՈՎ  
ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ ՌԵԳԻՈՆԱԼԻՄՖԱԳԵՆՈՊԱԹԻԱՅԻ ԱՐՏԱՀԱՅՏՎԱԾՈՒԹՅԱՆ ՆԵՐՔՈ  
Ա.Ռ.Շահապունի**

*Մ.Հերացու անվան Երևանի պետական բժշկական համալսարանի ինֆեկցիոն հիվանդությունների ամբիոն*

Գրականության մեջ արտահայտված լիմֆադենոպաթիայով (ԼԱՊ) ինֆեկցիոն մոնոնուկլեոզի (ԻՄ) դեպքում արյան ընդհանուր քննության և ատիպիկ մոնոնուկլեարների (ԱՄ) հայտնաբերման հաճախականության վերաբերյալ տվյալներ չկան:

Հետազոտության նպատակն է տարբեր տարիքային խմբերում հայտնաբերել ծայրամասային արյան մեջ ատիպիկ մոնոնուկլեարների առկայության կախվածությունը լիմֆադենոպաթիայի արտահայտվածության աստիճանից:

Հետազոտության արդյունքները ցույց տվեցին, որ ոչ արտահայտված ԼԱՊ-ով հիվանդների թիվը 3 անգամ ավել է արտահայտված ԼԱՊ-ով հիվանդներից:

ԱՄ-ի դրսևորումը ցուցաբերել է տարիքային հետաճի միտում, սակայն ցուցանիշների տարբերությունը հավաստի չէ: Վերջինից հետևում է, որ բոլոր տարիքային խմբերում ԱՄ-ի բացակայությունը և ձգձգվող անզինան հիմք չի հանդիսանում ԻՄ-ի ախտորոշման բացառման համար:

ԻՄ-ի վերջնական ախտորոշումը կարող է հաստատվել հերպեսվիրուսային վարակի մասնիկների հայտնաբերումից հետո:

**Բանալի բառեր`** *ինֆեկցիոն մոնոնուկլեոզ, լիմֆադենոպաթիա, ատիպիկ մոնոնուկլեարներ*

**LABORATORY INDICATORS OF THE COMMON BLOOD TEST AT INFECTIOUS MONONUCLEOSIS  
PATIENTS OF ALL AGES DEPENDING ON THE SEVERITY OF REGIONAL LYMPHADENOPATHY**

**A.R.Shahapuni**

*Department of infectious diseases of the YSMU after M.Heratsi*

The information in the literature about the nature of the common blood test changes and the detection rate of atypical mononuclear cells (AM) in patients with unexpressed lymphadenopathy in infectious mononucleosis (IM) is absent. The aim of our study was to identify indicators of dependence of analysis and the presence of AM in the peripheral blood on the presence or absence of a "clinically significant" lymphadenopathy in patients with IM in different age groups. The results showed that at patients with unexpressed lymphadenopathy the percentage of cases with the absence of AM in blood was three times greater than in patients with severe lymphadenopathy. The frequency of the AM tends to decrease with age, but the difference in the respective figures was not reliable. Therefore, in all age groups cases with the absence of AM in the peripheral blood and regional lymphadenopathy in patients with persistent angina is not a reason to exclude the diagnosis of IM. The final diagnosis of chronic angina may be raised after the determination of markers of herpes virus infection in patients.

**Keywords:** *infectious mononucleosis, lymphadenopathy, atypical mononuclear cells*

**Литература**

1. Гаспарян М.О., Шиленкова В.И Лейкоцитарный профиль при инфекционном мононуклеозе у детей. Педиатрия, 1972, N 8, с. 74-77.
2. Крамарь Л.В., Карпухина О.А. Оценка показателей общего анализа крови у детей при инфекционном мононуклеозе различной этиологии. Медицинские науки, 2012, N 6, с. 17-23.
3. Нисевич Н.И. Инфекционный мононуклеоз - болезнь Филатова. В кн. "Руководство по инфекционным болезням у детей". Под ред. член-кор. АМН СССР проф. С.Д.Носова. Москва, Медицина, 1972, с. 81-89.
4. Постовит В.А., Бочкова Л.М., Воронова Г.В. Возрастные особенности некоторых клинико-гематологических проявлений инфекционного мононуклеоза. Терапевтический архив, 1981, т. 53, N 11, с. 84-88.
5. Рослый И.М., Абрамов С.В. Биохимические показатели в оценке цитолитических механизмов и метаболических процессов на примере инфекционного мононуклеоза. Эпидемиология и инфекционные болезни, 2005, N 5, с. 33-41.
6. Decker L.L., Klamann L.D., Thorley-Lawson D.A. Detection of the latent form of Epstein-Barr virus DNA in the peripheral blood of healthy individuals Text. J Virol., 1996, v. 70, p. 3286.
7. Li Z.Y., Lou J.G., Chen J. Analysis of primary symptoms and disease spectrum in Epstein-Barr virus infected children Zhonghua Er Ke Za Zhi., 2004, v. 42, N 1, p. 20-22.
8. Wakiguchi H. Hisakawa H., Kubota H., Kurashig T. Strong response of T-cells in infants with dual infection by Epstein-Barr virus and cytomegalovirus e. Pediatrics Inten., 1999, v. 41, p. 484-489

*поступила 29.11.2016г.  
принята к печати 30.12.2016г.*

**«ՆԱՐԻՆԵ»-Ի ԱՐԳՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՐՅԱՆ ՈՐՈՇ  
ՀԻՎԱՆՊՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ**

**Պ.Ա.Ղազարյան, Լ.Հ.Հակոբյան, Ա.Հ.Չախարյան**

*ՀՀ ԱՆ Պրոֆ. Ռ.Յոլյանի անվան Արյունաբանական կենտրոն*

Հաստատված է, որ լեյկոզով հիվանդ երեխաների մոտ հիվանդության սրացման ժամանակ արտազատվում են ախտածին, իսկ ռեմիսիայի ժամանակ՝ E.coli-ի սապրոֆիտային ձևեր: L. acidophilus 317/402 «Նարինե» շտամի գոնդադիքային ներարկման ժամանակ (որն ունի բարձր ադեզիվ և հակաբիոտիկ հատկություններ) արյան մեջ հեմոլիտիկ ստրեպտոկոկներ և E.Coli-ներ չեն հայտնաբերվում:

Մեր կողմից ստացված տվյալները թույլ են տալիս երաշխավորելու պրոբիոտիկ հատկություններով օժտված «Նարինե»-ն որպես բուժման բարձր արդյունավետությամբ կաթնաթթվային սննդամթերք արյան որոշ հիվանդությունների կանխարգելման և բուժման ժամանակ:

**Բանալի բառեր՝ կաթնաթթվային բակտերիաներ, սուր լիմֆոբլաստային լեյկոզ, ագիոֆիլոթերապիա, պաթոգեն միկրոօրգանիզմներ, ադեզիա, հեմոլիզ**

Չնայած վերջին տարիներին մշակվել են լիմֆոպրոլիֆերատիվ հիվանդությունների բուժման արդյունավետ թերապևտիկ միջոցառումներ, այնուամենայնիվ, դիտվում է հիվանդացության աճի արտահայտված միտում և մահացության պատճառ են հանդիսանում հիմնականում զարգացող բարդությունները [16]: Բակտերիալ վարակների հիմնական պատճառներից են ինչպես գրամ-դրական և բացասական միկրոօրգանիզմները, այնպես էլ վիրուսները և սնկերը: Առաջնակարգ տեղ է տրվում գրամ-բացասական միկրոօրգանիզմներին, հատկապես Escherichia coli-ին: Այսպես, որոշ հեղինակների [13-15] հետազոտություններով ցույց է տրվել, որ E.Coli-ով պայմանավորված համամասնությունը կազմում է 20.8%, իսկ վարակով պայմանավորված մահացածությունը՝ 17%:

Մանրէաբանության ինստիտուտի միկրոօրգանիզմների իմոբիլիզացիայում մշակվել է «Նարինե» կաթնամթերքը [3-5], որը իր կիրառությունը գտավ աղետամոքսային, ինֆեկցիոն, մաշկային և ալերգիկ հիվանդությունների բուժման, ինչպես նաև հետվիրահատական շրջանում վերականգնողական թերապիայում:

«Նարինե»-ն հաջողությամբ օգտագործվում է նաև իոնիզացնող ճառագայթման ենթարկված (Չեռնոբիլ) [9] անձանց աղիքային միկրոֆլորան կարգավորելու համար, հաստ աղու ֆունկցիոնալ և բորբոքային ու քաղցկեղով հիվանդների բուժման ընթացքում [1-8]: Հաստատվել է, որ «Նարինե»-ն ազդում է օրգանիզմի ինտերֆերոնի ակտիվության վրա՝ դրանով իսկ բարձրացնելով օրգանիզմի իմունիտետը չարորակ նորագոյացությունների բուժման ժամանակ:

Այդ կաթնաթթվային բակտերիաների օգտագործման ժամանակ արյան մեջ ավելանում է լիմֆոցիտների

և գրանուլոցիտների քանակը՝ ուժեղացնելով մակրոֆագերի ֆագոցիտար ակտիվությունը [11-12]: Այն բարձրացնում է նաև իմունոգլոբուլինի, հատկապես IgG-ի պարունակությունը: Նարինեն չունի կլաստոգեն ակտիվություն [17-18]:

Հայտնի է, որ շատ բակտերիաներ գոյություն ունեն հատուկ կազմակերպված կենսաթաղանթների ձևով, որոնց մեջ բակտերիաները կազմում են 5-35%, իսկ մնացած մասը նրանց միջև առկա մատրիցան է: Մանրէները այդ վիճակում ավելի դիմացկուն են արտաքին անբարենպաստ գործոնների նկատմամբ:

Ներկայումս ապացուցված է մանրէաբանական կենսաթաղանթների դերը այնպիսի հիվանդությունների առաջացման ու զարգացման համար ինչպիսիք են Staphylococcus aureus-ի և այլ գրամ-դրական միկրոօրգանիզմների կողմից առաջացած. պարոդոնտը, Escherichia coli-ի և այլ ախտածիններով պայմանավորված միզուղիների վարակները [1]:

Ժամանակակից պատկերացումների համաձայն մարդու շատ հիվանդություններ կապված են իմունային համակարգի ախտահարման հետ [14]: Օրգանիզմի իմունային ֆունկցիայի ամրապնդման փորձերից մեկը համարվում է լեյկոցիտների առաջացման պրոցեսի ակտիվացումը և օրգանիզմի համար վնասակար բջիջների ոչնչացումը:

Կաթնաթթվային բակտերիաները, անցնելով մարդու և կենդանիների աղետամոքսային տրակտ, կարգավորում են աղու միկրոֆլորան պաթոգեն և պայմանական պաթոգեն միկրոօրգանիզմների բազմացման գործնթացների արգելակման ճանապարհով: Վերջինս կարևոր գործոն է հանդիսանում օրգանիզմը աղիքային վարակներից



պաշտպանելու համար, հետևաբար *Lactobacillus acidophilus* Ep 317/402 շտամի ադիեզիվությունը «Նարինե» պատրաստուկում կարևոր նշանակություն ունի ադեստամոքսային տրակտի միկրոֆլորայի կարգավորման գործում:

Աշխատանքի հիմնական նպատակն է ուսումնասիրել բարձր ադիեզիվություն և անտագոնիստ հատկություն ունեցող «Նարինե» կաթնաթթվային բակտերիաների պրոբիոտիկ շտամների ուսումնասիրությունը լեյկոզով հիվանդ երեխաների բուժման ժամանակ:

**Նյութերը և մեթոդները:** Հետազոտվել են Արյունաբանական կենտրոնում ստացիոնար բուժման մեջ գտնվող 7-12 տարեկան սուր լեյկոզով տառապող 42 երեխաներ: Հիվանդները բաժանվել են կլինիկական 2 խմբերի, յուրաքանչյուրում՝ 21 երեխա: Առաջին խմբում ընդգրկված երեխաները բուժման ժամանակ չեն ստացել *L. acidophilus* 317/402 «Նարինե», իսկ երկրորդում ընդգրկվել են այն երեխաները, որոնք բուժման ժամանակ ստացել են Նարինե (4 անգամ 250-300գրամ): Նշված խմբերում ընտրվել են տարբեր սեռի և տարիքի նույն աստիճանի ծանրությամբ հիվանդ երեխաներ: Սուր լիմֆոբլաստային լեյկոզի (ULL) ախտորոշումը իրականացվել է ներկայումս հայտնի կլինիկական և լաբորատոր հետազոտությունների մեթոդներով (մորֆոլոգիական, ցիտոքիմիական, բլաստային բջիջների ոսկրածուծային և իմունոֆենոտիպային ուսումնասիրություն): Ստուգիչ խումբը կազմում էին 28 գործնականում առողջ երեխա (1-2 խումբ), որոնք հետազոտության ժամանակ չունեին սուր հիվանդություններ և պերզիկ ռեակցիաներ: Երկու խմբերի երեխաները ստացել են նույն բազային բուժումը, որի հիմքում ընկած է քիմիաթերապիան: Հիվանդները թերապիայի տարբեր փուլերում ստացել են համապատասխան բուժում, այդ թվում՝ գլյուկոկորտիկոիդներ, վինկրիստին, դաունոռոբիցին, L-ասպարգինեզա, մետատրեկսատ, մերկասպոպուրին:

Ուսումնասիրություններում օգտագործել են պրոբիոտիկ շտամներ *L.acidophilus* Ep 317/402 «Նարինե» (L.Ա.Երզինկյան, *L.acidophilus* Ep 317/402, ԽՍՀՄ AS, N 163573, 1964, լիցենզիա 1986, 1994, Ճապոնիա) և այլ պրոբիոտիկ կաթնաթթվային բակտերիաներ, որոնք անջատվել են ՀՀ ԳԱԱ Միկրոբիոլոգիայի ինստիտուտի միկրոօրգանիզմների խմորման լաբորատորիայում:

Լեյկոզով հիվանդներից անջատված շտամների վերծանումը կատարվել է ՀՀ ԱՆ Ա.Ալեքսանյանի անվան Համաճարակաբանության, վիրուսոլոգիայի և բժշկական մակարոնոմիայի ԳՀԻ –ում:

Պատվաստման համար օգտագործվել է միջինը

2-օրյա կաթնաթթվային բակտերիաների կուլտուրաներ: Վերահսկողության նպատակով օգտագործվել են *E. coli*, 113 շտամները: Հաշվի առնելով, որ ախտածին բակտերիաները վարակիչ գործընթացի զարգացման առաջին փուլում ի հայտ են գալիս ադիեզիայով պայմանավորված լիզանդ-ռեցեպտորային փոխազդեցությամբ, բակտերիաների ադիեզիվ հատկությունները բացահայտելու նպատակով օգտագործվել է հեմագլյուտինացիայի ռեակցիան տարբեր թռչունների, կաթնասունների և մարդու էրիթրոցիտների հետ [7]:

Բակտերիաների անտագոնիստական հատկությունները որոշվել են ազարում դիֆուզ մեթոդով և հաջորդական նոսրացումներով [2]:

Մսապեպտոնային արգանակներով լցված փորձանոթների մեջ պատրաստվել է կաթնաթթվային խմորման բակտերիաների հետևյալ նոսրացումները 1: 2; 1: 4; 1: 8; 1:16; 1:32, և այլն: Այնուհետև յուրաքանչյուր փորձանոթում լցվել են 0,5 մլ ֆիզիոլոգիական լուծույթ, (1մլ-ում 105 թեստ մանրէային բջիջներ), որից հետո միջավայրը ինկուբացվել է 18...20 ժամ 37 ° C-ում, ապա արդյունքները արձանագրվել են:

Հեմոլիտիկ ակտիվությունը որոշվել է մսապեպտոնային ազարում (ՄՊԱ)՝ ավելացնելով մարդու 5%-անոց ստերիլ արյուն [10]: Ընդունվել է, որ արյունոտ ազարում թափանցիկ գոտու ձևավորումը պայմանավորված է էրիթրոցիտների քայքայմամբ: Դեղագործական նպատակներով առավել ակտիվ շտամների օգտագործման համար մեր կողմից ուսումնասիրվել են մի շարք պաթոգեն միկրոօրգանիզմների կաթնաթթվային բակտերիաների հակաբակտերիալ հատկությունները:

Որպես միկրոօրգանիզմների թեստ վերցվել են *E.coli*, *Staphilococcus aureus*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella typhi*, *Citrobacter sp.*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Mycobacterium luteum*, *Mycobacterium phlei*, *Klebsiella pneumoniae* շտամներ (աղ. 1): Օգտագործվել են նաև վտանգավոր վարակների շտամներ (*Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Proteus vulgaris*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia pestis*, *Vibrio cholera* El-Tor, *Vibrio HAT*, *Brucella abortus*, *Francisella tularensis*): Հետազոտության արդյունքները ենթարկվել են վիճակագրական վերլուծության՝ օգտագործելով Մայքրոսոֆտի հուսալիության չափանիշները (Microsoft Excel ծրագրով):

**Արդյունքները և քննարկումները:** Հայտնաբերվել են կաթնաթթվային բակտերիաների երկու կարևորագույն հատկություններ: Նախ *L. Acidophilus* mTAMM Ep 317/402 շտամ «Նարինե» ունի բարձր ադիեզիվ

հատկություն և չունի հեմոլիտիկ ազդեցություն՝ դրանով իսկ տարբերվելով ուսումնասիրված կաթնաթթվային բակտերիաներից: Երկրորդ հատկությունը այն է, որ փորձարկվող կաթնաթթվային բակտերիաները դրսևորում են արտահայտված անտագոնիստական ազդեցություն հետազոտվող 22 տիպի թեստ-միկրոօրգանիզմների նկատմամբ: Այդ պայմաններում հակամիկրոբային ինհիբիտորային *L. acidophilus* Ep

317/402 շտամ (Նարինե) Վ. Խոլերայի *Ei-tor*, *Vibrio* *nag*, *F. abortus*, *Ֆ. Tularensis*, *Ե. Pestis* կազմում են 1:8, 1:16 հարաբերությունները: Քանի որ բակտերիալ վարակների բարձր ռիսկը պայմանավորված է *E. coli*-ով, հետևաբար, առաջին հերթին որոշվել է միկրոօրգանիզմների որակական և քանակական կազմը լեյկոզով տառապող հիվանդների արտաթորանքում (աղ. 2):

**Աղյուսակ 1**

**Կաթնաթթվային բակտերիաների անտագոնիստական ակտիվությունը որոշ պաթոգեն միկրոօրգանիզմների նկատմամբ**

| Թեստ-միկրոօրգանիզմներ  | Lactobacillus                |               |                         |  |
|------------------------|------------------------------|---------------|-------------------------|--|
|                        | Acidophilus 317/402 «Նարինե» | Helveticus 36 | Jugurti $\Lambda_{11n}$ | Delbrueckii subs.bulgaricus var. mazuni «Նարինե» |
|                        | Աճի ճնշման զոնաներ, մմ       |               |                         |  |
| <i>E. coli</i>         | 26±0,25                      | 20±0,5        | 20±0,75                 | 20±0,75  |
| <i>S. aureus</i>       | 25±0,25                      | 19±0,5        | 23±0,25                 | 19±0,25  |
| <i>S. paratyphi</i>    | 26±0,25                      | 17±0,25       | 19±0,5                  | 26±0,5   |
| <i>M. phlei</i>        | 24±0,75                      | 22±0,25       | 18±0,25                 | 19±0,25  |
| <i>Citrobacter</i> sp. | 26±0,75                      | 21±0,25       | 17±0,25                 | 20±0,25  |
| <i>K. pneumoniae</i>   | 23±0,75                      | 17±0,75       | 17±0,25                 | 17±0,25  |
| <i>S. sonnei</i>       | 24±0,75                      | 19±0,25       | 20±0,25                 | 25±0,25  |

**Աղյուսակ 2**

**Հաստ աղու միկրոֆլորայի տարբեր ներկայացուցիչների քանակական կազմը գործնականում առողջ և լեյկոզով հիվանդ երեխաների մոտ (ԳԱՄ/գ)**

| Միկրոօրգանիզմներ                      | Միկրոօրգանիզմների քանակը 1գ կղանքում |   |  |
|---------------------------------------|--------------------------------------|---|--|
|                                       | Առողջ մարդկանց ստուգիչ խումբ         | Առաջին խումբ                            | Երկրորդ խումբ                          |
|                                       |                                      | «Նարինե» չօգտագործած լեյկոզով հիվանդներ | «Նարինե» օգտագործած լեյկոզով հիվանդներ |
| Բիֆիդոբակտերիաներ                     | $10^8-10^9$                          | $10^5-10^7$                             | $10^7-10^8$                            |
| Լակտոբակտերիաներ                      | $10^7-10^8$                          | $10^4-10^5$                             | $10^5-10^6$                            |
| Կաթնաթթվային սարեպտոկոկեր             | $10^6-10^7$                          | $10^3-10^5$                             | $10^4-10^5$                            |
| Բակտերոիդներ                          | $10^9-10^{10}$                       | $10^5-10^6$                             | $10^6-10^7$                            |
| Էնտերոկոկեր                           | $10^5-10^8$                          | $10^4$                                  | $10^5-10^6$                            |
| <i>Candida</i> տեսակի դրոժանման սնկեր | $\leq 10^4$                          | $10^7-10^8$                             | $10^4-10^5$                            |
| Ստաֆիլոկոկեր                          | $10^2-10^3$                          | $10^6-10^7$                             | $10^3-10^4$                            |
| Կլոստրիդիաներ                         | $\leq 10^5$                          | $10^3-10^4$                             | $10^3$                                 |
| <i>E. coli</i> տիպիկ                  | $10^7-10^8$                          | $10^6-10^7$                             | $10^8$                                 |
| <i>E. coli</i> լակտոզոնեգատիվ         | $\leq 10^5$                          | $10^6$                                  | $10^4-10^5$                            |
| <i>E. coli</i> հեմոլիտիկ              | 0                                    | $10^7-10^9$                             | $10^4-10^2$                            |

Հետազոտվող հիվանդների մոտ մինչև բուժումը արձանագրվել են միկրոֆլորայի հետևյալ փոփոխությունները՝ մասնավորապես բիֆիդոֆլորայի քանակի նվազում ( $10^8$ -ից պակաս 1 գ-ում) և, ընդհակառակը, պայմանականորեն պաթոգեն աերոբիկ բարձրացում:

*L. acidophilus* Ep 317/402 շտամ «Նարինե»-ի օգտագործումից հետո նկատվել են

միկրոօրգանիզմների վիճակագրորեն հավաստի քանակական փոփոխություններ: Ընդ որում այդ հիվանդները բաժանվել են երկու խմբի՝ առաջին խումբը կազմել են բուժման ժամանակ *L. acidophilus* 317/402 շտամ «Նարինե» չստացող երեխաները, իսկ երկրորդ խմբի երեխաները բուժման ժամանակ ստացել են *L. acidophilus* Ep 317/402 շտամ «Նարինե»:

«Նարինե» ստացած խմբի հիվանդների մոտ բուժման

վերջում նկատվել են ադիբային միկրոֆլորայի կազմի զգալի փոփոխություններ: Այդ պայմաններում դիտվել է բիֆիդոֆլորայի վերականգնում, նվազել է ախտածին մանրէների քանակը:

*L. acidophilus* Erp 317/402 շտամ «Նարինե»-ի էնտերալ կիրառումից 24-48 ժամ հետո երկրորդ խմբի երեխաների մոտ նկատվել է արտահայտված լավացում և, հետևաբար, նվազել է տոքսիկոզը: Հետազոտության 7-րդ օրը հեմոլիտիկ *E.coli* մանրէների քանակը նվազել է  $10^4$ - $10^2$  ԳԱՄ/գ:

Հետազոտված 100 գաղութներից միայն 4-8-ն են տվել հեմոլիզ: Արդեն 12-րդ օրը ագիդոֆիլոթերապիայից հետո *L. acidophilus* Erp 317/402 շտամի «Նարինե»-ի ազդեցությամբ 2-րդ խմբում հեմոլիտիկ ստրեպտոկոկեր և ադիբային ցուպիկ չեն անջատվել: Բացի դրանից, անջատված 100 շտամների վերծանման համար մինչև ագիդոֆիլոթերապիան անջատվել են 44-ը, մասնավորապես՝ *S. aureus*, 31 – *S. epidermidis*, 25 – *E. coli*:

Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ *L. acidophilus* Erp 317/402 շտամ «Նարինե»-ի էնտերալ օգտագործման ժամանակ հիվանդների արյան մեջ զգալիորեն ավելացել է լիմֆոցիտների քանակը, ինչպես նաև աճել է մակրոֆագերի ֆագոցիտար ակտիվությունը:

Հաստատվել է, որ ախտադադարի ժամանակ անջատվում են ոչ ախտածին սապրոֆիտներ, իսկ հիվանդության սրացման ժամանակ բորբոքային

պրոցեսներ առաջացնող ախտածին ստաֆիլոկոկներ, *E.coli*-ներ: Հնարավոր է, որ բակտերիալ վարակի կրկնման ռիսկը կարող է աճել հակաբիոտիկ-կայուն շտամների գերակայման պատճառով: Ցուց է տրվել, որ հետազոտվող կաթնաթթվային բակտերիաների շտամներից ամենաբարձր հակաբիոտիկ և ադիբիլ հատկություններ ունի *L. acidophilus* Erp 317/402 շտամ «Նարինե»-ն: Վերջինիս բարձր ադիբիլությունը հավանաբար կապված է ոչ ախտածին և ախտածին մանրէների սնուցման տեղի համար բարձր մրցունակությամբ: Դա իրականացվում է սինթետիկ կաթնաթթվային, քացախաթթվային բակտերիաների ազդեցությամբ և այլ գործոններով:

Այսպիսով, ստացված տվյալները թույլ են տալիս եզրակացնել որ լեյկոզով հիվանդ երեխաների մոտ հիվանդության սրացման ժամանակ անջատվում են ախտածին մանրէներ այն դեպքում, երբ ռեմիսիայի փուլում գերակշռում են *E. coli* ձևերը: *L. acidophilus* Erp 317/402 շտամ «Նարինե»-ի էնտերալ օգտագործումից հետո արյան մեջ հեմոլիտիկ *E.coli* շտամներ չեն հայտնաբերվում՝ պրեպարատի բարձր ադիբիլ և հակաբակտերիալ հատկությունների պատճառով:

Ստացված արդյունքները թույլ են տալիս առաջարկելու մանակական սուր լեյկոզների կանխարգելման և բուժման նպատակով օգտագործել բուժական բարձր արդյունավետությամբ օժտված կաթնաթթվային բակտերիաներ *L. Acidophilus* 317/402 շտամ «Նարինե»-ի հիմքի վրա:

## THE EFFECTIVENESS OF "NARINE" AT SOME BLOOD DISEASES

P.A.Ghazaryan, L.G.Hakopyan, A.H.Zakharyan

Haematology center after Prof. R.Yeolyan MH RA

The aim of this work is the study of probiotic lactic acid bacteria of strain «Narine» with high adhesive and antagonistic properties for usage in the treatment of acute leucosis at children. The studies included children aged 7-12 years old who had been hospitalized in the hematology hospital. Antagonistic properties of bacteria were determined using diffusion method in agar and by serial dilutions. To identify the adhesion properties in bacterial cells the hemagglutination reaction is used with red blood cells of birds, animals and humans. From the patients with acute leucosis were isolated and identified *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, which differed from the phage types. It was determined that the pathogenic microorganisms are isolated at a stage of acute leucosis, while saprophyte microorganisms – at a stage of remission. The quantity of *Escherichia (E.coli)* was decreasing in blood and in feces during enteral supplementation of *L. acidophilus* strain Er 317/402 «Narine», while on the 10-12th days after acidophilotherapy hemolytic *Escherichia* were not detected. The strain is recommended for treatment of a leucosis at children.

**Keywords:** *Lactobacillus*, acute lymphoblastic leucosis, acidophilotherapy, pathogenic microorganisms, adhesion, hemolysis

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ «НАРИНЭ» ПРИ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КРОВИ****П.А.Казарян, Л.Г.Акопян, А.Г.Захарян***Гематологический центр им. проф. Р.О.Еоляна МЗ РА*

Установлено, что у больных лейкозом детей при обострении заболевания выделяются патогенные, а при ремиссии – сапрофитные формы *E. Coli*. При энтеральном применении штамма *L. acidophilus* 317/402 «Наринэ», обладающего высокими адгезивными и антибиотическими свойствами, в крови гемолитические стрептококки и *E. Coli* не обнаружены. Полученные нами данные позволяют рекомендовать использование высокоэффективного лечебного кисломолочного продукта, на основе штамма *L. acidophilus* Ег 317/402 «Наринэ», обладающего пробиотическими свойствами, при профилактике и лечении некоторых заболеваний крови.

**Ключевые слова:** *молочнокислые бактерии, острый лимфобластный лейкоз, ацидофилотерапия, условный патоген, патогенные микроорганизмы, адгезия, гемолиз*

**Գրականություն**

1. Биалов Ф.С., Габидуллин З.Г., Туйгунов М.М., Габидуллин Ю.З., Мамбетова Э.Ф., Ахтариева А.А., Туйгунова В.Г. Некоторые факторы патогенности *E.coli*, выделенных от онкологических больных с инфекционными осложнениями. Известия Челябинского научного центра, 2006, N 2(32).
2. Егоров А.С. Микробы антагонисты и биологические методы определения антибиотической активности. М.: Высшая школа, 1965, 160 с.
3. Ерзинкян Л.А. А.С. № 163573 (СССР). Штамм бактерий *L. acidophilus* Ег 317/402.
4. Ерзинкян Л.А. Биологические особенности некоторых рас молочнокислых бактерий. Ереван: Изд. АН АрмССР, 1971, 235 с.
5. Каталог культур микроорганизмов /под ред. Э.Г.Африкян, А.А.Хачатурян. Ереван: «Гитутюн» НАН РА, 1996, 236 с.
6. Кита М., Кишида Т. Индукция интерферона и увеличение производительной способности интерферона с помощью «Нарине»: Клинический отчет Японии 21/12, 71-74. Отчет Японии по «Нарине»: пер. с англ. Ереван: Торговая палата РА, 1987, N 6459.
7. Мнацаканов С.Т., Симонян Р.В., Лалаян А.А. Метод определения адгезивности. Информационное письмо. Ереван, 1990, 5 с.
8. Назаров Л.У., Агавелян А.М., Акопян А.С. и др. Коррекция дисбактериоза у больных раком толстой кишки с использованием молочнокислых бактерий «Нарине»: Методические рекомендации. Утверждены МЗ/Арм СССР, Ереван, 1990, 10 с.
9. Оганесян Н.М., Ерзинкян Л.А., Маликоян С.А., Элиазян А.А. А.С. № 1785690 (РФ). Способ лечения дисбактериоза при лучевой болезни.
10. Скородумова А.М. Практическое руководство потехнической микробиологии молока и молочных продуктов. М.: Пищепромиздат, 1963, 306 с.
11. Сукиасян А.Г. Влияние *L. acidophilus* «Наринэ» на фагоцитарную активность моноцитов человека *in vitro*. Материалы научно-практич. конф. «Актуальные вопросы эпидемиологии, инфекционных болезней». Ереван, 2009, с, 112-113.
12. Сукиасян А.Г., Давтян Т.К., Алексанян Ю.Т. Влияние *Lactobacillus acidophilus* на индукцию эндотоксиновой толерантности культивируемых моноцитов человека. Медицинская наука Армении, 2010, № 3, с. 46-51.
13. Harutyunyan K.V., Nakobyan L.H., Trchounian A.A. The adhesive properties and hemolytic activity of probiotic lactic acid bacteria. contribution of the young generation in the development of biotechnology. The 2nd International Scientific Conference of Young Researchers. Yerevan, Armenia, 2013, p. 73-74.
14. Karlsson H., Hessle C., Rudin A. Innate immune responses of human neonatal cells to bacteria from the normal gastrointestinal flora. *Infection and Immunity*, 2002, v. 11, p. 6688–6696.
15. Krcmery V., Spanik S., Mrazova M., Trupl J., Gausova S., Grey E., Kukuckova E., Sulcova M., Krupova I., Koren P. Bacteremias caused by *Escherichia coli* in cancer patients – analysis of 65 episodes. *Int. J. Infect. Dis.*, 2002, v. 6, N 1, p. 69-73.
16. Morrison V.A. Infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia: pathogenesis, spectrum of infection, and approaches to prophylaxis. *Clin. Lymphoma Myeloma*, 2009, v. 9, N 5, p. 365-370.
17. Nersessian A.K. Antigenotoxic action of «Narine» *Lactobacilli* in rat colon cells *in vitro*. *Experimental Oncology*, 2001, N 23, p. 297-298.
18. Nersessian A.K. Possible clastogenic and anticlastogenic actions of fermented milk «Narine». In: *Food and Cancer Prevention: Chemical and Biological Aspects. The Proceedings of an International Conference (13–16 Sep. 1992, Norwich, UK)*, 1993, p. 63-64.
19. Watnick P., Kolter R. Biofilm, city of microbes. *J. Bacteriol.*, 2000, v. 182, p. 2675–2679.

*поступила 02.11.2016г.  
принята к печати 18.12.2016 г.*

## НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ ПОРАЖЕНИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Л.Х.Хачатрян, Л.Г.Симонян

*Кафедра терапии №3 ЕГМУ им. М.Гераци*

**Н**есмотря на проведенные всесторонние исследования этиологии, патогенеза, морфологии и клинических проявлений ПБ многие вопросы, касающиеся этой патологии, остаются до сих пор открытыми. В частности, интерес представляют некоторые аспекты инкреторной функции поджелудочной железы и возможность развития сахарного диабета у больных ПБ. Нарушения углеводного обмена были замечены при амилоидозе панкреатических островков. В отношении соответствия между наличием и степенью выраженности амилоидоза островков и клинических симптомов диабета имеется ряд противоречивых данных. Существует точка зрения об отсутствии прямой связи между амилоидозом островков поджелудочной железы и сахарным диабетом. Целью настоящего исследования явилось изучение состояния внутрисекреторной функции поджелудочной железы во время приступа и во внеприступном периоде у больных ПБ без амилоидоза и с развившимся системным амилоидозом. А также выявление возможности развития у больных ПБ инсулярной недостаточности, которая может проявиться в различных формах нарушения углеводного обмена от латентных форм до развития клинически манифестированного сахарного диабета. Полученные данные говорят о развитии у определенной части больных ПБ инсулярной недостаточности, которая в большинстве случаев носит латентный характер, выявляясь лишь при пароксизмах болезни и при проведении глюкозо-толерантного теста. Клинически манифестированные проявления сахарного диабета наблюдаются при значительном амилоидозе островков. Клинические проявления поражения поджелудочной железы у больных ПБ имеют в большинстве случаев латентный, вялотекущий характер и требуют для выявления целенаправленного комплексного клинико-лабораторного и морфологического исследования, что необходимо для ранней диагностики осложнений и их своевременного лечения.

**Ключевые слова:** *периодическая болезнь, амилоидоз, поджелудочная железа, углеводный обмен, сахарный диабет*

Изучение периодической болезни (ПБ), начавшееся с 40-ых годов нашего столетия в виде единичных сообщений с описанием определенного клинического симптомокомплекса, в последние десятилетия стало носить систематический характер. Однако, несмотря на проведенные всесторонние исследования этиологии, патогенеза, морфологии и клинических проявлений ПБ многие вопросы, касающиеся этой патологии, остаются до сих пор открытыми. В частности, интерес представляют некоторые аспекты инкреторной функции поджелудочной железы и возможность развития сахарного диабета у больных ПБ. Поджелудочная железа – важнейший орган регуляции углеводного обмена. Многочисленными работами установлено, что у больных с патологией поджелудочной железы отмечается снижение устойчивости к углеводам от латентных форм до тяжелого нарушения углеводного обмена в виде вторичного сахарного диабета. Работы, посвященные состоянию эндокринной функции поджелудочной железы у больных ПБ немногочисленны и полученные данные противоречивы [24].

В литературе, касающейся ПБ, удалось найти следующие сведения по изучению углеводного обмена, являющегося важным показателем функционального состояния островкового аппарата поджелудочной железы. Н.Г.Шонова [14] отмечает, что уровень сахара в крови детей с ПБ почти всегда в норме, лишь в редких

случаях (в 3 из 37) может наблюдаться его некоторое снижение, однако гипергликемический коэффициент иногда обнаруживает тенденцию к повышению. А.А.Айвазян [2] у 120 больных ПБ изучал гликемические кривые, полученные под влиянием сахарной нагрузки и количества сахара в крови натощак. У большинства больных обнаружены патологические гликемические кривые (уплощенные, торпидные, двугорбые), тенденция к гипогликемии, понижение гипергликемических и постгипергликемических коэффициентов.

На нарушение углеводного обмена у больных ПБ указывает и исследование Р.Е.Шахгалдяна [13], основанное на изучении 200 случаев ПБ. В работе обсуждаются и возможные механизмы, приводящие к нарушению углеводного обмена при ПБ. У 18 из 60 обследованных выявлены изменения глюкозо-толерантного теста, преимущественно по типу плоских, реже сомнительных гликемических кривых. При сопоставлении клинических проявлений ПБ с типами сахарных кривых было замечено, что в группе больных с плоской и сомнительной сахарной кривой отмечались частые пароксизмы болезни, которые протекали преимущественно по вагоинсулярному типу и сопровождалась сильным болевым синдромом, увеличением и болезненностью печени, высокой температурой (39-40°C), жидким стулом в конце приступа. Кроме того, в этой группе больных выявлены

признаки гипоталамо-гипофизарной недостаточности. У больных ПБ с нарушенным глюкозо-толерантным тестом наблюдались совокупность факторов, которые могли привести к функциональному и относительному гиперинсулинизму: дисфункция гипоталамуса и угнетение функции эндокринных желез, вырабатывающих контринсулярные гормоны (надпочечники), нарушение всасывания в кишечнике, поражение печени, усиленное потребление глюкозы тканями при частой лихорадке и др. Подтверждением сказанного служит достоверно низкий уровень экскреции глюкокортикоидов в суточной моче (снижение 17-ОКС в среднем на 50%) и умеренное повышение уровня инсулина и С-пептида в сыворотке крови во время пароксизма ПБ.

Согласно данным Симона Зугера [10] концентрация сахара в крови больных ПБ вне приступа меньше нормы при смешанном варианте с давностью заболевания до 10 лет при отсутствии осложнений, и может быть несколько выше нормы у больных с амилоидозом. Гликемические кривые после сахарной нагрузки имели следующие процентные соотношения: нормальные – у 73,1%, сомнительные – у 14,8%, плоские – у 11,1% и диабетические – у 3,7%. При этом у больных с амилоидозом гликемические кривые были более плоскими и не имели второго пика. Во время пароксизма наблюдалась умеренная гипергликемия, более выраженная в первые 2 дня приступа. У больных с амилоидозом гипергликемия была менее выраженная, но более продолжительная. Во время приступа ПБ результаты проведения сахарной нагрузки различны. Приблизительно у 50% больных наблюдались патологические гликемические кривые (плоские, сомнительные, диабетические). При наличии амилоидоза патологические гликемические кривые составляли 67%, а при отсутствии амилоидоза – 50%.

Есть данные о некотором уменьшении уровня иммунореактивного инсулина в сыворотке крови во время приступа у детей, больных ПБ. Вне приступа количество иммунореактивного инсулина повышено [3].

Имеются сведения о значительной функциональной и морфологической лабильности  $\beta$ -клеток панкреатических островков при воздействии на организм экстремальных факторов (инфекции, интоксикации, приступ ПБ). В частности, при острых кишечных инфекциях содержание инсулина в периферической крови повышено, однако уровень С-пептида значительно снижен, что свидетельствует о гипофункции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Повышение концентрации инсулина в плазме крови, по мнению авторов, указывает не на увеличение его продукции поджелудочной железой, а является следствием вовлечения в патологический процесс печени,

что приводит к снижению расщепления в ней инсулина [12].

Нарушения углеводного обмена были также замечены при амилоидозе панкреатических островков. Впервые амилоидоз островков поджелудочной железы был отмечен E.L.Оrie [21], описавшего в 1901 году у больного сахарным диабетом отложение по ходу капилляров островков однородной белковой массы в виде стекловидных тяжей и глыбок, которые ошибочно считал гиалином. В 1938 году E.И.Лебединский, Бек и Н.Геллерстедт [6] нашли, что так называемый гиалиноз островков при диабете является изолированным амилоидозом островков. N.Gellerstedt [18] на основании некоторых тинкториальных особенностей отнес его к параамилоидозу.

В настоящее время амилоидоз островков поджелудочной железы рассматривается как одно из проявлений старческого амилоидоза. Связь амилоидоза панкреатических островков с возрастом общепризнана [4, 5, 8, 9, 15, 22]. Он встречается у 4,1% людей старше 50 лет. С возрастом его частота значительно возрастает. Достоверное увеличение частоты амилоидоза островков поджелудочной железы отмечается после 80 лет, причем в 2 раза чаще у мужчин [7].

Амилоидоз островков поджелудочной железы наблюдается при инсулиннезависимом сахарном диабете и не встречается при инсулинзависимом [5, 23].

Решающая роль в построении амилоидоза островков принадлежит  $\beta$ -клеткам, т.е. амилоидоз островков поджелудочной железы относится к так называемому АПУД-амилоидозу – эндокринному амилоидозу, основным признаком которого является участие апудоцитов в создании амилоидных фибрилл из молекул пептидных гормонов, их предшественников или метаболитов [8]. Из островкового амилода при инсулиннезависимом диабете, а затем и в норме у человека и кошек был выведен амилоидный пептид, называемый амилином, который обнаруживается в секреторных гранулах  $\beta$ -клеток и принимает значительное участие в формировании амилоида островков. Доказано, что этот пептид обладает гормональной активностью и содержится в панкреатических островках не только при инсулиннезависимом диабете, но и в норме. Иммуногистохимически амилин обнаруживается в тех же гранулах  $\beta$ -клеток островков, что и инсулин. Считают, что образование амилоида в островках у стариков связано с высокой локальной концентрацией амилина, а не с повреждением ее первичной структуры [17]. Отложения амилоида в островках бывают от минимальных до полного замещения амилоидным веществом. При электронно-микроскопическом исследовании амилоидные фибриллы толщиной 10-12 нм определяются на цитомембране

$\beta$ -клеток, в ее инвагинатах и интрацеллюлярно. Количество секреторных гранул в клетках уменьшается. Скопления фибрилл амилоида встречаются также вокруг капилляров и между ними и эндокринными клетками [4, 9]. Гистохимические исследования островкового амилоида показали, что он резистентен к щелочному гуанидину при 2-х часовой обработке, что сближает белки амилоида островков с белков АА, характерным для вторичной формы амилоидоза [5].

В настоящее время доказано, что амилоидоз, развивающийся на фоне ПБ, является одним из случаев семейного АА-амилоидоза. Предшественник фибриллярного амилоидного белка А, так называемый белок SAA (serum amyloid A – сывороточный амилоид А), является белком острой фазы воспаления, синтезируемым в печени и входящим в состав ЛПВП в качестве непостоянного компонента (apoSAA). Сывороточный амилоид А, не связанный с ЛПВП, обладает хемотаксической активностью и поэтому может усиливать воспалительную реакцию. Поскольку синтез сывороточного амилоида А запускается вырабатываемыми при воспалении цитокинами (например, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ ), лечение воспалительных заболеваний позволяет предотвратить накопление этого белка [19].

В отношении соответствия между наличием и степенью выраженности амилоидоза островков и клинических симптомов диабета имеется ряд противоречивых данных. Существует точка зрения об отсутствии прямой связи между амилоидозом островков поджелудочной железы и сахарным диабетом. При этом, не отрицая значения амилоидоза островков в развитии диабета, существенное значение придается характерному для старческого возраста преобладанию глюкагон-продуцирующих  $\alpha$ -клеток над  $\beta$ -клетками [1]. Надо отметить, что авторы учитывали лишь клинически манифестированные формы сахарного диабета (не учитывали латентные формы сахарного диабета) и что в проводимых нами наблюдениях преобладали случаи, в которых имелась явная зависимость между амилоидозом островков и диабетом.

Большинство исследователей находили прямую зависимость между амилоидозом островков и сахарным диабетом. По данным P.Westermark и соавторов [23] параллельно появлению внутри- и внеклеточного амилоидоза в островках у больных с инсулиннезависимым диабетом уменьшается количество  $\beta$ -клеток, содержащих амилоидный пептид. В обезьяньей модели инсулиннезависимого диабета отложение амилоида в островках предшествует гипергликемии и степень ее повышается в соответствии со степенью выраженности толерантности к глюкозе. Клинические

признаки диабета у кошек связаны с повышением продукции островкового амилоидного пептида и отложением амилоида в островках поджелудочной железы [20]. По данным Л.Д.Зыковой и соавторов [5] при старческом амилоидозе островков поджелудочной железы клинические проявления сахарного диабета встречаются в 66,6% случаев, при этом существует прямая зависимость между степенью тяжести сахарного диабета и степенью амилоидоза островков. Эти данные указывают на первичность амилоидоза островков и вторичность сахарного диабета в старческом возрасте. Того же мнения придерживаются и Н.В.Попова, О.В.Цветков, А.Н.Лебедева, Е.П.Проскурьева [11]. У млекопитающих (человек, кошки, собаки), у которых может развиваться спонтанный инсулиннезависимый диабетоподобный синдром, образуется островковый амилоид, который не встречается в случае отсутствия диабета [16]. В настоящее время дискуссия о взаимоотношениях сахарного диабета с амилоидозом островков поджелудочной железы (АОПЖ), начатую с первого его описания еще в 1901 году, можно считать законченной – речь идет не о диабетическом амилоидозе островков, а об амилоидном диабете [9]. Все эти наблюдения свидетельствуют о непосредственной взаимосвязи островкового амилоидоза и инсулиннезависимого сахарного диабета.

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния внутрисекреторной функции поджелудочной железы во время приступа и во внеприступном периоде у больных ПБ без амилоидоза и с развившимся системным амилоидозом. А также выявление возможности развития у больных ПБ инсулярной недостаточности, которая может проявиться в различных формах нарушения углеводного обмена от латентных форм до развития клинически манифестированного сахарного диабета.

**Материал и методы.** Под нашим наблюдением находились 120 больных ПБ, у которых определялась концентрация глюкозы в плазме крови во время приступа и во внеприступном периоде. Среди них были 86 мужчин и 34 женщины в возрасте от 15 до 63 лет. От 15 до 19 лет были 18, от 20 до 29 лет – 29, от 30 до 39 лет – 42, от 40 до 49 лет – 14, от 50 до 59 лет – 15 больных и 2-ое были 63-го возраста. Как видно из приведенных данных, преобладали больные молодого возраста, преимущественно от 20 до 39 лет. Абдоминальным вариантом ПБ страдали 47 больных, торакальным – 13, остальные 60 – смешанным вариантом. Из 120 обследованных больных 75 были без амилоидоза: мужчин – 56, женщин – 19; у 45-и болезнь была осложнена амилоидозом: мужчин – 30, женщин – 15.

40 больным ПБ был поставлен глюкозо-толерантный тест. Из них у 18 диагностирован амилоидоз. Из 22

больных, не страдавших амилоидозом, были 15 мужчин и 7 женщин в возрасте от 17 до 38 лет. Абдоминальным вариантом ПБ болели 5, торакальным – 4, смешанным – 13 больных. Среди 18 больных с амилоидозом были 11 мужчин и 7 женщин в возрасте от 19 до 51 года. Среди них абдоминальным вариантом болезни болели 5, торакальным – 2, смешанным – 11 больных.

При статистической обработке данных использовали методы вариационной статистики, методы оценки статистической значимости различных показателей (t-критерий Стьюдента). Данные постоянных переменных были определены в виде среднестатистических отклонений, а категорийных - в процентах. Показатель  $p < 0,05$  считался статистически достоверным. Программное обеспечение включало программу Excel.

**Результаты и обсуждение.** Для изучения состояния внутрисекреторной функции поджелудочной железы при ПБ нами определялась концентрация глюкозы в плазме крови больных ПБ во время приступа и во внеприступном периоде. Исследование показало, что в группе больных ПБ без амилоидоза средний уровень глюкозы в крови натощак был равен  $7,56 \pm 0,31$  ммоль/л при  $p < 0,05$ , а вне приступа –  $5,42 \pm 0,15$  ммоль/л при  $p < 0,05$ . У больных ПБ, страдающих амилоидозом, во время приступа средний уровень глюкозы в крови натощак был равен  $7,82 \pm 0,72$  ммоль/л при  $p < 0,05$ , а вне приступа –  $5,66 \pm 0,18$  при  $p < 0,05$ . Как мы видим, средние показатели в группе больных с амилоидозом и без амилоидоза незначительно отличаются друг от друга как во время, так и вне приступа. У больных ПБ с амилоидозом и без него вне приступа средние показатели уровня глюкозы в крови остаются в пределах нормы и значительно повышаются в обеих группах во время приступа. Однако надо отметить, что при анализе показателей уровня глюкозы в крови у отдельных больных отмечен большой разброс данных, более резко выраженный у больных с амилоидозом, особенно во время приступа. У больных ПБ, страдающих амилоидозом, во время приступа высокий уровень глюкозы в крови – от 6,7 ммоль/л до 16,5 ммоль/л был у 75,5% больных. А вне приступа повышение уровня глюкозы в крови – от 6,7 ммоль/л до 10,6 ммоль/л, отмечалось лишь у 15,5% больных. У больных ПБ, не страдающих амилоидозом, во время приступа высокий уровень сахара в крови – от 6,7 ммоль/л до 12,21 ммоль/л, наблюдался у 73,3% больных. Вне приступа показатели глюкозы в крови оставались в основном в пределах нормы, лишь у 2,6% больных они были несколько повышены. При этом бросается в глаза, что во внеприступном периоде у больных с небольшой гипергликемией или с уровнем глюкозы в крови на верхней границе нормы во время приступа определяется выраженная гипергликемия.

Нами проведена статистическая обработка показателей уровня глюкозы в крови в двух группах больных – с амилоидозом и без него, во время и вне приступа. Согласно полученным данным, разница уровней глюкозы в крови у больных без амилоидоза и с амилоидозом во время приступа была не достоверна ( $p > 0,05$ ). Повышение уровня глюкозы в крови во время приступа в обеих группах, по-видимому, обусловлено тяжелыми гемодинамическими нарушениями и воспалительными реакциями, возникающими в поджелудочной железе, как и во всем желудочно-кишечном тракте, во время пароксизмов болезни. В двух других группах больных – с амилоидозом и без него, вне приступа разница уровней глюкозы в крови была достоверной ( $p < 0,05$ ), что объясняется структурными изменениями в островковом аппарате поджелудочной железы, возникающими при развитии амилоидоза.

Для уточнения состояния внутрисекреторной функции поджелудочной железы большое значение имеет проведение глюкозо-толерантного теста, который даёт возможность выявить латентные формы нарушения углеводного обмена. Особенно показательным в этом отношении является характер гликемических кривых, полученных после сахарной нагрузки. У больных ПБ без амилоидоза в 68,18% случаев выявлялись нормальные, в 18,18% – плоские, в 9,09% – диабетические и в 4,54% – сомнительные гликемические кривые. У больных ПБ, страдающих амилоидозом, в 16,16% определялись нормальные, в 11,11% – плоские, в 72,22% – диабетические гликемические кривые. Таким образом, в группе больных с амилоидозом отмечается значительное преобладание больных, у которых глюкозо-толерантный тест выявлял патологию островкового аппарата. Сопоставление гликемических кривых с возрастными данными, полом и вариантом заболевания показало, что наличие диабетических кривых не связано с полом и возрастом больных, а также вариантом болезни.

Полученные данные говорят о развитии у определённой части больных ПБ инсулярной недостаточности, которая в большинстве случаев носит латентный характер, выявляясь лишь при пароксизмах болезни и при проведении глюкозо-толерантного теста. Клинически манифестированные проявления сахарного диабета наблюдаются при значительном амилоидозе островков. Клинические проявления поражения поджелудочной железы у больных ПБ имеют в большинстве случаев латентный, вялотекущий характер и для выявления требуют целенаправленного комплексного клинико-лабораторного и морфологического исследования, что необходимо для ранней диагностики осложнений и их своевременного лечения.



**ԱՃԻԱԶՐԱԾՆԱՅԻՆ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ԽԱՆՎԱՐՈՒՄԸ ԵՆԹԱՍՏԱՄՈԶՍԱՅԻՆ ԳԵՂՁԻ ԱԽՏՈՐՈՂՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ ԳԱՐԳԵՐԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՄԲ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ**

**Լ.Խ.Խաչատրյան, Լ.Հ.Սիմոնյան**

*Մ.Հերացու անվան ԵՊԸՀ-ի թերապիայի № 3 ամբիոն*

Զնայած ՊՀ էթիոլոգիայի, պաթոգենեզի, մորֆոլոգիայի և կլինիկական արտահայտությունների բազմակողմանի հետազոտություններին՝ այս պաթոլոգիային վերաբերվող շատ հարցեր մնում են չճշտված: Մասնավորապես հետաքրքրություն են ներկայացնում ենթաստամոքսային գեղձի ինկրետոր ֆունկցիայի որոշ ասպեկտները և ՊՀ հիվանդների մոտ շաքարային դիաբետի զարգացման հնարավորությունը: Մի շարք հետազոտողներ մատնանշում են ածխածնային փոխանակության խանգարումը ՊՀ հիվանդների մոտ: Ածխածնային փոխանակության խանգարում դիտվում է նաև ենթաստամոքսային գեղձի կղզյակների ամփոփողի ժամանակ: Ենթաստամոքսային գեղձի կղզյակների ամփոփողի կապը տարիքի հետ ակնհայտ է դառնում: Սակայն կղզյակների ամփոփողի և շաքարային դիաբետի միջև կապի վերաբերյալ առկա են մի շարք վիճահարույց տվյալներ: Գոյություն ունի տեսակետ ենթաստամոքսային գեղձի կղզյակների ամփոփողի և շաքարային դիաբետի միջև ուղիղ կապի բացակայության վերաբերյալ: Հետազոտողների մեծամասնությունը նշում ուղիղ կապ կղզյակների ամփոփողի և շաքարային դիաբետի միջև: Հետազոտության նպատակն է ուսումնասիրել ենթաստամոքսային գեղձի ներգատական ֆունկցիան առանց ամփոփողի և զարգացած համակարգային ամփոփողով պարբերական հիվանդությամբ հիվանդների մոտ նոպայի ժամանակ և նոպայից դուրս, ինչպես նաև ինսուլյար համակարգի անբավարարության զարգացման հնարավորությունը ՊՀ հիվանդների մոտ, որը կարող է արտահայտվել ածխաջրային փոխանակության խանգարման տարբեր ձևերով՝ լատենտից մինչև կլինիկորեն դրսևորվող շաքարային դիաբետ: Ստացված տվյալները վկայում են ՊՀ-ով որոշ հիվանդների մոտ ինսուլյար անբավարարության զարգացման մասին, որը մեծամասամբ կրում է լատենտ բնույթ՝ դրսևորվելով միայն հիվանդության նոպաների ժամանակ և գլյուկոզտոլերանտային թեսթ անցկացնելիս: Կլինիկորեն դրսևորվող շաքարային դիաբետ դիտվում է կղզյակների զգալի ամփոփողի ժամանակ: ՊՀ հիվանդների մոտ ենթաստամոքսային գեղձի ախտահարման կլինիկական դրսևորումները ունեն լատենտ բնույթ և ախտորոշման համար պահանջում են նպատակաուղղված համակարգային կլինիկոլաբորատոր և մորֆոլոգիական հետազոտություն, ինչը անհրաժեշտ է բարդությունների վաղ ախտորոշման և դրանց բուժման կազմակերպման համար:

**Բանալի բառեր՝** *պարբերական հիվանդություն, ենթաստամոքսային գեղձ, ածխաջրային փոխանակություն, շաքարային դիաբետ*

**CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDER DURING AFFECTION OF PANCREAS IN PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER**

**L.Kh.Khachatryan, L.H.Simonyan**

*Department of Therapy N3, YSMY after M.Heratsi*

Despite the comprehensive study of FMF etiology, pathogenesis, morphology and clinical implication, many questions about this disease still remain open. In particular, some aspects of the endocrine function of the pancreas and the possibility of the development of diabetes in patients with FMF are of interest. Number of studies indicates the disturbance of carbohydrate metabolism in patients with FMF. Carbohydrate metabolism was also seen in amyloidosis pancreatic islets. *Communication of islet amyloidosis and age is acknowledged.* Connection between the presence and degree of islet amyloidosis and clinical symptoms of diabetes is unknown. There is a view that there is no direct connection between the pancreatic islet amyloidosis and diabetes. But most researchers have found a direct relationship between the islands amyloidosis and diabetes. The aim of the study is exploration of pancreatic endocrine gland function among FMF patients with developed systemic amyloidosis during the disease attack and at a quiet period. Also we research the possibility of insular system failure development among FMF patients which can be expressed in latent or clinically manifested forms of carbohydrate metabolism disorder. The examinations show that insular system failure among some FMF patients with latent form manifests itself during disease attack and glucose tolerance test. Clinically manifested diabetes mellitus is observed in case of considerable islet amyloidosis. Pancreatic gland disorders among FMF patients usually have latent manifestation and require systematic clinical, laboratorial and morphological examination, which is essential for the early diagnosis of complications and their treatment.

**Keywords:** *Familial Mediterranean fever, amyloidosis, pancreas, carbohydrate metabolism, diabetes mellitus*

**Литература**

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М., Медицина, 1990, 380 с.
2. Айвазян А.А. Периодическая болезнь. Ереван, 1982, 215 с.
3. Антонян Ф.Х. Функциональное состояние поджелудочной железы при ПБ у детей. Автореф. дисс. канд. Ереван, 1993.
4. Зыкова Л.Д. Старческий амилоидоз, клинико-морфологический аспект проблемы. Автореф. дисс. докт., М., 1989.
5. Зыкова Л.Д., Серов В.В., Секамова С.М. Старческий амилоидоз островков поджелудочной железы и сахарный диабет. Клин. мед., 1988, т. 66, 12, с. 80-84.
6. Руководство по патологической анатомии. М., Медгиз, 1957, т. 4, книга 2, с. 458-459.
7. Седов В.М. Клиническая классификация ишемической болезни органов пищеварения. Клин. медицина, 1987, 5, с. 81-84.
8. Серов В.В., Виноградова О.М., Кочубей Л.И., Васильева Н.А., Бекетова Т.П. Апуд-амилоид и формы локального эндокринного амилоидоза. Клин. мед., 1994, 11, с. 14-19.
9. Серов В.В., Зыкова Л.Д. Старческий амилоидоз. Терап. архив, 1987, 8, с. 14-20.
10. Симон Зугер А. О некоторых особенностях углеводного обмена при ПБ. Автореф. дисс. канд., Ереван, 1991.
11. Понова Н.В., Цветков О. В., Лебедева А.Н., Проскуриева Е.П. Изолированный амилоидоз островков поджелудочной железы и сахарный диабет. Архив патологии. 1994, 1, с.77-79.
12. Фабрикова А. П., Дорофеева С.Д., Шишкина С.Н. Функциональное состояние эндокринной части поджелудочной железы у больных с острыми кишечными инфекциями. Терап. архив, 1991, т. 63, 11, с. 25-27.
13. Шахгалдян Р. Е. Эндокринные проявления ПБ. Автореф. канд. дисс., 1989.
14. Шонова Н.Г. Функциональное состояние печени при ПБ у детей. Труды I съезда детских врачей Армении. Ереван, 1965, с. 224-227.
15. Ishii T, Hosoda Y, Ikegami N, Shimada H. Senile amyloid deposition. J.Pathol., 1983, Jan., 139(1), 1-22.
16. Cooper G.J., Leighton B., Willis A.C., Day A.J., The amylin superfamily: a novel grouping of biologically active polypeptides related to the insulin A-chain. Prog. Growth. Factor. Res., 1989, 1920: 99-105.
17. Cooper G.J., Willis A.C., Clark A. et al. Purification and characterization of a peptide from amyloid rich pancreases of type 2 diabetic patients. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1987, Dec., 84(23):8628, 32.
18. Gellerstedt N. Die elective, insulare (Para-) Amyloidose der Bauchspeicheldruse, Beitr. Z. Path. Anat. U. allg. Path., 1938, 101.
19. Harrison's Principles of Internal medicine Edition 17, New York:McGraw-Hill, Medical Pub. Division, 2015.
20. Johnson K.H., O'Brein T.D., Jordan K., Westermark P. Impaired glucose tolerance is associated with increased islet amyloid polypeptide (IAPP) immunoreactivity in pancreatic beta cells. Am. J. Pathol., 1989, Aug., 135(2):245-50.
21. Opie E.L. J. Exp. Med., 1901, v. 5, 9. 527-540. Цитируется по Серову В.В., Зыковой Н.Д. Старческий амилоидоз. Терап. Архив, 1987, 8, с. 14-20.
22. Pitkanen P., Westermark P., Cornwell G.G. Senile systemic amyloidosis. Am. J. Pathol., 1984 Dec., 117(3):391-9.
23. Westermark P., Wilander E., Westermark G.T., Johnson K.H. Islet amyloid polipeptide-like immunoreactivity in the islet is cells of type 2. Diabetologia, 1987, v. 30, p. 887-892.
24. Westermark P, Ups J Med Sci. 2011 May; 116(2): 81–89. Published online 2011, Apr 12. doi: 10.3109/03009734.2011.573884

*поступила 25.11.2016г.  
принята к печати 30.12.2016г.*

## ИЗМЕНЕНИЯ ПАРОДОНТА ПРИ НЕКОТОРЫХ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С

В.Ю.Азатян

*ЕГМУ, кафедра терапевтической и семейной стоматологии*

Таким образом, исследования многих авторов показали, что поражения пародонта при ряде соматических заболеваний, а также вирусном гепатите С носят разнообразный характер. Полученные данные диктуют необходимость более детального и разностороннего изучения состояния пародонта с учетом этиологического фактора, стадии и формы тяжести соматического заболевания. Результаты этих исследований предоставят возможность более целенаправленного и комплексного подхода к лечению больных.

**Ключевые слова:** *пародонт, соматические заболевания, вирусный гепатит С*

Общеизвестно, что основой патогенеза любого воспалительного процесса является результат сочетания двух основных факторов: действия на ткань того или иного раздражителя и местной реакции ткани. Последняя зависит от общего состояния организма, его местного и общего иммунитета [30].

Ткани пародонта являются сложным структурно-функциональным комплексом и принимают участие в различных функциях организма: жевания, глотания, речи, дыхания. Среди стоматологических болезней одним из доминирующих являются заболевания пародонта, к числу наиболее часто встречающихся выделяются воспалительные и воспалительно-дистрофические поражения пародонта [15, 25, 28, 29, 31].

Особенностью воспалительных заболеваний пародонта является однотипность реакций его структурных образований в виде неспецифического воспалительно-дегенеративного процесса в ответ на самые разнообразные изменения в различных органах. В настоящее время считается, что заболевания слизистой оболочки полости рта и пародонта развиваются под влиянием как местных причин, так и воздействия общих (эндогенных) факторов на фоне изменений реактивности организма [25].

Куттубаева К.Б. и соавт. (2012) при исследовании иммунного статуса больных с рефрактерной формой хронического генерализованного пародонтита выявили выраженные отклонения от нормы в различной степени. В частности, отмечалось снижение содержания в крови Т- и В-лимфоцитов, увеличение концентрации сывороточных IgA, IgM, IgG [17].

Многими авторами было замечено, что развитие воспалительного процесса в пародонте происходит под воздействием комплекса факторов, таких как внешняя среда, профессиональные вредности, острые и хронические инфекции, стресс, нерациональное питание и др [27, 32, 34]. Так, Пожарицкая М.М. и соавт.

(2014) у летчиков сверхзвуковой авиации выявили изменения в тканях пародонта с преобладанием воспалительного или дистрофического компонента [21].

Установлено, что частота поражаемости пародонта при различных заболеваниях во многом определяется степенью тяжести и продолжительностью патологии внутренних органов. С другой стороны, хронический патологический процесс в пародонте является источником хронической интоксикации и сенсибилизации организма, что отягощает течение многих заболеваний внутренних органов [6, 10, 23]. Давно были констатированы ассоциации воспалительного процесса в пародонте с заболеваниями эндокринной, сердечно-сосудистой, нервной систем. Согласно современной концепции патогенеза заболеваний пародонта не последняя роль принадлежит микроорганизмам зубной бляшки и продуктам их жизнедеятельности [32]. К ряду местных факторов, способствующих усилению патогенного потенциала бактериального налета и развитию воспалительных заболеваний пародонта, относят гигиенический режим полости рта и морфофункциональные особенности зубочелюстной системы. Так, недостаточное внимание, уделяемое больными (особенно страдающими алкоголизмом) состоянию полости рта и ее гигиене, приводит к частому поражению зубов и пародонта.

В последние годы стали изучаться поражения пародонта у ВИЧ-инфицированных больных. Описаны характерные для ВИЧ-инфекции гингивит, деструктивный пародонтит, которые вызываются различными патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, распространенность заболеваний пародонта среди ВИЧ-инфицированных составляет 94,5%. Из 84 ВИЧ-инфицированных у 76 человек были диагностированы воспалительные заболевания пародонта различной степени тяжести. Им же установлена коррелирующая связь между степенью воспаления тканей пародонта со стадией ВИЧ-

инфекции [22].

Признается существование пародонтопатогенной микрофлоры, к которой в основном относят грам-отрицательные анаэробы, актиномицеты, а также группу *Bacteroides* [8, 12]. В настоящее время известно, что в возникновении и развитии воспалительных заболеваний пародонта ведущую роль имеют около 30 типов микроорганизмов. Воспалительные процессы в тканях пародонта обусловлены развитием патогенной микрофлоры, среди которой определяющее значение имеют *Bacteroides forsythus*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Veillonella recta*, *Peptostreptococcus micros*, *Str. intermedius*, *Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces israelii*, объединенную в группу так называемой пародонтопатогенной микрофлоры. Развитие патогенной микрофлоры обусловлено плохой гигиеной ротовой полости, нарушением окклюзионных соотношений зубных рядов, неадекватным протезированием, снижением иммунологических показателей и др. факторами [5].

По данным Белоклицкой Г.Ф. (2001) у пациентов в возрасте от 24 до 73 лет с диагнозом хронический генерализованный пародонтит из пародонтального кармана были выделены 12 видов бактерий. Наиболее часто были выделены *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Streptococcus milleri*, *Peptostreptococcus spp* и др.

Изменения тканей пародонта, при острых и хронических инфекционных поражениях печени, в частности при вирусном гепатите С (ВГС), привлекли к себе внимание исследователей сравнительно недавно [3].

Исследованиями установлено, что у больных ВГС, холециститом и циррозом печени частота патологических изменений пародонта различной степени выраженности достигает 96,0% [11].

В литературе имеются данные, свидетельствующие о частом поражении пародонта при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы [6, 20].

Еще в далекие годы Тареев Е.М. (1965) у больных, страдающих заболеваниями печени, обнаружил ангиоэктазии в области углов рта, а Мсевич Ц.Г., Рысс С.М. (1975) обращали внимание на повышенную кровоточивость десен при нарушении функционального состояния печени, а по мере восстановления нарушенных функций кровоточивость десен уменьшалась [19,24].

Горенштейн Я.И. (1972) сделал вывод о том, что

патологические изменения пародонта обусловлены как нарушением обмена при болезни Боткина, так и анатомо-топографическими и функциональными связями между пародонтом и печенью [7]. Грудянов А.И. и соавт. (2012) не исключают вероятность того, что хронический вирусный гепатит С может явиться причиной поражения пародонта. При заболеваниях печени в полости рта отмечаются изменения, которые проявляются сухостью слизистой оболочки, нередко ее отеком, очагами разлитой гиперемии в области вестибулярной поверхности губ. В периоде желтухи отмечается желтушное окрашивание слизистой оболочки полости рта, наиболее интенсивно выраженные в области альвеолярной десны, твердого и мягкого неба. Отмечаются также сосудистые расстройства – множественные телеангиоэктазии, кровоточивость десен, геморрагии [8]. Возможно развитие гингивита, пародонтита [3, 18, 19]. В разгар болезни появляются участки десквамации эпителия дорсальной поверхности языка, сопровождающиеся атрофией нитевидных сосочков [1].

Ирмухамедовой И.Х. (2011) показано, что при вирусных поражениях печени преобладают воспалительные и некротические процессы в пародонте, проявляющиеся хроническим катаральным гингивитом и пародонтитом. Характерным является также кровоточивость десен, которая обусловлена нарушением свертываемости крови вследствие нарушения функции печени [13].

Исследования Данилевского Н.Ф., Борисенко А.В. (2000) показали, что хроническое воспаление в тканях пародонта у больных с хроническими заболеваниями печени обусловлено срывом гемостатической функции соединительной ткани, связанный с низкой функциональной активностью тканевых нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов, что приводит к торможению регенеративных процессов в пародонте и рецидивам хронического воспаления [9].

По данным Цепова Л.М. и соавт. (2000) существует тесная связь между функцией печени и костной тканью альвеолярного отростка. При хроническом гепатите и циррозе печени возникают системный остеопороз и атрофия альвеолярного отростка, длительное рецидивирующее течение пародонтита, механизм развития которых связан с нарушением обмена белков и углеводов, а также эндогенной недостаточностью витамина D [25].

По данным Иванова В.С. (1998) у больных ВГС, холециститом и циррозом печени частота патологических изменений пародонта различной степени выраженности достигает 96,0% [11], а по исследованиям Васильева А.Ю. с соавт. (2004) у 98,0% больных с хроническими диффузными заболеваниями печени, в том числе и

вирусной этиологии, выявлена патология пародонта [4].

В период обострения хронического гепатита С на фоне выраженного синдрома холестаза и при наличии цитолитического синдрома отмечены выраженные изменения ткани пародонта. У больных хроническим гепатитом С в 22,5% отмечен хронический генерализованный пародонтит легкой степени, в 67,5% - средней степени тяжести и в 10,0% - тяжелой [16].

Имеются данные о различных изменениях состояния полости рта при циррозах печени [4, 26]. Васильев А.Ю. и соавт. (2004) изучали стоматологический статус у больных хроническими гепатитами и циррозами печени различного генеза и выявили корреляционную связь между тяжестью общего заболевания и уровнем гигиены полости рта. Все пациенты этой группы нуждались в лечении пародонта. У этих же больных имело место нарушение микроциркуляции в дистальных отделах сосудистого русла пародонта [4].

Комплексное стоматологическое обследование пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени, в том числе вирусной этиологии, проведенное Васильевым А.Ю. с соавторами (2004) показало, что патология пародонта наблюдалась у 98,0% больных. Структура заболеваний

пародонта у этих больных представлена хроническими гингивитами и пародонтитами различной степени тяжести. Кроме того, авторами была выявлена прямая корреляционная связь между гигиеническим состоянием полости рта, тяжестью поражения костного отдела пародонта и тяжестью общего заболевания: наиболее тяжелая степень атрофии межальвеолярных перегородок наблюдалась на фоне хронического вирусного гепатита С - у 26,0% больных и у 25,0% - на фоне хронического гепатита В.

По мнению ряда авторов значительная роль в развитии воспалительных заболеваний пародонта принадлежит также нарушению баланса между агрессивной бактериальной инвазией, локальной реакцией тканей полости рта и системной реактивностью организма, включающей неспецифические и иммунологические факторы защиты [2, 11, 14, 33].

На основании вышеизложенного представляется актуальным изучение изменений слизистой оболочки полости рта и пародонта у больных вирусными гепатитами А, В, С.

## ՊԱՐՕՂՈՆՏԻ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՈՐՈՇ ՍՈՄԱՏԻԿ ԿԻՎԱՆԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԵՎ ՎԻՐՈՒՍԱՅԻՆ ՀԵՊԱՏԻՏ Ց-Ի ԺԱՄԱՆԱԿ

### Վ.Յու.Ազատյան

ԵՊԲՀ, թերապևտիկ և ընտանեկան ստոմատոլոգիայի ամբիոն

Այսպիսով, հեղինակների հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ պարոդոնտի ախտահարումները մի շարք սոմատիկ հիվանդությունների, ինչպես նաև վիրուսային հեպատիտ Ց-ի ժամանակ կրում են զանազան բնույթ: Ստացված տվյալները թելադրում են պարոդոնտի վիճակի ավելի մանրակրկիտ և բազմակողմանի ուսումնասիրում՝ հաշվի առնելով պատճառագիտական գործոնները, սոմատիկ հիվանդության ծանրության աստիճանը և փուլը: Հետազոտության արդյունքները կնպաստեն հիվանդների բուժման ավելի նպատակաուղղված և համալիր մոտեցում:

**Բանալի բառեր`** *պարոդոնտ, սոմատիկ հիվանդություն, վիրուսային հեպատիտ*

## THE CHANGES OF THE PARODONTIS IN SOME SOMATIC DISEASES AND VIRAL HEPATITIS C

V.Yu.Azatyanyan

YSMU, Department of Therapeutic and Family Stomatology

The research of many authors showed that the inflammation of the parodontis in some somatic diseases and also at viral hepatitis C (VHC) has different character.

The obtained data dictate the necessity of many detailed and various examinations of the state of parodontis, taking into account the diagnostical factor, the stage and degree of the somatic diseases.

The results of these investigations enable us to have more single-minded and complex approach to the treatment of the patients.

**Keywords:** *parodontis, somatic diseases, viral hepatitis C*

**Литература**

1. Ազիստրյան Ա.Վ., Թումանյան Է.Լ., Բախշինյան Մ.Զ., Սասնաժիր հյուսվածքաբանություն, Երևան, 2003, 252 էջ.
2. Безрукова И.В. Микробиологические и иммунологические аспекты этиопатогенеза быстро прогрессирующего пародонтита (обзор литературы). Пародонтология, 2000, N 3, с. 3-9.
3. Белоклицкая Г.Ф., Пахомова В.А., Скиба О.И., Панкова С.Н. Биохимическое исследование ротовой и десневой жидкости у больных с пародонтитами различной степени тяжести. Новые методы диагностики и результаты их внедрения в стоматологическую практику: Всесоюзное научное общество стоматологов: Труды. М: ЦНИИС, 2001, с. 57-63.
4. Васильев А.Ю., Шевченко Л.М., Майчук В.Ю., Постнова Н.А., Пенкина Т.В. Стомато-логический статус больных с хроническими диффузными заболеваниями печени. Сто-матология, 2004, N 3, том 83, с. 64-67.
5. Воложин А.И., Ильин В.К., Максимовский Ю.М., Сидоренко А.Б. и соавт. Разработка и применение пародонтальной повязки из коллагена и суспензии клеток *Lactobacillus casei* 37 в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта (результаты микробиологических исследований). Стоматология, 2004, N 6, т. 83, с. 6-8.
6. Горбачева И.А., Комплексные подходы к лечению больных с сочетанными заболеваниями внутренних органов и воспалительными поражениями пародонта. Автореферат диссертации... док. мед. наук, СПб, 2004, 42 с.
7. Горенштейн Я.И. Изменения слизистой оболочки полости рта при болезни Боткина. Автореферат дисс... канд. мед. наук, Пермь, 1972, 15 с.
8. Грудянов А.И., Безрукова И.В., Охупкина Н.Б., Быстро прогрессирующий пародонтит в молодом возрасте, протекающий на фоне хронического гепатита С, цирроза печени, железодефицитной анемии и тромбоцитопении (клиническое наблюдение). Пародонтология, 2012, N 2, с. 3-8.
9. Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В. Заболевания пародонта, К.: Здоровья, 2000, 464 с.
10. Дмитриева Л.А., Современные аспекты клинической пародонтологии. М.: Медпресс, 2001, 128 с.
11. Иванов В.С. Заболевания пародонта. М.: Медицина, 1998, 295 с.
12. Иванюшко Т.П., Баярт Б., Ковальчук Л.В. Регуляция лимфокинами фагоцитарной активности нейтрофилов у больных воспалительными заболеваниями пародонта. Стоматология, 1989, N 6, с. 51-52.
13. Ирмухамедова И.Х. Изменения слизистой оболочки полости рта при хронических поражениях печени. Терапевтический архив, 2011, с. 73-75.
14. Канкян А.П., Леонтьев В.К. Болезни пародонта (новые подходы в этиологии, патогенезе, диагностике, профилактике и лечении). Ер.: Тигран Мец, 1998, 360 с.
15. Колобкова Л.Н., Николаев И.В., Степанова Е.В., Ландесман Е.О. и соавт. Применение ксидифона в комплексе мер профилактики воспалительных заболеваний пародонта. Стоматология, 2007, N 2, т. 86, с. 24-29.
16. Кузьмина О.В. Особенности иммунных и аутоиммунных реакций у больных хроническим генерализованным пародонтитом в сочетании с хроническими гепатитами. Молодые ученые – здравоохранению региона: Материалы 68-й научно-практической конференции студентов и молодых специалистов Саратовского Гос. Мед. Университета, Саратов, 2007, с. 236-237.
17. Кутубаева К.Б., Сабурова Л.Б., Сабирова Т.С., Кожокеева В.А. и соавт., Лечение рефрактерных форм генерализованного пародонтита с использованием растительных иммуномодуляторов-фитопрепаратов *us Padus Grajana Maxim*. Новое в стоматологии. 2012, N 1(101), с. 95-98.
18. Луцкая И.К., Артюшкевич А.С. Руководство по стоматологии (практическое пособие). Ростов н/Д: изд-во "Феникс", 2010, 512 с.
19. Мсевич Ц.Г., Рысс С.М. Болезни органов пищеварения. М. Медицина, 1975, 688 с.
20. Нейзберг Д.М. Комплексный подход в прогнозировании течения и результатов лечения хронического генерализованного пародонтита, сочетающегося с язвенной болезнью желудка и ДПК. Автореф. дисс... к. м. н., СПб, 2004, 18 с.
21. Пожарицкая М.М., Вавилова Т.П., Симакова Т.Г., Краснова В.В. и соавт., Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в смешанной слюне у летчиков сверх-звуковой авиации при пародонтите. Российский стоматологический журнал, N 2, 2014, С. 39-41.
22. Покровский В.В. ВИЧ/СПИД в России: ситуация и прогноз. Эпидемиология и инфекционные болезни, N3, 2014, С. 4-7.
23. Сивовол С.И. Клинические аспекты пародонтологии. М.; Триада X, 2001, N 1, с. 167.
24. Тареев Е.М. Болезни печени и желчных путей. Многотомное руководство по внутренним болезням, М., 1965, т. V.
25. Цепов Л.М., Николаев А.И. Патология пародонта как проявление соматических заболеваний (обзор литературы). Пародонтология, 2000, N1, с. 28-32.
26. Bagan J.V., Alapont L., Sanz. C. et al. Dental and c\salivary alterations in patients with liver cirrhosis: a study of 100 cases. Med. Clin (Bare)., 2008, N 4, p. 125-128.
27. Beck J.D., Slade G.D. Epidemiology of periodontal diseases [Review]. Cur–rent Opinion Periodontology, 2014, N 3, p. 3-9.
28. Carranza F. Glickmans Clinical Periodontology. Philadelphia: W.B.Saun–ders Com–pa–ny, 2000, 1018 p.
29. Caton J.G., Quinones C.R. Etiology of periodontal diseases. Curr. Opin. Dent., 2011, v. 1, N 1, p. 17-28
30. Janeway C A., Travers P. Immunobiology. The Immune system in Health and Disease. New York- London, 2010.
31. Lamster I.B., Karabi S.D. Periodontal disease progression. Curr. Opin. Dent., 2012, v. 2, p. 39-52.
32. Russi E.– W., Dazzi H., Gaumann N. Septic pulmonary embolism due to peio–dental disease in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. J. Respiration, 1996, N 63 (2), p. 117-119.
33. Wilson T.G. Kornman K.S. Fundamentals of periodontics. Quintessence Publishing Co. Inc., 2014, 564 p.
34. Yamaoka M., Furusawa K. Tooth infection and tonsillitis (letter). Lancet, 2010, N 349, p. 652-653.

*поступила 20.10.2016г.  
принята к печати 07.12.2016г.*

### Требования к оформлению статей

Для публикации работы в журнале автор предоставляет рукопись статьи, отпечатанную на принтере на одной стороне белой бумаги формата А4, шрифты в стандарте 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.