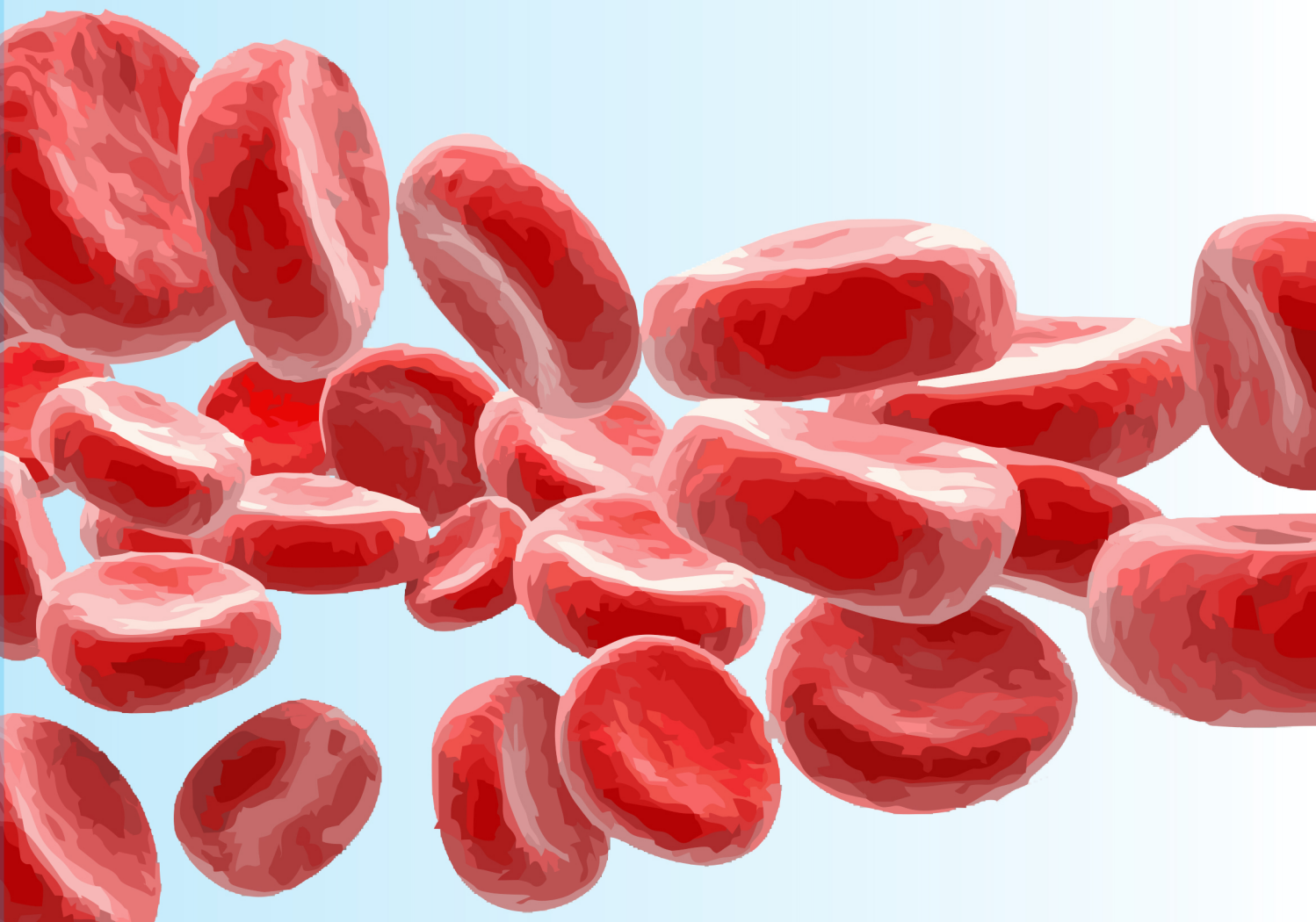


Armenian Journal *of* Blood *and* Cancer



ARMENIAN JOURNAL OF BLOOD AND CANCER

Editor-in-Chief

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

Assistant Editor

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

A.A.Sanosyan, MD, PhD.

Secretary-in-Chief

A.A.Pepanyan, PhD, 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

A.M.Petrosyan, 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

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: 50 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.)

Ա.Ա.Սանոսյան (բ.գ.թ.)

Պատասխանատու քարտուղար

Ա.Ա.Պետականյան (կ.գ.թ., դոց.) arminepepanyan@gmail.com

Խմբագրական կոլեգիա

Կ.Գ.Ադամյան (բ.գ.դ., պրոֆ., ՀՀ ԳԱԱ ակադ.),

Հ.Ս.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.Չիլիջյան (բ.գ.դ., պրոֆ.),

Ա.Հ.Թռչունյան (կ.գ.դ., պրոֆ., ՀՀ ԳԱԱ թղթ. անդ.),

Դ.Ն.Խուրդավերդյան (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.Մեղիկյան (բ.գ.թ.), Ա.Ս.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.Սեկոյան (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.Պապայան, MD, PhD (ՌԴ, Ս-Պ),

Ե.Ռ.Ռոյտման, MD, PhD (ՌԴ, Ս-Պ), Ա.Ի.Վորոբյով, MD, PhD (ՌԴ, Մոսկվա),

Ն.Զեյ Մ., MD, PhD (ԱՄՆ), Մ.Հեյդել Զուրտ, MD, PhD (ԱՄՆ)

Համակարգչային ձևավորում

Ա.Ս.Պետրոսյան, 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

Կայք՝ <http://journal.blood.am>

Վկայականի համարը՝ 01Ա016108, տրված՝ 14.08.1995:

Համարի թողարկման պատասխանատու՝ Ս.Ս.Դադբաշյան:

Տպաքանակը՝ 300: Ծավալը՝ 50 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.)

А.А.Саносян (к.м.н.)

Ответственный секретарь

А.А.Пепанян (к.б.н., доц.) arminepepanyan@gmail.com

Редакционная коллегия

К.Г.Адамян (д.м.н., проф., академик НАН РА), В.П.Акопян (д.м.н., проф., академик 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., академик 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.Гейлз 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

А.М.Петросян, 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

Сайт: <http://journal.blood.am>

Номер свидетельства: 01 А 016108 от 14.08.1995.

Подписано в печать: 28.12.2017.

Сдано в набор: 28.12.2017.

Ответственный за номер: С.С.Дагбашян.

Тираж 300 экземпляров. Объем 50 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. ОСОБЕННОСТИ ОБУЧЕНИЯ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ.....	5
Дагбашян С.С., Л.Х.Милитосян, М.Г.Камалян	
2. ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИЕЙ В АРМЕНИИ.....	13
С.С.Дагбашян, Л.С.Саакян, А.В.Товмасын	
3. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО БОЛЬНЫХ СТАТУСА В ОСТРЕЙШЕМ И ОСТРОМ ПЕРИОДАХ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА.....	18
И.Г.Ованесян	
4. ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ РАЗЛИЧНЫХ ЦИТОКИНОВ В ОСТРЕЙШЕМ И ОСТРОМ ПЕРИОДАХ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА.....	23
И.Г.Ованесян	
5. ASLX1 ԳԵՆԱՅԻՆ ՄՈՒՏԱՑԻԱՅԻ ՀԱՅՏՆԱԲԵՐՈՒՄԸ ՆՈՐ ՍԵՐՆԻ ՍԵՔՎԵՆԱՎՈՐՄԱՆ ՄԵԹՈՂԿ ՄԻԵԼՈՊՐՈԼԻՖԵՐԱՏԻՎ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ.....	28
Ս.Ս.Դադբաշյան, Ա.Հ.Այվազ, Հ.Ա.Դադայան, Դուլիկյան Լ.Ա.	
6. ՄԱԿԵՐԿԱՄՆԵՐԻ ՍԹՐԵՍԱՅԻՆ ԳՈՐԾՈՒՆԵՈՒԹՅԱՆ ՊԱՏԱՍԽԱՆԸ ՕՐԳԱՆԻԶՄԻ ԿՈՂՄԻՑ.....	33
Է.Ե.Նազարբեյյան, Ն.Բ.Բեգլարյան	
7. SEPARATION OF RAT SERUM PROTEINS BY CAPILLARY ZONE ELECTROPHORESIS. COMPARISON OF ELECTROPHORETIC PROPERTIES OF RAT AND BOVINE SERUM ALBUMINS.....	39
L.M.Arshakyan	
8. THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA (TTP) - CASE PRESENTATION FROM CHILDRENS' DEPARTMENT OF HEMATOLOGY CENTER.....	44
L.M.Krmoyan, N.A.Melkikyan, L.H.Vagharshakyan, A.H.Zakharyan	
9. ՊԵՐԻՖԵՐԻԿ ԱՐՅՈՒՆԱՍԵՂԾ ՑՈՂՈՒՆԱՅԻՆ ԲԶԻԶՆԵՐԻ ԱՌԻՏՈՓՈԽՊԱՏՎԱՍՏՈՒՄԸ ՄԻԵԼՈՍԱՅԻՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ ՀՀ-ՈՒՄ.....	47
Մ.Վ.Սաարայն, Կ.Հ.Մելիքսեբեյան	

УДК 378.147:61

ОСОБЕННОСТИ ОБУЧЕНИЯ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ**¹Дагбашян С.С., ³Л.Х.Милитосян, ^{1,2}М.Г.Камалян**¹Гематологический центр им. проф. Р.О.Еоляна МЗ РА,²Кафедра гематологии ЕГМУ им. М.Гераци,³Ереванский государственный лингвистический университет им. В.Я.Брюсова

В статье представлены особенности современных методов обучения, применяемые в медицинских вузах, а также мнение студентов относительно методов преподавания.

Ключевые слова: *современные методы, особенности обучения, медицинские вузы, мнение студентов*

Эффективность процесса преподавания в вузе, включая и медицинский, определяется не только высоким уровнем компетентности в области медицинских знаний, но и владением элементами коммуникативной компетенции – одной из общих компетенций, на основе которой строится профессиональная компетентность педагога, обучающего будущего специалиста [16]. Традиционная форма знание-контроль-оценка постепенно вытесняется инновационными методами образования, суть которых в умении использовать на практике полученные знания, интерпретировать знания из других смежных дисциплин, адекватно воспринимать новую информацию, творчески подходить к решению самой сложной задачи, постоянно самосовершенствоваться [15]. Преподаватели высшей медицинской школы – особая категория педагогов, имеющих специфические функции, условия и методы работы, квалификационные и личностные характеристики. Они должны обладать уровнем компетентности врачей-педагогов с точки зрения овладения инновационными методиками обучения и готовности их реализации в реальном педагогическом процессе [2]. Осознание важности социально-экономического потенциала образования привело к идеологии и практике непрерывного обучения “длиною в жизнь”. Цели и задачи такого обучения провозглашены в 1999 году в Кельнской хартии на саммите Большой восьмерки “Непрерывное образование должно стать главной политической программой гражданского общества”. Ход и перспективы реализации идеи непрерывного образования в государствах-членах ЕС отражены в проекте “Образование и обучение 2020”.

Обучение студентов в медицинском институте имеет ряд проблем. Одной из них является проблема, описанная в медицинской образовательной литературе как «скрытый учебный план» – “hidden curriculum” [12]. Студенты поступают в медицинский институт с мечтой стать хорошими врачами, быть профессионалами и заботиться о больных. Хотя, используя моральные основы как инструмент оценки студентов-медиков, исследователи показали, что у них, по окончании

медицинского института идеализм сменяется цинизмом. Этот переход исследователи связывают со «скрытым учебным планом». Как бы медицинский институт не определял свои ценности, в нем временами могут быть модели непрофессиональных характеристик, например, преподавателей-врачей, которые подрывают образовательные процессы. Другой пример «скрытого учебного плана» – эта тенденция студентов отдаляться от больных, механически запоминать действия врачей-специалистов-учителей, принимать установленную иерархию и шаблоны поведения врачей-специалистов [12]. Исходя из вышеизложенного, вытекает, что при подготовке будущих врачей важно не только обучать их медицине, но и прививать моральные принципы, без которых невозможно обучить врача-профессионала. Важным условием педагогической деятельности преподавателей высшей школы является формирование у студентов навыков и умений *учиться*, самостоятельно отбирать наиболее важную и нужную информацию. Достижение этой цели осуществляется с применением активных методов обучения, которые побуждают студентов к самостоятельному принятию решений в сложной врачебной деятельности.:

В 1998-2003 годах WFME (World Federation for Medical Education) для создания гарантий качества медицинской помощи и подготовки специалистов в здравоохранении были разработаны «Международные стандарты в медицинском образовании», которые приняты Всемирной организацией здравоохранения и Всемирной медицинской ассоциацией. Данные стандарты формулируют следующие требования, предъявляемые к современным программам обучения взрослой профессиональной медицинской аудитории

- обучение должно базироваться на принципах доказательной медицины;
- необходимо обучать пониманию формирования научного знания и критического мышления;
- должны методы обучения основываться на доказательных принципах эффективного усвоения знаний;
- активно использовать информационные и коммуникационные технологии;

■ интенсивно обучать практическим навыкам в реальных условиях.

Перед преподавателями медицинских вузов стоит непростая задача: не только дать знания, научить профессиональным навыкам обследования, но и навыкам анализа, сопоставления, интерпретации, обеспечить формирование и развитие познавательных интересов и способностей, творческого мышления. Смолкин А.М. делит активные методы на неимитационные и имитационные, а последние – игровые и неигровые [18]. Центральное место среди активных методов обучения занимают *неимитационные* методы обучения, основанные на решении студентами конкретной профессиональной проблемы в процессе активного взаимодействия с преподавателем. Недостаток активных проблемных (неимитационных) методов – в отсутствии имитации, приближенной к реальным ситуациям. С большим успехом в медицинском образовании используются активные имитационные методы обучения, суть которых в имитации профессиональной деятельности, моделировании жизненных ситуаций. Имитационные методы делятся на игровые и неигровые. Из игровых методов более подробно остановимся на методе «деловая игра». Цель деловой игры – приблизить студентов к будущей профессиональной деятельности, в том числе на амбулаторно-поликлиническом уровне, например, к роли врача общей практики, сельского врача, скорой помощи, к экстремальным ситуациям (катастрофы, наводнения и т.д.); научить будущих врачей общению с пациентами, его родственниками и своими коллегами. Во время проведения деловой игры студенты учатся ставить диагноз, составлять план обследования и лечения больного, уметь дифференцировать заболевания, находить решения в сложной ситуации [1].

С точки зрения психологии все методы обучения можно разделить на «три группы методов, наиболее интересных для использования в целях управления формированием мышления» [13]:

- программное обучение,
- проблемное обучение;
- интерактивное (коммуникативное) обучение.

В соответствии с современными требованиями к педагогической деятельности можно выделить наиболее перспективные пути подготовки студентов в медицинских вузах, сочетающие принципы проблемности и моделирования профессиональной деятельности, и, соответственно им, новые педагогические технологии:

- проблемно-ориентированное обучение (PBL),
- командно-ориентированное обучение (TBL),
- обучение на основе клинического случая (CBL),
- интегрированное обучение,
- информационно-коммуникационные и компьютерные технологии,
- обучение, основанное на симуляционных технологиях,

■ проектно-ориентированное обучение – исследовательские технологии.

Подробнее остановимся на *информационно-коммуникационных и компьютерных технологиях и обучении, основанном на симуляционных технологиях.*

К информационно-коммуникационным и компьютерным технологиям относятся интернет-конференция, лекция-презентация, компьютерное моделирование, видеолекции, видеофильмы, мультимедиа лекции и др., позволяющие реализовать принцип наглядности, облегчающие и положительно влияющие на эффективность усвоения учебного материала. Компьютерные технологии повышают доступность научных материалов, которые могут быть размещены на сайте вуза, на личной страничке преподавателя. Информационно-коммуникационные и компьютерные технологии, значительно облегчая процесс обучения в смысле повышения оперативности передачи учебной информации, контроля ее усвоения, вместе с тем, значительно опережают возможности вузов по их эффективному использованию и, главное, по рациональному наполнению содержательной информацией [17]. Преимущества таких информационно-коммуникационных и компьютерных технологий – наглядность, возможность повторного прослушивания и просмотра наиболее интересных или трудных мест, возможность самостоятельной работы.

Информационно-коммуникационные и компьютерные технологии удобны при дистанционной форме образования, при проведении бинарных лекций, при этом один из лекторов может находиться в аудитории и иметь непосредственный контакт со студентами, а второй – дистанционно. Информационная ёмкость всемирной сети Интернет просто огромна! Каждая сфера деятельности, любые вопросы, волнующие человека, находят своё отражение на множестве сайтов. Студенты-медики находят в интернете информацию по любому интересующему их вопросу. Кроме того, существуют специальные обучающие сайты, которые максимально упрощенно, с применением видеороликов и анимации, объясняют этиологию и патогенез различных заболеваний и патологических состояний. Из обучающих сайтов можно выделить «Osmosis», «MED-EDU.ru», «Medinfo» и другие. «MED-EDU.ru» и «Medinfo» предлагают обширную коллекцию рефератов, тестов, учебных историй болезни, а также являются путеводителем по обучающим ресурсам интернета. «Osmosis» – это эффективный, приятный и социальный сайт для обучения. По мнению создателей сайта, «Osmosis» – это искусство бессознательного обучения. Здесь студенты перестают изучать материалы и начинают их поглощать. Учеба по «Osmosis»-у – это нарисованные карандашом анимационные материалы с соответствующими объяснениями. Согласно отзывам студентов, «Osmosis» очень помогает им в запоминании и понимании развития заболеваний и патологических состояний. В

современном мире интернет имеется почти у каждого студента в телефоне или планшете. Это позволяет им за несколько минут получить доступ к интересующей их информации.

Обучение, основанное на симуляционных технологиях

Их применение в мировой медицине началось с середины 60-х годов XX столетия. Сегодня подготовка грамотного специалиста для работы в практическом здравоохранении и, особенно, в скорой и неотложной медицине, медицине катастроф и чрезвычайных ситуаций не представляется возможной без использования симуляционных технологий. Симуляционные технологии позволяют моделировать любые urgentные состояния. Обучение проводится с использованием новейших высокотехнологичных манекенов типа имитаторов пациента и специализированных тренажеров, компьютерных программ, а также симуляционных сценариев. Преимущество применения симуляционных технологий при подготовке будущих врачей для работы с пациентами, оказания им помощи любой сложности без причинения вреда здоровью – использование манекенов в роли пациента. Работа с симуляторами позволяет отработать лечебные и диагностические методы любой сложности. Преимущества обучения на симуляционных роботах: отсутствие риска для здоровья пациента, объективность при оценке знаний и навыков, возможность контроля выполнения медицинских манипуляций.

Студентоцентрированное обучение

Изменения в системе медицинского образования, интенсивно происходящие в последние годы, основой учебного процесса предполагают приобретение компетенций (умений и опыта деятельности), а не время, затраченное на их получение. Специфика компетентностного обучения состоит в том, что усваивается не готовое знание, кем-то предложенное к усвоению, а обучаемый сам формирует знания, формулирует понятия, необходимые для решения задачи. Для организации такого обучения в европейском высшем образовании закрепился термин «студентоцентрированное обучение» (СЦО). По определению международной организации «Education International», СЦО представляет собой тип мышления и культуру высшего учебного заведения, а также метод обучения, овладеть студентоцентрированным обучением. Студентоцентрированное обучение требует постоянного рефлексивного процесса.

постоянного рефлексивного процесса. Студенты придерживаются различных стилей который во многом связан с конструктивистскими теориями обучения и подкрепляется ими. Для СЦО характерны инновационные методы преподавания, которые стимулируют обучение на основе взаимодействия с обучающимися и ориентированы на студентов как активных участников собственного образования, формирующего универсальные, ключевые компетенции. Чтобы выстроить процесс освоения учебной дисциплины на основе компетентностного подхода, преподаватель должен принять и овладеть студентоцентрированным обучением. Студентоцентрированное обучение требует постоянного рефлексивного процесса. Студенты придерживаются различных стилей обучения. СЦО признает, что студенты имеют различные педагогические потребности. Одни учатся лучше путем проб и ошибок, другие – на практическом опыте. Одни обучающиеся получают много из чтения литературы, другие должны анализировать и обсуждать теорию, для того чтобы понять ее. Поэтому преподаватель должен быть ориентирован на помощь студентам в выборе соответствующих индивидуальному стилю способов обучения, осуществление регулярной обратной связи относительно учебных достижений. Студенты призваны контролировать свое обучение. Они должны иметь возможность участвовать в проектировании курсов, учебных программ и их оценке. Необходимо рассматривать студентов в качестве активных партнеров, которым безразлично, как функционирует высшее образование. Лучший способ добиться большей сфокусированности обучения на студентах – это привлекать самих студентов к определению того, как должно строиться их обучение [11]. Важное место в обучении студентов-медиков занимают *симуляционные технологии*. Для выработки практических навыков и умений у будущих врачей, создаются симуляционные центры. Симуляционные центры оснащены соответствующим оборудованием, в зависимости от уровня. Различают 4 уровня оборудования: визуальный (наглядная демонстрация техники выполнения манипуляций), тактильный (отрабатываются различные отдельно взятые манипуляции – интубация, наложение швов и т.д.), реактивный (присутствует обратная связь, за счет чего возможна самостоятельная работа), автоматизированный (сложные автоматические реакции на различные внешние раздражители, более достоверный контроль за проводимыми манипуляциями) [9].

Методы обучения в Ереванском государственном медицинском университете

Методы обучения и образовательные программы постоянно меняются и обновляются как во всем мире, так и в ЕГМУ. Традиционные методы постепенно дополняются современными методами обучения.

Так на кафедре «Дерматологии и СПИ» в процессе обучения и опроса, широко используются фотоматериалы заболеваний и симптомов [3]. На кафедре «Педиатрии N 1» в основе преподавания

заложен интегративно-модульный подход с формированием компетентности [4]. Там же были разработаны и применяются клинические учебные курсы на следующих уровнях: 1. Превью и демонстрация: лекционные презентации (мультимедиа, видео и т.д.); клинические разборы, виртуальные пациенты и клинические ситуации, ролевые игры); участие в больничных обходах и клинических исследованиях; 2. Практическое применение знаний; 3. Трансформация знаний – научная деятельность, новые рабочие идеи, клинические рассуждения. Также были разработаны конкретные типы медицинской истории, которые позволяют не только описать и смоделировать пациентов, но и развивать структурированное клиническое мышление и познавательный процесс. По мнению авторов, все это позволяет клиницистам быстро определить заболевания, облегчить дифференциальную диагностику, оценить фактические и потенциальные проблемы пациента и осуществлять обоснованные вмешательства. Действующие стандарты и руководящие принципы медицинских учебников и протоколов ограничены, но реальные клинические ситуации бесконечны. Таким образом, врач должен иметь гибкий подход для лечения пациента, а не "протокольную" болезнь [6]. На кафедре «Управления фармации» с 2010 года, по предложению доцента К.М.Саакян, во время практических занятий после обсуждения темы применяется унифицированный метод оценки знания студентов. Унифицированный метод оценки требует на каждый из предложенных вопросов дать короткий и ясный ответ. По мнению авторов, проверка знаний и коррекция ошибок сразу после обсуждения темы, способствует более эффективному усвоению материала. На кафедре успешно применяются также методы ролевых и деловых игр [5]. На кафедре патофизиологии для повышения эффективности образовательного процесса, уже 6 лет введен электронный ресурс обучения в виде блога (pathphys.livejournal.com). Он используется как средство передачи материалов лекций, доски объявлений, площадки для консультаций и дискуссий, средство для проведения социологических опросов, обсуждения анализа типичных ошибок (после экзаменационного тестирования), а также для видеолекций [6].

Одним из важных вопросов в медицинском образовании является владение практическими навыками будущей профессии. Для обучения практическим навыкам и умениям без нанесения ущерба больному, в ЕГМУ (2013-2014 гг.) был создан симуляционный образовательный центр для студентов факультета «лечебное дело», в рамках грантовой программы Конкурсного фонда инноваций высшего образования Армении. В центре внедрены новейшие технологические методы обучения, преподавания и оценки. Необходимость обучения на тренажерах, фантомах, симуляторах, в условиях имитации профессиональной деятельности показана

не только для студентов – будущих врачей, но и для молодых специалистов (интернов, ординаторов), а также и для специалистов, повышающих свою квалификацию. В процессе создания находится симуляционный центр для студентов стоматологического факультета.

Для выяснения отношения студентов к методам преподавания в медицинском университете нами была разработана анкета со следующими вопросами, включающая как традиционные, так и некоторые современные методы обучения.

1 Какие методы преподавания, по вашему мнению, наиболее продуктивны?

А. Лекция - классическая

Б. Лекция – презентация с графиками и

В. Лекция – проблема, которую решают вместе с преподавателем

Г. Лекция с ошибками, которые надо найти по окончании лекции

Д. Интерактивное обсуждение

Е. Беседа

2. Повысят ли эти методы обучения ваш интерес к предмету?

3. Будут ли эти методы способствовать приобретению знаний?

4. Будут ли эти методы способствовать приобретению навыков работы в команде?

В анкетированном опросе принимали участие 100 студентов 4-ого, 6-ого и 7-ого курсов медицинского университета. Опрос проводился анонимно. При обработке данных лекции – 40% респондентов дали положительный ответ, 60% – отрицательный,

лекция – презентация (содержащая графики, рисунки, фотографии) – 82% респондентов дали положительный ответ, 18% – отрицательный,

лекция – проблема, которую решают вместе с преподавателем – 79% респондентов дали положительный ответ, 21% – отрицательный,

Лекция с ошибками, которые надо найти по окончании лекции – 37% респондентов дали положительный ответ, 63% – отрицательный

Интерактивное обсуждение – 91% респондентов дали положительный ответ, 9% – отрицательный,

Беседа – 79% респондентов дали положительный ответ, 21% – отрицательный,

На вопрос «Повысят ли эти методы обучения ваш интерес к предмету» – 94% респондентов дали положительный ответ, 6% – отрицательный,

На вопрос «Будут ли эти методы способствовать приобретению знаний» – 94% респондентов дали положительный ответ, 6% – отрицательный.

На вопрос «Будут ли эти методы способствовать приобретению навыков работы в команде» – 88% респондентов дали положительный ответ, 12% – отрицательный.

Из данных видно, что большинству студентов (60%) лекция-презентация как метод подачи материала нравится больше классической лекции. Бурное развитие телевидения и интернета изменило восприятие людей в 21-ом веке. Наглядное

воспринимается гораздо лучше. Лекция-презентация позволяет акцентировать внимание студентов на значимых моментах излагаемой информации, используя наглядные эффектные образы в виде таблиц, схем, графиков, рисунков и видео-слайдов. Лекция-презентация обеспечивает ускорение усвоения знаний путем визуализации преподаваемого материала. 79% студентов выбрали лекцию - проблему или проблемную лекцию, которую они должны решить вместе с преподавателем. Одним из видов такой лекции в медицине может быть обсуждение клинического случая (case report). Преподаватель, по уже прошедшему материалу, представляет больного с историей развития заболевания, клинической картиной, фотографиями определенных симптомов, таких как сыпь, увеличение лимфатических узлов, изменение ногтей и т.д., результатами анализов больного. После этого студенты вместе с преподавателем на основе дифференциальной диагностики, ставят правильный диагноз. По нашему мнению, такой метод преподавания материала является наиболее эффективным. Заболевания, их симптомы, клинические проявления запоминаются гораздо лучше на примере конкретного больного.

Только 37% студентов дали положительный ответ на использование лекции с ошибками как метода обучения. Из этих 37% большинство студентов были студентами 7-ого курса. Как известно, эта форма проведения лекции была разработана для развития у слушателей умений оперативно анализировать профессиональные ситуации, выступать в роли экспертов, оппонентов, рецензентов, выявить неверную или неточную информацию. Исходя из данных опроса, можно предположить, что студенты младших курсов не уверены в полноте своих знаний, в способности найти, спрятанные преподавателем ошибки, проанализировать ситуацию. На наш взгляд, такая форма обучения наиболее подходит в постдипломном образовании, т.е. в клинической ординатуре.

Самое большое количество студентов (91%) высказалось в пользу интерактивного обсуждения. Из этого можно сделать вывод, что студенты хотят из пассивных участников образовательного процесса стать активными, принимать равнозначное участие и создавать урок вместе с преподавателем. Учиться по модели «преподаватель=студент», «студент=студент».

То же можно сказать и о беседе. 79% студентов отметили этот метод обучения как положительный. Сущность беседы состоит в том, чтобы с помощью целенаправленных и умело поставленных вопросов побудить учащихся к актуализации (припоминанию) уже известных им знаний и достичь усвоения новых знаний путем самостоятельных размышлений, выводов и обобщений. Беседа заставляет мысль студента, следовать за мыслью учителя, в результате чего учащиеся шаг за шагом продвигаются в освоении новых знаний. Беседа с

преподавателем, который, как правило, имеет опыт многолетней работы, позволяет студентам не только получить практические знания по предмету, но и знания по врачебной деонтологии. Опытные врачи-преподаватели рассказывают студентам интересные случаи из практики, как врач должен вести себя с больными, с родственниками больных. Это особенно актуально в Армении, где родственным отношениям придают большое значение. Врач должен помнить, что больной, как и его родственники, психологически травмированы и в сложных, не простых ситуациях находить правильные решения.

94% студентов считают, что внедрение вышеуказанных методов обучения повысят их интерес к преподаваемому предмету и будут способствовать приобретению ими новых знаний. Студенты хотят, чтобы каждое занятие было ярким, не скучным, а значит запоминающимся. Интерактивное обсуждение, дискуссии, позволяют студентам высказывать собственное мнение, свои подходы к обсуждаемому вопросу, проявлять инициативу. Дополнение интерактивного обсуждения элементами деловых игр, позволяют резко повысить процент запоминаемости материала.

На последний вопрос о приобретении навыков работы в команде 88% студентов дали положительный ответ. Что же такое команда? По определению Малышевой А.Д. «команда - это группа людей, работающих на достижение одной общей цели, где у каждого участника своя определенная роль и функция, и от качества работы каждого зависит конечный результат». В отличии от коллектива, команда — это более сложная форма коллектива, созданная с определенной целью и функциями каждого члена команды, определенная группа людей, работающих над одним проектом, задачей [14]. В условиях традиционной структуры задача и относящиеся к ней полномочия возлагаются на обладателя рабочего места. Объединенная компетенция членов группы должна обеспечивать решение задач и достижение целей, которые определены диапазоном полномочий, возложенных на команду. Команда может состоять из сотрудников одного либо разных уровней и подразделений компании. В период работы в составе команды все ее члены имеют равные права и выполняют вытекающие из целей и задач команды обязанности. Для работы в команде не имеет значения, какую должность занимает сотрудник на предприятии. В рамках команды все сотрудники имеют равные позиции. Права и обязанности членов команды служат, с одной стороны, основой организации работы в рамках команды, а с другой - базисом для оценки способностей участников к такой форме работы.

В западной медицине больше двух десятилетий лечение больных осуществляется группой врачей и специалистов, то есть ответственность за правильную диагностику и введение больного - групповая. Обычно в эту группы включены: лечащий врач, зав.

отделением, ведущий специалист в данной области, фармаколог, генетик, иммунолог и т.д. Способность работать в команде очень важна для будущих врачей. Это еще раз подтверждает, что применение интерактивных методов обучения позволяет научить студентов самостоятельному поиску, анализу информации и выработке правильного решения в определенных ситуациях, работе в команде (уважать чужое мнение, проявлять толерантность к другой точке зрения), формированию собственного мнения, опирающегося на определенные факты. В целях повышения эффективности сотрудничества каждый член команды должен стараться установить хорошие деловые отношения с остальными участниками команды.

Заключение

В современном мире идет бурное развитие всех отраслей науки, включая медицину. С каждым годом углубляется понимание физиологических и патологических процессов, протекающих в организме человека на биохимическом уровне. При различных заболеваниях обнаруживаются все большие количества генетических мутаций и хромосомных поломок, играющих важную роль при выборе тактики лечения и прогноза заболевания. Сегодня происходит интеграция клинической медицины и фундаментальных наук и большинство врачей готовы признать, что один человек уже не способен выучить и запомнить чрезмерное количество биохимической и генетической информации. Все происходящие в медицине процессы должны отражаться на

Методы обучения являются одним из важнейших компонентов учебного процесса. От применяемых методов обучения зависит успех всего образовательного процесса. В медицинских школах США, несмотря на медленно изменяющийся курикулум, уже более 30 лет идет постепенный отказ от традиционно-лекционных методов обучения. Для выбора эффективных методов обучения важно - какое количество информации студент может выучить,

- что требуется для того, чтобы студент-медик, на протяжении своей практической деятельности, постоянно совершенствовал знания и стал успешным врачом [19].

Психологи доказали, что при прослушивании традиционной лекции воспринимается только 10% информации. При подаче информации виде графиков, схем, рисунков восприятие увеличивается до 80-90%, но запоминается только 40%. Усваивается и запоминается лучше информация, которая была получена при непосредственном участии человека в процессе (опыт, эксперимент, практика, самостоятельная работа). Чем больше человек взаимодействует с информацией, тем выше шансы, что он сможет все запомнить. Запоминается легче, когда интересно, запоминается легче в процессе мышления, умозаключения, когда один вывод вытекает из другого (силлогизм). При этом активизируется словесно-логическая память, а также

запоминается лучше информация, которая является объектом активной деятельности. Все вышеуказанное свидетельствует, что студенты из пассивных слушателей должны стать активными участниками образовательного процесса. Должны быть изменены отношения преподавателя и студентов. Взаимодействия преподавателя и студентов из пассивных должны становиться активными и интерактивными. При изменении взаимодействия преподавателя и студентов меняется также его роль в образовательном процессе. Из человека пассивно передающего знания он становится лидером группы, который умело, направляет и создает условия для инициативы студентов.

Методов интерактивного обучения много. В зависимости от года обучения и от предмета выбираются наиболее соответствующие данному предмету методы. На старших курсах, при прохождении клинических дисциплин должны применяться развивающие клиническое мышление методы обучения. К таким методам, по нашему мнению, относятся проблемная лекция, диаграмма Венна, неимитационные методы (в процессе активного взаимодействия с преподавателями студенты решают конкретную профессиональную проблему), имитационные методы - неигровые (решения проблемы, основанной на моделировании реальных ситуаций) и игровые. Из игровых методов наиболее интересна деловая игра, т.е. обучения профессиональной деятельности посредством моделирования ситуации, близкой к реальным условиям; обучение умениям и навыкам профессиональной деятельности [8].

В клинической ординатуре будет полезен метод *Портфолио*, введенный на каждый учебный год или на весь период ординатуры, а также метод синдромно-аналитического разбора. Этот метод формирует навыки самостоятельной работы, творческого поиска, анализа, мышления, умения сопоставлять, интерпретировать [1]. Синдромальный аналитический разбор может быть усложнен включением вопросов смежных специальностей и базисных дисциплин, что будет способствовать дальнейшему стимулированию клинического мышления, творческого воображения, умению интерпретировать свои действия и давать патофизиологическое и патогистологическое объяснение симптомам и синдромам, а также тем изменениям, которые происходят в результате тех или иных лечебно-диагностических действий.

Внедрение в образовательный процесс синдромно-аналитического разбора обеспечивает достижение главной цели медицинского образования: повышение качества подготовки студентов с новым типом мышления, соответствующим современным требованиям.

Все эти знания необходимы для успешного развития клинического мышления, которое предполагает умение находить связь между различными симптомами и синдромами, интерпретировать

данные дополнительных исследований, давать патофизиологическое и патогистологическое объяснение этим явлениям, уточнять этиологический фактор болезни, механизм развития заболевания, определять тактику ведения пациента и т.д. Метод может также использоваться в качестве контроля полученных знаний.

На младших курсах, где студенты приобретают фундаментальные знания, можно использовать прием «Да-Нет», разработанный основе ТРИЗ-технологий Г.С.Альтшуллера. Прием «Да-Нет» достаточно прост, его можно использовать в начале занятия в течение 10-15 минут для контроля знаний, которые студенты получили на лекции и подготовили самостоятельно. Студентам раздают предварительно подготовленные преподавателем вопросы, ответ на которые должен быть однозначным: «да» или «нет», иногда «и да, и нет». Количество вопросов составляется с учетом времени прочтения вопроса – в среднем 30 секунд, значит за 10 минут при хорошей подготовке студент должен ответить примерно на 20 вопросов.

В клинической ординатуре будет полезен метод анализа кейсов – технология, направленная на формирование новых психологических качеств и умений, а также метод анализа конкретных ситуаций, с использованием упражнения ситуация-проблема (описание реальной проблемной ситуации, решение которой необходимо найти, или сделать вывод о его отсутствии). Анализ конкретных ситуаций связан с творческим подходом к разрешению проблемной ситуации.

Любой метод обучения должен способствовать расширению объема знаний студентов, активизировать их познавательную деятельность, побуждать интерес к предмету, будущей профессии.

Перечисленные выше методы обучения являются наиболее распространенными и приемлемыми в медицинском образовании. Самым эффективным считается тот метод, при котором студенты быстро осваивают новые знания, проявляют наибольшую активность, самостоятельность, проявляют интерес к предмету, специальности и будущей профессии. Использование различных методов обучения не дает студентам возможности скучать, а, наоборот, помогает им воспринять информацию в новой, более интересной форме. В 21-ом веке обучение переходит на личностно-ориентированное, студентоцентрированное обучение на основании компетентного подхода, когда обучаемый сам формирует знания, формулирует понятия, необходимые для решения задачи. Обучение, ориентированное на студента, тем более медицинского вуза, к выпускнику которого предъявляются требования готовности осознанных решительных действий в сложных жизненных ситуациях, заключается в способности соединить личность обучающегося со средствами и методами обучения, а значит, в способности превращать его в самостоятельного, инициативного и ответственного субъекта, воспроизводящего себя как реальную производительную и социальную силу общества [10]. Личностно-ориентированное и студентоцентрированное образование дает каждому студенту возможность учиться по индивидуальной программе, с учетом его познавательных способностей, склонностей, мотивов и целей. Процесс обучения должен предоставлять каждому студенту возможность реализовать себя в познании, учебной деятельности.

ԲԺՇԿԱԿԱՆ ԲՈՒՀՈՒՄ ՈՒՍՈՒՑՄԱՆ ԱՌԱՆՁԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

^{1,2}Դաղբաշյան Ս.Ս., ³Լ.Խ.Միլիտոսյան, ^{1,2}Մ.Հ.Քամալյան

¹ՀՀ ԱԼ Պրոֆ. Ռ.Յոյանի անվան Արյունաբանական կենտրոն,

²Մ.Հերացու անվան ԵՊԲՀ արյունաբանության ամբիոն,

³Վ.Բրյուսովի անվան Երևանի պետական լեզվաբանական համալսարան

Հոդվածում նկարագրված են բժշկական համալսարաններում դասավանդման ժամանակակից մեթոդների առանձնահատկությունները, ինչպես նաև ուսանողների կարծիքները դրանց մասին:

Բանալի բառեր` ժամանակակից մեթոդներ, բժշկական համալսարան, դասավանդման առանձնահատկություններ, ուսանողների կարծիքներ

FEATURES OF TEACHING IN MEDICAL SCHOOLS

^{1,2}Daghbashyan S.S., ³L.Kh.Militosyan, ^{1,2}M.G.Qamalyan

¹Hematology Center after Prof. Yeolyan, MH RA

²Department of Hematology, YSMU after M.Heratsi,

³Yerevan State Linguistic University after V.Bryusov

The features of modern teaching methods used in medical schools are described in the article as well as students' opinions about them.

Key words: modern methods, features of teaching, medical schools, students' opinions

Литература

1. Абдрахманова А.О., Калиева М.А. Эффективные методы преподавания в медицинском вузе. Методические рекомендации. Астана, 2015, с. 9-32.
2. Артюхина А.И., Чумаков В.И. Интерактивные методы обучения в медицинском вузе. Учебное пособие. Волгоград, 2012, 102 с.
3. Бабаян К.Р., Арутюнян Г.А. Опыт применения дидактических материалов в процессе обучения на кафедре дерматологии и СПИ. Сб. научных статей ЕГМУ, 2014, 25 с.
4. Багдасарян Н.Г., Айвазян Г.С. Современные требования к преподаванию педиатрии. Сб. научных статей ЕГМУ, 2014, 30 с.
5. Бегларян М.Г., Саакян К.М. Некоторые методологические особенности преподавания на кафедре управления фармации. Сб. научных статей ЕГМУ, 2014, 36 с.
6. Григорян М.Е., Багдасарян Н.Г. Клинический учитель в педиатрии. Сб. научных статей ЕГМУ, 2014, 46 с.
7. Григорян А.С., Казарян Д.М. Ведение блога как инструмент поддержки образовательного процесса. Сб. научных статей ЕГМУ, 2014, 51 с.
8. Гроголь Н.В. Игровая педагогика как средство воспитания в урочное и неурочное время. Менеджмент в образовании, 2005, 2, с. 170-177.
9. Ильин П.О. Стимуляционные технологии в медицинском образовании и клинической практики. Вестник современной медицины, 2014, 151 с.
10. Косарев В.Н. Рыков М.Ю. К вопросу о лично-ориентированном подходе в обучении и образовании. Вестник ВолГУ, 2007, серия 6, вып. 10, 89 с.
11. Лопанова Е.В., Галянская Е.Г. Организация студентоцентрированного обучения в медицинском вузе. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2015, 8 (часть 4), с. 751-754.
12. Lynne M. Kirk. Professionalism in medicine: definitions and considerations for teaching. Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.), 2007, Jan. 20(1):13-16.
13. Ляудис В.Я. Память в процессе развития. Москва, Изд. МПСИ, 2011, 288 с.
14. Малышева М.А. Современные технологии обучения в вузе. Национальный исследовательский университет «высшая школа экономики» в Санкт-Петербурге. Учебно-методическое пособие, 2011, с. 25-33.
15. Мандриков В.Б., Краюшкин А.И., Ефимова Е.Ю. и др. Использование инновационных технологий преподавания в медицинском вузе: Материалы региональной межвузовской учебно-метод. конф. с междунар. участием. Международный журнал экспериментального образования. 2010, № 4 (Приложение № 1), с. 140-142.
16. Перевощикова М.А. Подготовка сотрудников кафедр медицинских вузов по педагогике. Медицинское образование, сб. тезисов, М., 2013, с. 391-393.
17. Полат Е.С., Бухаркина М.Ю., Моисеева М.В., Петров А.Е. Новые педагогические и информационные технологии в системе образования. Издательский центр "Академия", 2010, с. 10-15.
18. Смолкин А.М. Менеджмент. Основы организации. М., изд-во "Инфра-М", 2000, 248 с.
19. Schwartzstein R., Roberts D. Saying goodbye to lectures in medical school». N. Engl. J. Med., 2017, August, 17, 377:605-607.

Поступила 14.11.2017

Принята к печати 20.12.2017

УДК 616.155.294

ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИЕЙ В АРМЕНИИ**^{1,2}С.С. Дагбашян, ¹Л.С. Саакян, ¹А.В. Товмасян**¹Гематологический центр им. проф. Р.Еоляна МЗ РА,²Кафедра гематологии ЕрГМУ им. М.Гераци

В работе представлены показатели заболеваемости эссенциальной тромбоцитемией в Армении и разных странах. Анализ результатов данных показателей выявил определенную связь между ростом показателей и развитием деятельности лабораторной службы.

Ключевые слова: эссенциальная тромбоцитемия, показатели заболеваемости

Улучшение лабораторной диагностики и выявление новых специфических молекулярных аномалий, таких как Янус-киназа 2 (Jak2 V617F) создало предпосылки для пересмотра диагностических критериев ВОЗ 2008 года, согласно которым несколько клональных Ph-негативных неоплазий были объединены в группу хронических миелопролиферативных заболеваний или неоплазий (ХМПЗ или МПН) [3, 20, 26, 29].

К наиболее частым ХМПЗ или МПН относятся истинная полицитемия (ИП, эритремия), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ, хронический мегакариоцитарный лейкоз) и первичный миелофиброз (МФБ, сублейкемический миелоз). Их происхождение связано с трансформацией гемопоэтической стволовой клетки, результатом чего служит чрезмерная продукция зрелых клеток эритроидного, мегакариоцитарного и гранулоцитарного ростков с относительно продолжительным течением заболевания [19, 22, 23]. В отличие от хронического миелолейкоза для этих заболеваний характерно отсутствие специфического генетического маркера – филадельфийской хромосомы (Ph) – t(9;22)(q34;q11) и химерного гена BCR-ABL [3, 26]. Согласно литературным данным, существует определенный риск семейной кластеризации МПН [15]. Кроме того, выявлена повышенная частота заболеваемости МПН у евреев ашкенази, по сравнению с арабским населением, проживающим на территории Израиля [7].

В настоящее время, наименее изучены показатели заболеваемости пациентов с ЭТ, в некоторых из них четко прослеживается взаимосвязь указанных показателей с улучшением лабораторной диагностики и появлением новых методов терапии. Эссенциальная тромбоцитемия /ЭТ/ (синонимы: эссенциальный тромбоцитоз, первичная тромбоцитемия, геморрагическая тромбоцитемия, хронический мегакариоцитарный лейкоз) – является редким приобретенным аутоиммунным заболеванием, характеризующимся изолированной тромбоцитопенией в периферической крови $<100 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии признаков других заболеваний или состояний, сопровождающихся снижением количества тромбоцитов (вторичные

тромбоцитопении). По длительности течения ЭТ классифицируется на впервые диагностированную (продолжительность заболевания <3 мес.), персистирующую (3–12 мес.) и хроническую форму (>12 мес.). По степени тяжести выделяют тяжелое течение ИТП, к которому относятся формы, проявляющиеся геморрагическим синдромом III–IV степени тяжести по классификации ВОЗ, кровоточивостью в дебюте ЭТ, потребовавшей назначения терапии, и кровоточивостью, возникшей на фоне проводимого лечения, требующей изменения дозирования или применения альтернативных терапевтических подходов.

Литературные данные о заболеваемости и распространенности первичной ЭТ достаточно ограничены и основаны на популяционном анализе пациентов в Западной Европе и США. Согласно литературным данным, показатели заболеваемости ЭТ в европейских странах варьируют от 0.38 до 1.7, в то время как показатели распространенности в среднем составляют 30 на 100 тыс. населения [11]. Заболеваемость ЭТ колеблется от 1.6 до 3.9 на 100 000 населения в год, в то время как показатели распространенности значительно варьируют в различных публикациях (от 4.5 до 20 на 100 000 населения), что связано с аккумуляцией пациентов с персистирующей и хронической формами заболевания. В группу риска по данному заболеванию попадают женщины и мужчины, достигшие 50-летнего возраста. У мужчин тромбоцитемия регистрируется несколько реже, чем у женщин [4, 5, 6, 12].

Целью нашего исследования служило выявление закономерностей и тенденций заболеваемости и распространенности пациентов с ЭТ в Республике Армения за период 2005–2016 гг.

Материал и методы

Материалом исследований служили амбулаторно-диспансерные карты, журналы госпитализации, а также данные регистра заболеваний крови Гематологического центра им.Р.Еоляна МЗ РА. Сведения были дополнены материалами, онко-регистра НЦО им. В.Фанарджяна МЗ РА, а также

материалами регистрации причин смерти. Анализ статистических данных заболеваемости ЭТ на территории Армении проводили с 2005 по 2016 годы. Демографические данные были получены в Национальном статистическом управлении РА (<http://www.armstat.am>). При вычислении стандартизированных показателей за основу брались данные из Демографического сборника Армении (2005-2016гг.).

Результаты

За исследуемый период (2005-2016 гг.) в Гематологическом центре Армении зарегистрировано и/или получало лечение 61 человек с ЭТ, из них 21 (34.4%) мужчин и 40 (65.6%) женщин. Анализ доступной нам литературы [8, 14, 16, 17, 24, 28] выявил повышение показателей заболеваемости ЭТ после 2008 года в разных странах. Так, в европейских странах [18] по данным EMBASE (биомедицинской базы данных) анализ трех европейских регистров выявил варьирование показателей заболеваемости

ЭТ 0.38-1.7 на 100 тыс. населения соответственно. В России описана частота встречаемости ЭТ 0.6-2.1 случаев на 100 000 населения [1].

Принимая во внимание клональные маркеры, в основном мутации JAK2-V617F, а также более низкий порог количества тромбоцитов ($450 \times 10^9/\text{л}$) при диагностике, частота ЭТ после 2008 года в разных странах увеличилась более чем в 2 раза как у мужчин, так и у женщин [2, 8, 10, 14]. Мутация JAK2 V617F обнаруживается в 50-70% случаев ЭТ [2]. Ряд авторов придают важное значение скринингу на мутацию JAK2 при МПД, который полностью преобразовал диагностический подход к этим заболеваниям: в текущих рекомендациях при подозрении на МПД рекомендуют проведение скрининга данной мутации в периферической крови в комплексе диагностических процедур [3, 27].

Анализ показателей заболеваемости ЭТ в Армении за период 2005-2016 гг. выявил их значительный рост после 2011 года (рис.1, табл. 1).

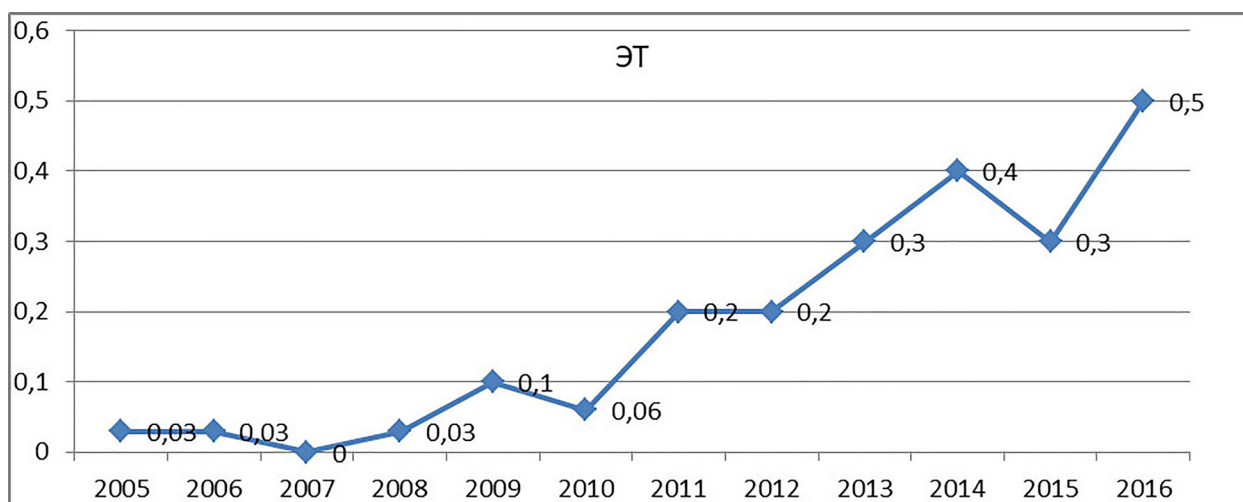


Рис. 1. Показатели заболеваемости пациентов с ЭТ в Армении за период 2005-2016 гг. в зависимости от нозологии

Заболеваемость ЭТ в период 2014-2016 гг. превалирует в основном у женщин (0.22 у мужчин к 0.55 у женщин соответственно), тогда как при других

нозологиях МПН заметно превалирование показателей у мужчин. Указанное обстоятельство подтверждается и данными других авторов [13, 16, 21, 25].

Таблица 1
Показатели заболеваемости ЭТ в Армении в зависимости от пола и возраста за 2005-2016 гг. (на 100 тыс. населения)

Нозология		2005-2007	2008-2010	2011-2013	2014-2016
ЭТ	Оба пола	0.02 (0-0.03)	0.06 (0.03-0.10)	0.23 (0.20-0.30)	0.40 (0.30-0.50)
	мужчины	0.02 (0-0.06)	0.06 (0.06-0.06)	0.17 (0.01-0.02)	0.22 (0.07-0.30)
	женщины	0.02 (0-0.06)	0.05 (0-0.10)	0.20 (0.10-0.30)	0.57 (0.30-0.80)

Анализ показателей заболеваемости ЭТ в зависимости от пола и возраста в исследуемый период выявил высокие показатели у пациентов 55-64-летнего возраста (0.58 на 100 тыс. соответственно) (рис. 2). Фактором риска является принадлежность к

женскому полу. Как у женщин, так и у мужчин с ЭТ пик заболеваемости приходится на возраст 55-64 лет, соотношение заболеваемости мужчин и женщин в этой возрастной группе 0.34:0.40 соответственно (рис. 2).

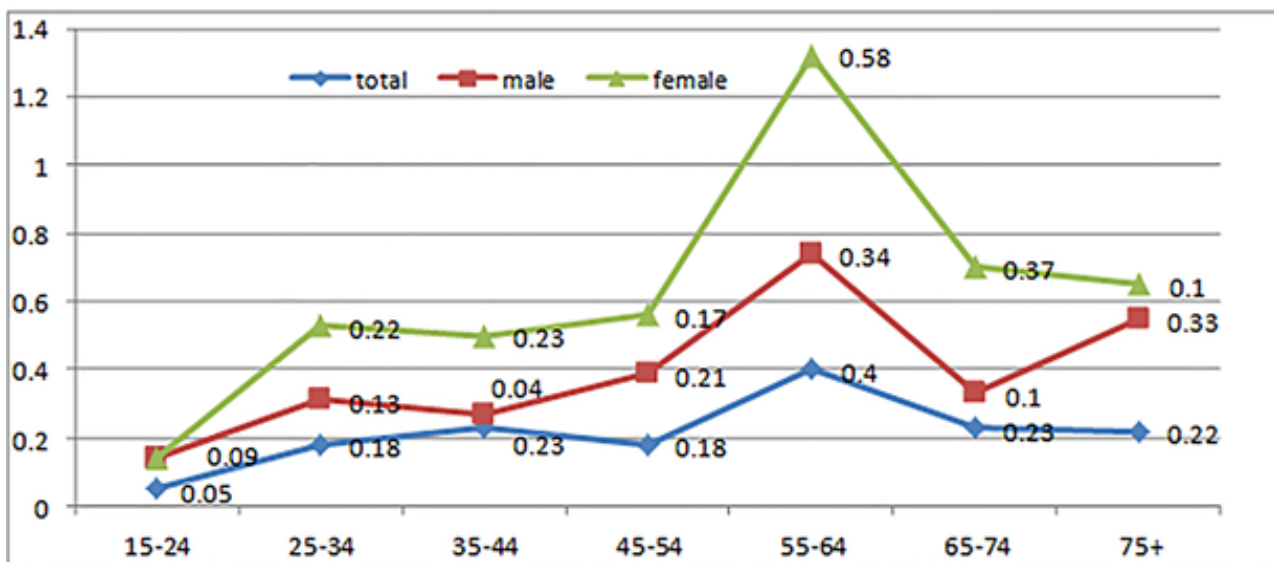


Рис. 2. Показатели заболеваемости ЭТ в Армении в зависимости от пола и возраста за период 2005-2016 гг.

Таким образом, за исследуемый период среднегодовая заболеваемость ЭТ составила 0.15 на 100 тыс. населения, в том числе 0.28 у мужчин и 0.19 у женщин. Показатели заболеваемости ЭТ заметно повысились в 2014-2016 годах. Заболеваемость ЭТ в период 2014-2016 гг. превалировала у женщин.

Мы склонны предполагать, что в Армении, как и

во всем мире, с улучшением приборного оснащения диагностической службы, в частности, с широким использованием автоматизированного подсчета количества тромбоцитов, особое внимание врачей было обращено на пациентов с их повышенными показателями, с чем и связано столь резкое повышение заболеваемости ЭТ в последние годы.

ԷՍԵՆՑԻԱԼ ԹՐՈՄԲՈՑԻՏԵՄԻԱՅՈՎ ՀԻՎԱՆԴԱՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀԱՅԱՍՏԱՆՈՒՄ

^{1,2}Ս.Ս.Դաղբաշյան, ¹Լ.Ս.Սահակյան, ¹Ա.Վ.Թովմասյան

¹ՀՀ ԱՆ Պրոֆ. Ռ.Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոն,

²Մ.Հերացու անվ. ԵՊԲՀ-ի արյունաբանության ամբիոն

Աշխատանքում ներկայացված են էսենցիալ թրոմբոցիտեմիայի հիվանդացության ցուցանիշները Հայաստանում և աշխարհի տարբեր երկրներում: Վերլուծության արդյունքում ցույց է տրված նշված ցուցանիշների աճի կապը լաբորատոր ծառայության բարելավման հետ:

Բանալի բառեր` էսենցիալ թրոմբոցիտեմիա, հիվանդացության ցուցանիշներ

INCIDENCE OF ESSENTIAL THROMBOCYTEMIA IN ARMENIA

^{1,2}S.S.Daghbashyan, ¹L.S. Sahakyan, ¹A.V.Tovmasyan

¹Haematology center after Prof. R.Yeolyan MH RA,

²Faculty of Haematology at YSMU aft. M.Heratsi

The indicators of ET in Armenia and around the world are described in the report. As a result of the analysis, we present the link between the growth of these indicators and the improvement of the laboratory services.

Key words: essential thrombocytemia, incidence

Литература

1. Барабанщикова М.В. Клинико-морфологические особенности и факторы прогноза при Ph-негативных хронических миелопролиферативных заболеваниях. Дис. канд. мед. наук, 2014, Санкт-Петербург, 125 с.
2. Климова О.А., Титов С.Е., Горбенко А.С. и соавт. Определение соматической мутации V617F гена Jak2 у пациентов с хроническими миелоидными опухолями. «ЛАБОРАТОРИЯ ЛПУ», 2016, Спецвыпуск N 9, с. 26-30.
3. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 2016, N 127, p. 2391-2405.
4. Barosi G., Bergamaschi G., Marchetti M., Vannucchi A.M., Guglielmelli P., Antonioli E. et al. JAK2 V617F mutational status predicts progression to large splenomegaly and leukemic transformation in primary myelofibrosis. *Blood*, 2007, N 110, p. 4030-4036.
5. Briere J.B. Essential thrombocythemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2007, N 2, p. 3-20.
6. Campbell P.J., Scott L.M., Buck G. et al. Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2 V617F mutation status: a prospective study. *Lancet*, 2005, N366, p. 1945-1953.
7. Chaïter Y., Brenner B., Aghai E., Tatarsky I. High incidence of myeloproliferative disorders in Ashkenazi Jews in northern Israel. *Leuk. Lymphoma*, 1992, N 7, p. 251-255.
8. Dombi P., Illés Á., Demeter J. et al. Philadelphia-negatív krónikus Myeloproliferatív Neoplasia Magyarországi Regiszter. *Orv. Hetil.*, 2017, N158 (3), p. 111-116.
9. Girodon F., Jooste V., Maynadie M. et al. Incidence of chronic Philadelphia chromosome negative (Ph-) myeloproliferative disorders in the Cote d'Or area, France, during 1980-99. *J. Intern. Med.*, 2005, N258, p. 90-91.
10. Hemminki K., Zhang H., Sundquist J., Lorenzo Bermejo J.. Myeloproliferative disorders in Sweden: Incidence trends and multiple tumors. *Leuk. Res.*, 2009, N 33, e14-16.
11. Moulard O., Mehta J., Fryzek J., Olivares R., Iqbal U., Mesa R.A. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur. J. Haematol.*, 2014, 92:289-297.
12. Jensen M.K., de Nully Brown P., Nielsen O.J., Hasselbalch H.C. Incidence, clinical features and outcome of essential thrombocythaemia in a well defined geographical area. *Eur. J. Haematol.*, 2000, N65, p. 132-139.
13. Johansson P., Kutti J., Andreasson B., Safai-Kutti S., Vilen L., Wedel H. et al. Trends in the incidence of chronic Philadelphia chromosome negative (Ph-) myeloproliferative disorders in the city of Goteborg, Sweden, during 1983-99. *J. Intern. Med.*, 2004, N256, p. 161-165.
14. Johansson P. Epidemiology of the myeloproliferative disorders polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin. Thromb. Hematost.*, 2006, N 32(3), p. 171-173.
15. Landgren O., Goldin L.R., Kristinsson S.Y. et al. Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis among 24 577 first-degree relatives of 11 039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden. *Blood*, 2008, v. 112, N6, p. 2199-2204.
16. Lim Y., Lee Jeong-Ok, Bang Soo-Mee Incidence, Survival and Prevalence Statistics of Classical Myeloproliferative Neoplasm in Korea. *Korean Med. Sci.*, 2016, N31, p. 1579-1585.
17. Lippert E., Boissinot M., Kralovics R., Girodon F., Dobo I., Praloran V. et al. The JAK2- V617F mutation is frequently present at diagnosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood*, 2006, N108, p. 1865-1867.
18. Moulard O., Mehta J., Fryzek J. et al. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur. J. Haematol.*, 2014, N92(4), p. 289-297.
19. Passamonti F., Michele M., Caramazza D. Clinical Predictors of Outcome in MPN. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.*, 2012, N26, p. 993-1015.
20. Phekoo K.J., Richards M.A., Moller H., Schey S.A. The incidence and outcome of myeloid malignancies in 2,112 adult patients in southeast England. *Haematologica*, 2006, N91, p. 1400-1404.
20. Phekoo K.J., Richards M.A., Moller H., Schey S.A. The incidence and outcome of myeloid malignancies in 2,112 adult patients in southeast England. *Haematologica*, 2006, N91, p. 1400-1404.
22. Scott L.M., Beer P.A., Bench A.J. et al. Prevalance of JAK2 V617F and exon 12 mutations in polycythaemia vera. *Br. J. Haematol.*, 2007, N139, p. 511-512.
23. Scott L.M., Tong W., Levine R.L. et al. AK2J exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N. Engl. J. Med.*, 2007, N356, p. 459-468.
24. Shuvaev V., Martynkevich I., Abdulkadyrova A. et al. Ph-Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms-Population Analysis, a Single Center 10-years' Experience. *Blood (56th ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2014, N 124(21), p. 55-56.
25. Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia*, 2010, 24(6), 1128-1138.
26. Tefferi A., Vardiman J.W. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*, 2008, N22, p. 14-22.
27. Vannucchi A.M., Antonioli E., Guglielmelli P., et al. Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: a critical reappraisal. *Leukemia*, 2008, N22(7), p. 1299-1307.
28. Vannucchi A.M., Antonioli E., Guglielmelli P., Longo G., Pancrazzi A., Ponziani V. et al. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2(V617F) allele burden. *Leukemia*, 2007, N21, p. 1952-1959.

29. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D. A. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*, 2009, N114(5), p. 937-951.

Поступила 10.10.2017

Принята к печати 24.12.2017

УДК 616.831-005.4

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ В ОСТРЕЙШЕМ И ОСТРОМ ПЕРИОДАХ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**И.Г.Ованесян***Медицинский центр «Сурб Григор Лусаворич» МЗ РА,*

Кафедра неврологии факультета послевузовского и непрерывного образования ЕГМУ им. М.Гераци

В проспективное клиническое когортное исследование включены 108 больных ишемическим инсультом (ИИ). Исследования проводили в острейшем и остром периодах ИИ. Оценка неврологического статуса больных проводили согласно балльной шкале NIHSS. Уровень интерлейкинов в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Между показателями интерлейкинов и неврологическим статусом больных имеется взаимосвязь той или иной степени выраженности: в острейшем периоде ИИ при повышении уровня ИЛ-1 β нарастает степень выраженности неврологического дефицита; в остром периоде ИИ степень выраженности неврологического дефицита нарастает при повышении уровня провоспалительных интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18.

Ключевые слова: *интерлейкины, ишемический инсульт, неврологический статус*

Проблема профилактики, лечения и реабилитации острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) является актуальной проблемой современной клинической неврологии. В Республике Армения в последние годы отмечается рост заболеваемости ОНМК. Так, инцидент ишемического инсульта (ИИ), который в 2014 г. составлял 1026 случаев, возрос и в 2016 г. составил 1137 случаев (34,0 и 38,0 на 100000 населения соответственно). Превалент ИИ, который в 2014 г. составлял 2320 случаев, также возрос и в 2016 г. составил 2675 случаев (77,0 и 89,4 на 100000).

В патогенезе ИИ значительную роль играют расстройства синтеза цитокинов. Установлено, что провоспалительные цитокины вызывают и поддерживают в очаге ишемии воспалительную реакцию, что приводит к отсроченной гибели нейронов, тяжелому клиническому течению и неблагоприятному исходу заболевания [2-4]. В наших предыдущих работах было показано, что в острейшем периоде ИИ повышается уровень провоспалительного интерлейкина ИЛ-1 β в крови, а также, что в остром периоде уровень ИЛ-1 β снижается, а уровень противовоспалительного интерлейкина ИЛ-4 повышается [5, 6]. В связи с этим, определенный интерес представлял вопрос

Цель исследования – выявление взаимосвязи между показателями интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-18 и неврологическим статусом больных в острейшем и остром периодах ИИ.

Материал и методы

В настоящее проспективное клиническое когортное исследование включены 108 больных ИИ, находившихся на лечении в отделении сосудистой неврологии МЦ «Сурб Григор Лусаворич» в период с Критерии включения: ИИ полушарной локализации; госпитализация больных в первые 24 часа развития инсульта. Критерии исключения: госпитализация больных в сроки более 24-х часов; инфаркт миокарда; тяжелая форма

почечная недостаточность; злокачественные опухоли; психические болезни; беременность.

В исследуемой когорте было 59 (54,6%) мужчин и 49 (45,4%) женщин. Возраст больных колебался от 30 до 90 лет, составляя в среднем $67,56 \pm 11,34$ лет. 93 (86,1%) больных выписались из клиники с улучшением состояния, а у 15-и (13,9%) отмечался

Оценку неврологического статуса (НС) больных проводили согласно балльной шкале NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), с градацией соответственно выраженности неврологического дефицита: 1-ая степень (0 баллов) – состояние удовлетворительное; 2-ая степень (3-8 баллов) – неврологические нарушения легкой степени; 3-я степень (9-12 баллов) – неврологические нарушения средней степени; 4-ая степень (13-15 баллов) – тяжелые неврологические нарушения; 5-ая степень (16-34 балла) – неврологические нарушения крайней степени тяжести; 6-ая степень (34 балла) – кома. Уровень интерлейкинов в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Россия) и выражали в пг/мл. Исследования проводили на двух этапах: острейший период (1-е сутки госпитализации) и острый период (7-е сутки госпитализации). Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи программы SPSS-21,0. Проверку нормальности распределения переменных проводили согласно одновыборочному критерию χ^2 и критерию Колмогорова-Смирнова. Для выявления взаимосвязи между показателями интерлейкинов и НС нами применен критерий Краскелла-Уоллиса. Данные

Результаты

В табл. 1 представлена описательная статистика показателей интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-18, а в табл. 2 – показателей НС больных в острейшем и остром периодах ИИ. Результаты анализа взаимосвязи между показателями интерлейкинов

и НС в острейшем и остром периодах ИИ представлены в табл. 3 и 4.

Таблица 1

Показатели интерлейкинов в острейшем и остром периодах ишемического инсульта

Показатели	n	Me	Q1	Q3	95% ДИ Me	
					нижняя граница	верхняя граница
ИЛ-1b ¹	108	18,00	11,20	22,86	14,50	19,20
ИЛ-4 ¹	108	1,10	1,08	1,20	1,09	1,10
ИЛ-6 ¹	108	20,55	15,22	40,45	18,60	22,20
ИЛ-18 ¹	102	132,45	48,00	266,10	99,35	185,55
ИЛ-1b ²	108	10,05	9,03	11,28	10,00	10,25
ИЛ-4 ²	108	2,10	2,00	3,08	2,08	2,19
ИЛ-6 ²	108	12,10	7,38	21,00	10,10	15,45
ИЛ-18 ²	100	124,50	33,73	259,17	71,90	157,65

*Примечание. Надстрочные цифры возле показателей обозначают:
1 - острейший период; 2 - острый период*

Таблица 2

Показатели неврологического статуса больных в острейшем и остром периодах ишемического инсульта

Градация неврологического дефицита	Острейший период		Острый период	
	абс. числа	%	абс. числа	%
1-ая степень	0	0,0	6	5,6
2-ая степень	10	9,3	82	75,9
3-ая степень	77	71,3	5	4,6
4-ая степень	21	19,4	6	5,6
5-ая степень	0	0,0	9	8,3
Итого	108	100,0	108	100,0

Как видно из табл. 1, при 95% уровне доверительной вероятности медианное значение ИЛ-1β для популяции больных в острейшем периоде ИИ будет находиться в пределах от 14,50 до 19,20 пг/мл, ИЛ-4 - от 1,09 до 1,10 пг/мл, ИЛ-6 - от 18,60 до 22,20 пг/мл, ИЛ-18 - от 99,35 до 185,55 пг/мл. Из табл. 1 также видно, что при 95% уровне доверительной вероятности медианное значение ИЛ-1β для популяции больных в остром периоде ИИ будет находиться в пределах от 10,00 до 10,25 пг/мл, ИЛ-4 - от 2,08 до 2,19 пг/мл, ИЛ-6 - от 10,10 до 15,45 пг/мл, ИЛ-18 - от 71,90 до 157,68 пг/мл.

Как видно из табл. 2, в острейшем периоде ИИ у большинства больных (77 пациентов; 71,3%) отмечалась 3-я степень неврологического дефицита (НД). 4-ая степень НД зафиксирована у 21-го пациента (19,4%). 2-ая степень НД отмечалась у 10-и пациентов (9,3%). В остром периоде ИИ у подавляющего большинства больных (82 пациента; 75,9%) отмечалась 2-ая степень НД. 5-ая степень НД зафиксирована у 9 (8,3%) пациентов. 4-ая степень НД отмечалась у 6 (5,6%) пациентов. 3-ья степень НД отмечалась у 5 (4,6%) пациентов. 1-ая степень НД отмечалась у 6 (5,6%) пациентов.

Таблица 3

Взаимосвязь между показателями интерлейкинов и неврологического статуса в острейшем периоде ишемического инсульта

N	Нулевая гипотеза	Критерий	Статистика критерия	Значимость	Решение
1	Распределение ИЛ-1 β ¹ является одинаковым для НС ¹	Критерий Краскелла-Уоллиса	29,724	0,000	Нулевая гипотеза отклоняется
2	Распределение ИЛ-4 ¹ является одинаковым для НС ¹	Критерий Краскелла-Уоллиса	2,208	0,332	Нулевая гипотеза отклоняется
3	Распределение ИЛ-6 ¹ является одинаковым для НС ¹	Критерий Краскелла-Уоллиса	2,295	0,317	Нулевая гипотеза отклоняется

Таблица 4

Взаимосвязь между показателями интерлейкинов и неврологического статуса в остром периоде ишемического инсульта

N	Нулевая гипотеза	Критерий	Статистика критерия	Значимость	Решение
1	Распределение ИЛ-1 β ² является одинаковым для НС ²	Критерий Краскелла-Уоллиса	39,102	0,000	Нулевая гипотеза отклоняется
2	Распределение ИЛ-4 ² является одинаковым для НС ²	Критерий Краскелла-Уоллиса	41,500	0,000	Нулевая гипотеза отклоняется
3	Распределение ИЛ-6 ² является одинаковым для НС ²	Критерий Краскелла-Уоллиса	37,460	0,000	Нулевая гипотеза отклоняется

Как видно из табл. 3, в острейшем периоде ИИ между показателями ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-18 и НС (H(4)=2,208, p=0,332; H(4)=2,295, p=0,317; H(4)=1,101, p=0,577) значимая связь отсутствует. Между показателями ИЛ-1 β и НС отмечается статистически значимая связь: H(4)=29,724, p<0,001.

Как видно из табл. 4, в остром периоде ИИ выявляется статистически значимая связь между показателями ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-18 и НС (H(4)=39,102, p<0,001; H(4)=41,500, p<0,001; H(4)=37,460, p<0,001; H(4)=15,656, p=0,004 соответственно).

Обсуждение

Таким образом, в острейшем периоде ИИ между показателями ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-18 и НС значимая связь отсутствует. Следовательно, повышение/понижение уровня этих интерлейкинов практически не влияет на степень выраженности НД. Исключение составляют

показатели ИЛ-1 β : между этими показателями и показателями НС выявляется статистически значимая связь. Следовательно, в острейшем периоде ИИ при повышении уровня ИЛ-1 β нарастает степень выраженности НД.

В остром периоде ИИ выявляется статистически значимая связь между показателями всех интерлейкинов и НС. Следовательно, в остром периоде ИИ при повышении уровня интерлейкинов нарастает степень выраженности НД.

Заключение

Между показателями интерлейкинов и неврологическим статусом больных имеется взаимосвязь той или иной степени выраженности: в острейшем периоде ишемического инсульта при повышении уровня провоспалительного интерлейкина ИЛ-1 β нарастает степень выраженности неврологического дефицита;

в остром периоде ишемического инсульта степень выраженности неврологического дефицита нарастает при повышении уровня провоспалительных интерлейкинов ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-18.

Финансирование исследований производилось

при содействии Государственного комитета по науке Министерства образования и науки Республики Армения (грант №11-3b496). Конфликт интересов в связи с публикацией настоящей статьи не предвидится.

ՓՈՒՍՏԱԿԱՆ ԿԱՊԸ ԻՆՏԵՐԼԵՅԿԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՆՅԱՐԴԱՔԱՆԱԿԱՆ ՎԻՃԱԿԻ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԻ ՄԻՋԵՎ ԻՇԵՄԻԿ ԻՆՍՈՒԼՏԻ ԱՄԵՆԱՍՈՒՐ ՈՒ ՍՈՒՐ ՇՐՋԱՆՆԵՐՈՒՄ

Ի.Գ. Հովհաննիսյան

ՀՀ ԱՆ «Սուրբ Գրիգոր Լուսավորիչ» բժշկական կենտրոն

Մ.Հերացու անվան ԵՊԲՀ-ի հետբուժական և շարունակական կրթության ֆակուլտետի նյարդաբանության ամբիոն

Առաջափայց կլինիկական խմբային հետազոտության մեջ ընդգրկվել են իշեմիկ ինսուլտով (ԻԻ) տառապող 108 հիվանդ: Հետազոտություններն իրականացրել ենք ԻԻ ամենասուր և սուր շրջաններում: Հիվանդների նյարդաբանական վիճակի գնահատումը կատարել ենք «NIHSS» սանդղակին համաձայն: Արյան մեջ ինտերլեյկինների մակարդակի որոշումը կատարել ենք իմունաֆերմենտային եղանակի օգնությամբ: Ապացուցվել է, որ ինտերլեյկինների և հիվանդների նյարդաբանական վիճակի ցուցանիշների միջև առկա է այս կամ այն աստիճանի փոխադարձ կապ: Այսպես, ԻԻ ամենասուր շրջանում ԻԼ-1β մակարդակի բարձրացմանը զուգընթաց աճում է նաև նյարդաբանական դեֆիցիտի արտահայտվածության աստիճանը: ԻԻ սուր շրջանում նյարդաբանական դեֆիցիտի արտահայտվածության աստիճանը աճում է ԻԼ-1β, ԻԼ-6, ԻԼ-18 բորբոքային ինտերլեյկինների մակարդակի բարձրացմանը զուգընթաց:

Բանալի բառեր՝ ինտերլեյկիններ, իշեմիկ ինսուլտ, նյարդաբանական վիճակ

INTERRELATION BETWEEN INTERLEUKINS AND NEUROLOGICAL STATUS OF PATIENTS IN THE EXTREMELY ACUTE AND ACUTE PHASES OF ISCHEMIC STROKE

I.G.Hovhannisyan

"St. Gregory the Illuminator" Medical Center MH RA,

Department of Neurology, Faculty of Postgraduate and Continuing Education, YSMU after M.Heratsi

108 patients with ischemic stroke (IS) are involved in a prospective clinical cohort study. The studies were conducted in the extremely acute and acute phases. The level of interleukins in blood serum was defined by enzyme immunoassay method. Evaluation of the neurological status of patients was carried out according to the NIHSS scale. Between the indices of interleukins and the neurological status of patients, there is a correlation of one degree or another: in the extremely acute period of IS with an increase in the level of IL-1β, the degree of neurological deficit increases; in the acute period of IS the degree of neurological deficit increases with increasing levels of pro-inflammatory interleukins IL-1b, IL-6, IL-18.

Key words: *interleukins, ischemic stroke, neurological status*

ЛИТЕРАТУРА

1. «Առողջապահություն և առողջություն: Հայաստան-2015» Հասանելի է՝ http://www.moh.am/uploads/Health_Health%20Care%20Year%20Book_2015_Arm.pdf 2017 թ.-ի սեպտեմբերի 30-ի դրությամբ:
2. Жданов Г.Н., Герасимова М.М. Изучение содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных в остром периоде ишемического инсульта. Цитокины и воспаление, 2006, N1, с. 27-30. Доступно по: <http://www.cytokines.ru/2006/1/Art5.php> Ссылка активна на 30.09.2017.
3. Скворцова В.И., Константинова Е.В., Шурдумова М.Х., Ефремова Н.М., Еремин И.И., Тимофеев В.Т. Провоспалительные цитокины у больных с острым ишемическим инсультом и инфарктом миокарда. Неврологический вестник им В.М. Бехтерева, 2007, N1, с. 22-25. Доступно по: <http://www.infamed.com/nb/index.htm> Ссылка активна на 30.09.2017.

4. Никифорова (Постникова) Т.А., Доронин Б.М., Песков С.А. Содержание цитокинов в сыворотке крови как предикторов геморрагической трансформации ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2014, т. 114, N3 (прил. Инсульт), с. 20-26. Доступно по: <http://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2014/3/031997-72982014324> Ссылка активна на 30.09.2017.
5. Ованесян Р.А., Ованесян И.Г., Межлумян Р.Г. Взаимосвязь между показателями агрегатного состояния крови и интерлейкином IL-1 β в остром периоде ишемического инсульта. Тромбоз, гемостаз и реология, 2009, т. 2, N38, с. 38-41.
6. Ованесян И.Г., Ованесян Р.А. Связь показателей агрегации тромбоцитов и интерлейкинов -1 β и -4 в остром периоде ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2016, т. 12, N2 (прил. Инсульт), с. 13-16. Доступно по: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2016/12/1199772982016122007> Ссылка активна на 30.09.2017.

Поступила 10.10.2017

Принята к печати 01.12.2017

УДК 616.831-005.4

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ РАЗЛИЧНЫХ ЦИТОКИНОВ В ОСТРЕЙШЕМ И ОСТРОМ ПЕРИОДАХ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**И.Г.Ованесян***Медицинский центр «Сурб Григор Лусаворич» МЗ РА,**Кафедра неврологии факультета послевузовского и непрерывного образования ЕГМУ им. М.Гераци*

В проспективное клиническое когортное исследование включены 108 больных ишемическим инсультом (ИИ). Исследования проводили в острейшем и остром периодах ИИ. Уровень интерлейкинов в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Между провоспалительными цитокинами IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α имеется разная сила выраженности взаимосвязь, свидетельствующая о наличии потенцирующих взаимных эффектах. Между провоспалительными интерлейкинами IL-1 β и IL-6 и противовоспалительным интерлейкином IL-4 имеются выраженные реципрокные отношения.

Ключевые слова: интерлейкины, ишемический инсульт, корреляционная связь

В патогенезе ишемического инсульта (ИИ) значительную роль играют расстройства синтеза цитокинов. Установлено, что провоспалительные цитокины вызывают и поддерживают в очаге ишемии воспалительную реакцию, что приводит к отсроченной гибели нейронов, тяжелому клиническому течению и неблагоприятному исходу заболевания [2-7]. В наших предыдущих работах было показано, что в острейшем периоде ИИ повышается уровень провоспалительного интерлейкина ИЛ-1 β в крови, а также, что в остром периоде уровень ИЛ-1 β снижается, а уровень противовоспалительного интерлейкина ИЛ-4 повышается [8, 9]. При этом, значительный интерес представлял вопрос о взаимном влиянии различных цитокинов. Так, например, по утверждению R.Jurcut et al., IL-18 стимулирует продукцию IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF α , GM-CSF, INF γ [10, 11]. Имеются сведения о взаимном влиянии интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 [12]. При этом, особый интерес представляют реципрокные отношения между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами.

Цель исследования – выявление корреляционных связей между показателями цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-18 и TNF- α в острейшем и остром периодах ИИ.

Материал и методы

В настоящее проспективное клиническое когортное исследование включены 108 больных ИИ, находившихся на лечении в отделении сосудистой неврологии МЦ «Сурб Григор Лусаворич» в период с 2010 по 2013 гг.

Критерии включения: ИИ полушарной локализации; госпитализация больных в первые

24 часа развития инсульта. Критерии исключения: госпитализация больных в сроки более 24-х часов; инфаркт миокарда; тяжелая форма сахарного диабета; печеночная недостаточность; почечная недостаточность; злокачественные опухоли; психические болезни; беременность.

В исследуемой когорте было 59 (54,6%) мужчин и 49 (45,4%) женщин. Возраст больных колебался от 30 до 90 лет, составляя в среднем 67,56 \pm 11,34 лет. 93 (86,1%) больных выписались из клиники с улучшением состояния, а у 15-и (13,9%) отмечался летальный исход.

Уровень цитокинов в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Россия) и выражали в пг/мл. Исследования проводили на двух этапах: острейший период (1-е сутки госпитализации) и острый период (7-е сутки госпитализации). Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи программы SPSS-21,0. Проверку нормальности распределения переменных проводили согласно одновыборочному критерию χ^2 и критерию Колмогорова-Смирнова. Силу и направленность корреляционной связи определяли при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Данные представлены в виде частот (%), медиан (Me), 25% и 75% квартилей (Q1 и Q3) и 95% доверительных интервалов (ДИ).

Результаты

В табл. 1 представлена описательная статистика показателей цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-18 и TNF- α , а в табл. 2 и 3 – корреляционные связи между этими показателями в острейшем и остром периодах ИИ.

Таблица 1

Показатели цитокинов в острейшем и остром периодах ишемического инсульта

Показатели	n	Me	Q1	Q3	95% ДИ Me	
					нижняя граница	верхняя граница
ИЛ-1b ¹	108	18,00	11,20	22,86	14,50	19,20
ИЛ-4 ¹	108	1,10	1,08	1,20	1,09	1,10
ИЛ-6 ¹	108	20,55	15,22	40,45	18,60	22,20
ИЛ-18 ¹	102	132,45	48,00	266,10	99,35	185,55
TNF- α ¹	106	11,00	3,00	30,25	8,00	16,00
ИЛ-1b ²	108	10,05	9,03	11,28	10,00	10,25
ИЛ-4 ²	108	2,10	2,00	3,08	2,08	2,19
ИЛ-6 ²	108	12,10	7,38	21,00	10,10	15,45
ИЛ-18 ²	100	124,50	33,73	259,17	71,90	157,65
TNF- α ²	106	7,00	3,95	28,15	5,10	12,00

Примечание. Надстрочные цифры возле показателей обозначают:

1 - острейший период; 2 - острый период

Как видно из табл. 1, при 95% уровне доверительной вероятности медианное значение ИЛ-1 β для популяции больных в острейшем периоде ИИ будет находиться в пределах от 14,50 до 19,20 пг/мл, ИЛ-4 - от 1,09 до 1,10 пг/мл, ИЛ-6 - от 18,60 до 22,20 пг/мл, ИЛ-18 - от 99,35 до 185,55 пг/мл и TNF- α - от 8,00 до 16,00 пг/мл.

Из табл. 1 также видно, что при 95% уровне доверительной вероятности медианное значение ИЛ-1 β для популяции больных в остром периоде ИИ будет находиться в пределах от 10,00 до 10,25 пг/мл, ИЛ-4 - от 2,08 до 2,19 пг/мл, ИЛ-6 - от 10,10 до 15,45 пг/мл, ИЛ-18 - от 71,90 до 157,68 пг/мл и TNF- α - от 5,10 до 12,00 пг/мл.

Таблица 2

Корреляционные связи между показателями цитокинов в острейшем периоде ИИ

Показатели	ИЛ-1 β	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-18	TNF- α
ИЛ-1 β	1	-0,117	0,230*	0,208*	0,309**
ИЛ-4	-0,117	1	-0,104	-0,080	0,007
ИЛ-6	0,230*	-0,104	1	-0,003	0,091
ИЛ-18	0,208*	-0,080	-0,003	1	0,045
TNF- α	0,309**	0,007	0,091	0,045	1

Примечание: * отмечен уровень значимости коэффициента корреляции при $p < 0,05$;

** отмечен уровень значимости коэффициента корреляции при $p < 0,01$

Как видно из табл. 2, в острейшем периоде ИИ между ИЛ-1 β и TNF- α отмечается значимая положительная корреляционная связь средней силы выраженности ($r_s = 0,309$, $p = 0,001$). Между ИЛ-1 β и ИЛ-6 и между ИЛ-1 β и ИЛ-18 отмечается значимая положительная слабая корреляционная связь ($r_s = 0,230$, $p = 0,017$; $r_s = 0,208$, $p = 0,036$ соответственно). Между ИЛ-1 β и ИЛ-4 отмечается незначимая отрицательная слабая связь ($r_s = -0,117$, $p = 0,226$).

Между ИЛ-4 и ИЛ-6, ИЛ-18 отмечается незначимая отрицательная слабая корреляционная связь ($r_s = -$

$0,104$, $p = 0,285$; $r_s = -0,080$, $p = 0,423$ соответственно). Между ИЛ-4 и TNF- α отмечается незначимая положительная слабая корреляционная связь ($r_s = 0,007$, $p = 0,940$).

Между ИЛ-6 и ИЛ-18 отмечается незначимая отрицательная слабая корреляционная связь ($r_s = -0,003$, $p = 0,973$). Между ИЛ-6 и TNF- α отмечается незначимая положительная слабая корреляционная связь ($r_s = 0,091$, $p = 0,355$).

Между ИЛ-18 и TNF- α отмечается незначимая положительная слабая корреляционная связь ($r_s = 0,045$, $p = 0,658$).

Таблица 3

Корреляционные связи между показателями цитокинов в остром периоде ИИ

Показатели	IL-1 β	IL-4	IL-6	IL-18	TNF- α
IL-1 β	1	-0,329**	0,451**	0,217*	0,381**
IL-4	-0,329**	1	-0,394**	-0,204*	-0,229*
IL-6	0,451**	-0,394**	1	0,205*	0,387**
IL-18	0,217*	-0,204*	0,205*	1	0,242*
TNF- α	0,381**	-0,229*	0,387**	0,242*	1

Примечание: * отмечен уровень значимости коэффициента корреляции при $p < 0,05$; ** отмечен уровень значимости коэффициента корреляции при $p < 0,01$

Как видно из табл. 3, в остром периоде ИИ между IL-1 β и IL-6, TNF- α отмечается значимая положительная корреляционная связь средней силы выраженности ($r_s = 0,450$, $p < 0,001$; $r_s = 0,381$, $p < 0,001$ соответственно). Между IL-1 β и IL-4 отмечается значимая отрицательная корреляционная связь средней силы выраженности ($r_s = -0,329$, $p = 0,001$). Между IL-1 β и IL-18 отмечается значимая положительная слабая корреляционная связь ($r_s = 0,217$, $p = 0,029$).

Между IL-4 и IL-6 отмечается значимая отрицательная корреляционная связь средней силы выраженности ($r_s = -0,394$, $p < 0,001$). Между IL-4 и IL-18, TNF- α отмечается значимая положительная слабая корреляционная связь ($r_s = 0,204$, $p = 0,040$; $r_s = 0,229$, $p = 0,018$ соответственно).

Между IL-6 и TNF- α отмечается значимая положительная корреляционная связь средней силы выраженности ($r_s = 0,387$, $p < 0,001$). Между IL-6 и IL-18 отмечается значимая положительная слабая корреляционная связь ($r_s = 0,205$, $p = 0,039$).

Между IL-18 и TNF- α отмечается значимая положительная слабая корреляционная связь ($r_s = 0,242$, $p = 0,015$).

Обсуждение

Таким образом, в острейшем периоде ИИ имеется значимая положительная корреляционная связь средней силы выраженности между IL-1 β и TNF- α . Отмечается значимая положительная слабая корреляционная связь между IL-1 β и IL-6 и между IL-1 β и IL-18. В остальных случаях сравнения

корреляционная связь слабая и статистически незначимая.

В остром периоде ИИ имеется значимая положительная корреляционная связь средней силы выраженности между IL-1 β и IL-6, между IL-1 β и TNF- α и между IL-6 и TNF- α . Отмечается значимая положительная слабая корреляционная связь между IL-1 β и IL-18, между IL-4 и IL-18, между IL-4 и TNF- α , между IL-6 и IL-18 и между IL-18 и TNF- α . Отмечается значимая отрицательная корреляционная связь средней силы выраженности между IL-4 и IL-1 β и между IL-4 и IL-6.

Заключение

Между провоспалительными интерлейкинами IL-1 β и IL-6 и противовоспалительным интерлейкином IL-4 наличествуют выраженные реципрокные отношения. Можно также заключить, что между провоспалительными цитокинами IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α имеется разной силы выраженности взаимосвязь, свидетельствующая о наличии потенцирующих взаимных эффектах. Следовательно, повышение/снижение синтеза одного провоспалительного цитокина ведет к усилению/ослаблению синтеза другого цитокина.

Финансирование исследований производилось при содействии Государственного комитета по науке Министерства образования и науки Республики Армения (грант №11-3б496). Конфликт интересов в связи с публикацией настоящей статьи не предвидится.

ՏԱՐԲԵՐ ՑԻՏՈՎԻՆՆԵՐԻ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԻ ՄԻՋԵՎ ՓՈՒՆԱՂԱԴՐ ՀԱՊՐ ԻՇԵՄԻԿ ԻՆՍՈՒԼՏԻ ԱՍԵՆԱՍՈՒՐ ՈՒ ՍՈՒՐ ՇՐՋԱՆՆԵՐՈՒՄ

Ի.Գ.Հովհաննիսյան

ՀՀ ԱՆ «Սուրբ Գրիգոր Լուսավորիչ» բժշկական կենտրոն

Ա.Հերացու անվան ԵՊԲՀ-ի հետբուժական և շարունակական կրթության ֆակուլտետի նյարդաբանության ամբիոն

Առաջադասյաց կլինիկական խմբային հետազոտության մեջ ընդգրկել ենք իշեմիկ ինսուլտով (ԻԻ) տառապող 108 հիվանդ: Հետազոտությունները իրականացրել ենք ԻԻ ամենասուր և սուր շրջաններում: Արյան մեջ ինտերլեյկինների մակարդակի որոշումը կատարել ենք իմունաֆերմենտային եղանակի օգնությամբ:

Ապացուցվել է, որ IL-1 β , IL-6, IL-18 և TNF- α բորբոքային ցիտոկինների միջև առկա են տարբեր աստիճանի արտահայտվածության փոխադարձ կապեր: IL-1 β ու IL-6 բորբոքային ինտերլեյկինների և IL-4 հակաբորբոքային ինտերլեյկինի միջև առկա է հակադարձ փոխկապակցվածություն:

Բանալի բառեր՝ *ցիտոկիններ, ինտերլեյկիններ, իշեմիկ ինսուլտ, հարաբերակցություն*

RELATIONSHIP BETWEEN THE INDICES OF VARIOUS CYTOKINES IN THE EXTREMELY ACUTE AND ACUTE PHASES OF ISCHEMIC STROKE

I.G.Hovhannisyan

“St. Gregory the Illuminator” Medical Center MH RA

Department of Neurology, Faculty of Postgraduate and Continuing Education, YSMU after M.Heratsi

108 patients with ischemic stroke (IS) are involved in a prospective clinical cohort study. The studies were conducted in the extremely acute and acute phases. The level of interleukins in blood serum was defined by enzyme immunoassay method. Between the pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α there is a different intensity of the relationship, indicating the presence of potentiating mutual effects. There are pronounced reciprocal relationships between the pro-inflammatory interleukins IL-1 β and IL-6 and the anti-inflammatory interleukin IL-4.

Key words: *interleukins, ischemic stroke, correlational relationship*

ЛИТЕРАТУРА

1. «Առողջապահություն և առողջություն: Հայաստան-2015» Հասանելի է՝ http://www.moh.am/uploads/Health_Health%20Care%20Year%20Book_2015_Arm.pdf 2017 թ.-ի սեպտեմբերի 30-ի դրությամբ:
2. Жданов Г.Н., Герасимова М.М. Изучение содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных в остром периоде ишемического инсульта. Цитокины и воспаление, 2006, N1, с. 27-30. Доступно по: <http://www.cytokines.ru/2006/1/Art5.php> Ссылка активна на 30.09.2017.
3. Скворцова В.И., Константинова Е.В., Шурдумова М.Х., Ефремова Н.М., Еремин И.И., Тимофеев В.Т. Провоспалительные цитокины у больных с острым ишемическим инсультом и инфарктом миокарда. Неврологический вестник им В.М. Бехтерева, 2007, N1, с. 22-25. Доступно по: <http://www.infamed.com/nb/index.htm> Ссылка активна на 30.09.2017.
4. Никифорова (Постникова) Т.А., Доронин Б.М., Песков С.А. Содержание цитокинов в сыворотке крови как предикторов геморрагической трансформации ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2014, т. 114, N3 (прил. Инсульт), с. 20-26. Доступно по: <http://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2014/3/031997-72982014324> Ссылка активна на 30.09.2017.
5. Lambertsen KL, Biber K, Finsen B. Inflammatory cytokines in experimental and human stroke. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2012, Vol. 32 N9, p. 1677-1698. Available at:
6. Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Pecoraro R, Arnao V, Pinto A, Licata G. Inflammation in ischemic stroke subtypes. Curr Pharm Des, 2012, Vol. 18, N28, p. 4289-310. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11022058> Accessed September 30, 2017.
7. Salmeron K, Aihara T, Redondo-Castro E, Pinteaux E, Bix G. IL-1alpha induces angiogenesis in brain endothelial cells in vitro: implications for brain angiogenesis after acute injury. J Neurochem, 2016, Vol. 136, N3, p. 573-80. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26546397> Accessed September 30, 2017.
8. Ованесян Р.А., Ованесян И.Г., Межлумян Р.Г. Взаимосвязь между показателями агрегатного состояния крови и интерлейкином IL-1 β в остром периоде ишемического инсульта. Тромбоз, гемостаз и реология, 2009, т. 2, N38, с. 38-41.
9. Ованесян И.Г., Ованесян Р.А. Связь показателей агрегации тромбоцитов и интерлейкинов IL-1 β и IL-4 в остром периоде ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, 2016, т. 12, N2 (прил. Инсульт), с. 13-16. Доступно по: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2016/12/1199772982016122007> Ссылка активна на 30. 09.2017.
10. Jurcut R., Arsenescu I., Puscaiu T., Uscătescu V., Jurcut C., Apetrei E., Ginghină C. Is interleukin 18 correlated with endothelial dysfunction and platelet activation in patients with unstable angina. Rom. J. In-tern. Med., 2005, N3-4, p. 199-204. Available at: <http://europemc.org/abstract/med/16812980> Accessed September 30, 2017.

11. Кузник Б.И. Цитокины и система гемостаза I. Цитокины и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Тромбоз, гемостаз и реология, 2012, №2(50), с. 12-27. Доступно по: <http://www.thrj.ru/archive/2012-2/2012-2-12.shtml> Ссылка активна на 30. 09.2017.
12. Гомазков О.А. Нейротрофические факторы мозга. Справочно-информационное издание. Электронная версия. Москва. 2004. 311 с. Доступно по: <http://www.booksmed.com/biologiya/2166-nejrotroficheskaya-regulyaciya-i-stvolovye-kletki-mozga-gomazkov.html> Ссылка активна на 30. 09.2017.

Поступила 10.10.2017

Принята к печати 01.12.2017

ASXL1 ԳԵՆԱՅԻՆ ՍՈՒՏԱՑԻԱՅԻ ՀԱՅՏՆԱԲԵՐՈՒՄԸ ՆՈՐ ՍԵՐՆԴԻ ՍԵՔՎԵՆԱՎՈՐՄԱՆ ՄԵԹՈԴՈՎ ՄԻԵԼՈՂՐՈՒԼՖԵՐԱՑԻՎ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

^{1,2}Ս.Ս.Դադբաշյան, ¹Ա.Հ.Այվազ, ¹Հ.Ա.Դադայան, ¹Ղուլիկյան Լ.Ա.

¹ՀՀ ԱՆ Պրոֆ. Ռ.Յոյանի անվան Արյունաբանական կենտրոն

²Մ.Հերացու անվան ԵՊԲՀ-ի արյունաբանության ամբիոն

Հետազոտության մեջ դիտարկվում է ախտորոշիչ մոլեկուլային գենետիկական նոր մեթոդների կիրառումը բժշկական պրակտիկայում: Կատարվել է արյան հիվանդություններով տառապող հիվանդներից ստացված նմուշների սեքվենավորում MiniSeq նոր սերնդի անալիզատորով: Մանրամասն ուսումնասիրվել է միելոպրոլիֆերատիվ հիվանդություններով տառապող հիվանդների մոտ ի հայտ եկած ASXL1 մուտացիան:

Բանալի բառեր` նոր սերնդի սեքվենավորում, ASXL1 մուտացիա, միելոպրոլիֆերատիվ հիվանդություններ, գենային մուտացիա

Արդի բժշկության մեջ մոլեկուլյար գենետիկական մեթոդների կտրուկ զարգացումը առաջ է բերում նոր մոտեցումներ ախտորոշման մեթոդների որակի նկատմամբ: Կենդանի օրգանիզմների գենոմի կազմի ու ֆունկցիաների մասին պատկերացումները հզոր հիմք հանդիսացան պրակտիկ բժշկության մեջ սեքվենավորման մեթոդների կիրառման համար [10]: Նոր սերնդի սեքվենավորման (անգլ.՝ Next generation sequencing, NGS) շնորհիվ ախտորոշման, կանխարգելման և բուժման խնդիրները սկսեցին դիտարկվել մոլեկուլյար մակարդակում շնորհիվ նուկլեինաթթուների և դրանց էքսպրեսիայի պրոդուկտների հետազոտության [5]: Սեքվենավորման շնորհիվ խորացան ժամանակակից պատկերացումները ամբողջական գենոմի և առանձին գեների կառուցվածքի, դրանց ֆունկցիոնալ փոխազդեցությունների վերաբերյալ, որոնք ապահովում են օրգանիզմի տարբեր վիճակները նորմալում և ախտաբանական վիճակներում [5,10]: Ժամանակակից բժշկության մեջ հիվանդի գենոմում կլինիկորեն նշանակալից մուտացիաների նույնականացման համար կիրառվում է մեթոդների լայն սպեկտոր: Գենետիկական խաթարումների հայտնաբերման համար ամենատարածված մեթոդներից են քանակական և որակական ՊՇՌ-ն և սեքվենավորումը [5, 8]: Սակայն առավել ճշգրիտ արդյունք ապահովող համալիր մոտեցում է համարվում հիվանդի գենոմի նուկլեոտիդային հաջորդականության ուղղակի որոշումը, ինչը հնարավոր է սեքվենավորման շնորհիվ [10]:

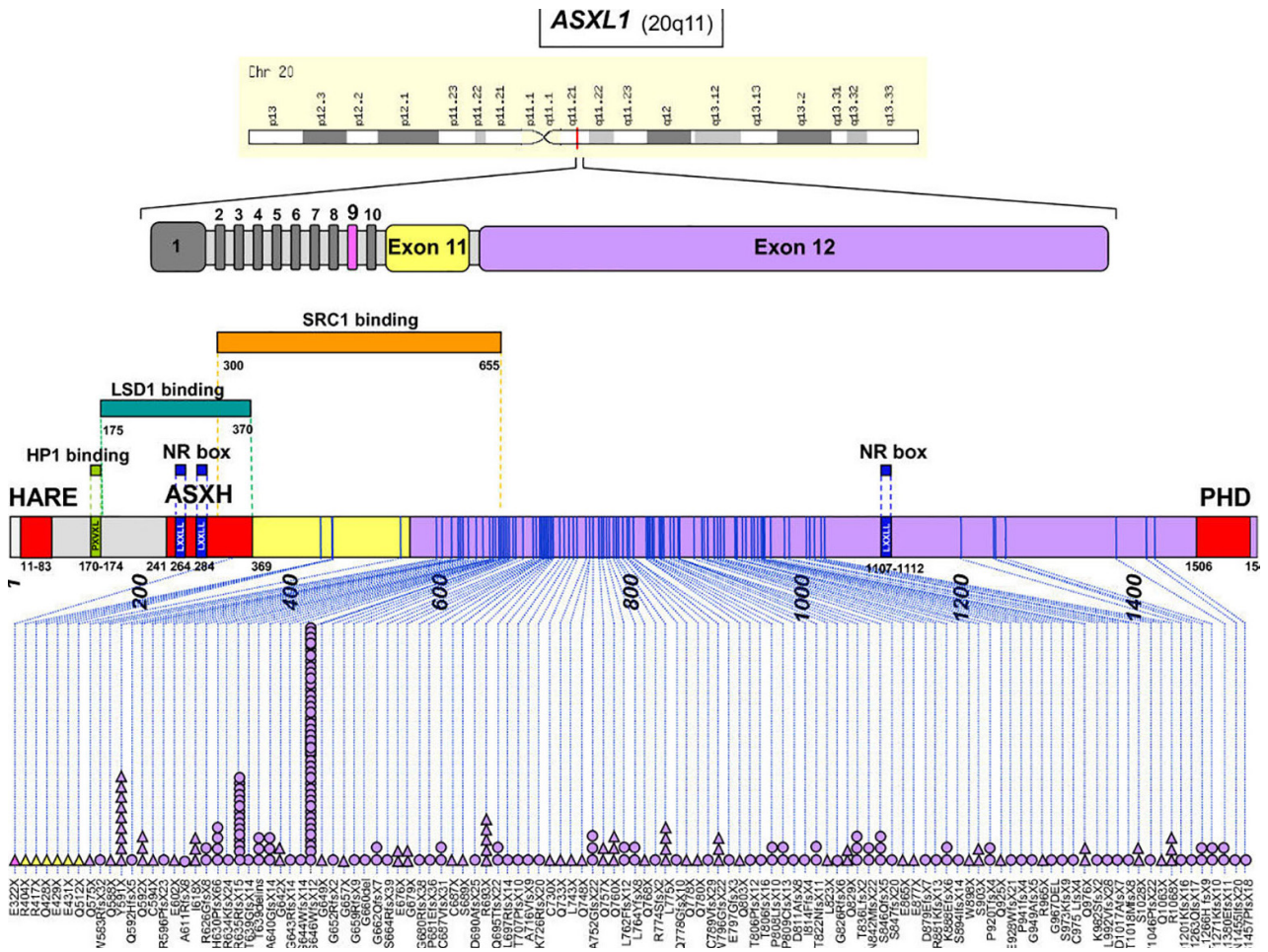
Ինչ վերաբերում է արյունաբանության մեջ գենային մուտացիաների հայտնաբերման կարևորությանը, ապա դեռևս 1951 թ.-ին, երբ Վ.Դամեշեկը առաջարկեց միելոպրոլիֆերատիվ հիվանդությունների դասակարգումը, նա ենթադրում էր, որ հիվանդությունների այս խումբն ունի ընդհանուր պաթոգենետիկ մեխանիզմ: Արդեն 1960 թ., երբ հայտնաբերվեց Ph⁻քրոմոսոմը, միելոպրոլիֆերատիվ հիվանդությունները պայմանականորեն սկսեցին բաժանվել Ph⁻-դրականների և

Ph⁻-բացասականների [16]: Միայն 2005 թ.-ին. հինգ հետազոտական խմբեր հայտնեցին իրենց ուսումնասիրությունների արդյունքները մեկ մուտացիայի առկայության մասին թիրոզինկինազայի գենում JAK2 - JAK2V617F. վալինը փոխարինվում է ֆենիլալանինի 617 դիրքում: Իրական պոլիցիտեմիայով, էսենցիալ թրոմբոցիտոպենիայով և այլ միելոպրոլիֆերատիվ հիվանդություններով տառապող հիվանդների մեծ մասի մոտ հայտնաբերվում է այս մուտացիան [2, 14, 17]:

Միելոպրոլիֆերատիվ հիվանդությունների 5-20% դեպքերում հայտնաբերվում են MPL, TET2, ASXL1, DNMT3A, CBL, LNC, IDH, CARL, RAD21, HRAS և այլ գենային մուտացիաներ: ASXL1 հանդիսանում է բավական հաճախ մուտացվող գեն (սկ. 1, 2): Այն հայտնաբերվում է սոլիդ ուռուցքների և բոլոր տեսակի միելոիդային չարորակ նորագոյացությունների ժամանակ [1, 3]:

ASXL1-ը մասնակցում է քրոմատինի ռեմոդելավորմանը: Այն փոխազդում է PRC2-ի համալիրի հետ [1, 3]: ASXL1-ի մուտացիաները համարվում են «frameshift» կամ « non-sense» հետերոզիգոտ մուտացիաներ: Հիմնականում գտնվում են Էկզոն 13-ում և հանգեցնում են PHD կարբոքսիտերմինալային դոմենի կորստին (Plant Homeodomain), մասնակցում է մեթիլացված լիզինների կապմանը: Դրանք նաև ըստ երևույթին կապված են էքսպրեսիայի սպիտակուցի նվազման կամ կորստի հետ [1, 2, 3, 4]: Առավել հաճախ հանդիպող մուտացիա է գուանինի կրկնապատկումը c.1934dupG, որն էլ հանգեցնում է կադապարի տեղաշարժմանը (p. Gly646TrpfsX12). Այս մուտացիան սոմատիկ չէ, և դրա դերը չարորակ պրոցեսներում դեռ քննարկվում է [15]: Սակայն այն վատ պրոգնոստիկ նշանակություն ունի [1, 2]: Հազվադեպ ASXL1 մուտացիան կարող է առաջանալ 9-րդ Էկզոնում կամ էլ ASXL1 գենը կարող է կորսվել քրոմոսոմ 20 (del (20q)) երկար թևիկի անջատման ճանապարհով [1, 2, 3, 7]:

ASXL1 մուտացիան հանգեցնում է PRC2 համալիրի վերականգնմանը և թիրախ գեների



Նկար 1. ASXL1 և սպիտակուլի սխեմատիկ պատկերը

Ներքևի հատվածի կետերը և եռանկյունները պատկերում են հայտնաբերված տարբեր մուտացիաները, որոնց մեծ մասը տեղակայված է 12-րդ էկզոնում:

գերեքսպրեսիային (մասնավորապես HOXA կլաստերի գեների) [9, 3]:

ASXL1 մուտացիաները հազվադեպ հանդիպում են իրական պոլիցիտոմիաների (PV) և էսենցիալ թրոմբոցիտոպենիաների (<7%) ժամանակ: Դրանք հաճախ հանդիպում են առաջնակի միելոֆիբրոզի դեպքում (PMF) (34,5%) և միելոդիսպլաստիկ համախտանիշի (MDS) ուշ փուլերում, երկրորդային սուր միելոիդային լեյկոզների (AML) (30%) և քրոնիկական միելոմոնոցիտար լեյկոզների ժամանակ (CMML) (~45%) [7]: ASXL1 մուտացիան հազվադեպ նկարագրել են յուզվենիլ միելոմոնոցիտար լեյկոզի (JMML) և ռեֆրակտերային սակավարյունության ժամանակ՝ օղակով սիդերոբլաստներով և թրոմբոցիտոզով (RARS-T): ASXL1 մուտացիաները կարող են կապված լինել այլ MPN մուտացիաների հետ, ինչպիսին է JAK2V617F, MPL, TET2 կամ EZH2 [9,11]. Այս մուտացիաներն ի հայտ են գալիս քրոնիկական ֆագայում և նախորդում են JAK2-ի կամ MPL-ի առաջացմանը: Ինչպես ՄԴՍ-ի, այնպես էլ ՔՍՄ-ի կամ էլ ՍՄԼ-ի դեպքում ASXL1-ը ունի ոչ բարենպաստ պրոգնոստիկ նշանակություն [6]:

Աշխատանքի նպատակն է առանձին դեպքերի

նկարագրման օրինակով ցույց տալ սեքվենավորման մեթոդի կարևորությունը գենային մուտացիաների հայտնաբերման համար:

Հետազոտության նուաթը և մեթոդները

Հետազոտությունը իրականացվել է Պրոֆ. Ռ. Յույանի անվան Արյունաբանական կենտրոնի մոլեկուլային կենսաբանական բաժանմունքում: Վերցվել են միելոպրոլիֆերատիվ հիվանդություններով 5 և սուր լեյկոզով տառապող 3 հիվանդների արյան նմուշները: Կատարվել է ԴՆԹ-ի անջատում, իսկ այնուհետև սեքվենավորում Mini Seq սեքվենատորով (Illumina):

Արդյունքներ և քննարկում

Միելոպրոլիֆերատիվ հիվանդություններով տառապող 5 հիվանդներն էլ մեծահասակներ էին: Նրանցից մեկը քրոնիկական միելոիդ լեյկոզով էր տառապում և գտնվում էր բուժման փուլում: Մյուսն ուներ քրոնիկական եղիտֆիլային լեյկոզ, առաջնակի հիվանդ էր, հետազոտվել էր CHIC2 դելեցիայի հայտնաբերման համար FISH մեթոդով: Արդյունքը բացասական էր:

Gene	Target Region (exon)	Gene	Target Region (exon)	Gene	Target Region (exon)	Gene	Target Region (exon)
<i>ABL1</i>	4-6	<i>DNMT3A</i>	full	<i>KDM6A</i>	full	<i>RAD21</i>	full
<i>ASXL1</i>	12	<i>ETV6/TEL</i>	full	<i>KIT</i>	2, 8-11, 13 + 17	<i>RUNX1</i>	full
<i>ATRX</i>	8-10 and 17-31	<i>EZH2</i>	full	<i>KRAS</i>	2 + 3	<i>SETBP1</i>	4 (partial)
<i>BCOR</i>	full	<i>FBXW7</i>	9 + 10 + 11	<i>MLL</i>	5-8	<i>SF3B1</i>	13-16
<i>BCORL1</i>	full	<i>FLT3</i>	14 + 15 + 20	<i>MPL</i>	10	<i>SMC1A</i>	2, 11, 16 + 17
<i>BRAF</i>	15	<i>GATA1</i>	2	<i>MYD88</i>	3-5	<i>SMC3</i>	10, 13, 19, 23, 25 + 28
<i>CALR</i>	9	<i>GATA2</i>	2-6	<i>NOTCH1</i>	26-28 + 34	<i>SRSF2</i>	1
<i>CBL</i>	8 + 9	<i>GNAS</i>	8 + 9	<i>NPM1</i>	12	<i>STAG2</i>	full
<i>CBLB</i>	9, 10	<i>HRAS</i>	2 + 3	<i>NRAS</i>	2 + 3	<i>TET2</i>	3-11
<i>CBLC</i>	9, 10	<i>IDH1</i>	4	<i>PDGFRA</i>	12, 14, 18	<i>TP53</i>	2-11
<i>CDKN2A</i>	full	<i>IDH2</i>	4	<i>PHF6</i>	full	<i>U2AF1</i>	2 + 6
<i>CEBPA</i>	full	<i>IKZF1</i>	full	<i>PTEN</i>	5 + 7	<i>WT1</i>	7 + 9
<i>CSF3R</i>	14-17	<i>JAK2</i>	12 + 14	<i>PTPN11</i>	3 + 13	<i>ZRSR2</i>	full
<i>CUX1</i>	full	<i>JAK3</i>	13				

Նկար 2. 54 գեների արյունաբանական մուտացիաների ցանկը

Մյուս հիվանդի մոտ միելոպրոլիֆերատիվ հիվանդություն էր հայտնաբերվել և արդեն 3 տարիբուժում էր ստանում: Նա հիվանդության սկզբում հետազոտվել էր JAK2-ի հայտնաբերման համար ՊՇՌ մեթոդով, և արդյունքը դրական էր: Սեքվենավորման մեթոդով կատարվեց նվազագույն մնացորդային հիվանդության (ՆՄՀ) գնահատում, որի արդյունքը բացասական էր:

Հաջորդը առաջնակի միելոպրոլիֆերատիվ

հիվանդությամբ էր և բուժում դեռ չէր ստացել: ՊՇՌ մեթոդով կատարվել էր BCR/ABL-ի տրանսլուկացիայի հայտնաբերման հետազոտություն, որի արդյունքը բացասական էր:

Մյուս հիվանդը նույնպես միելոպրոլիֆերատիվ հիվանդությամբ էր: Նա հետազոտվել էր JAK2-ի հայտնաբերման համար ՊՇՌ մեթոդով, և արդյունքը բացասական էր:

Աղյուսակ 1

Հետազոտված միելոպրոլիֆերատիվ հիվանդություններով տառապող հիվանդների հետազոտությունների արդյունքները

Նմուշ	Ախտորոշումը	Նախկինում հետազոտությունների տեսակը և արդյունքները	Սեքվենավորման արդյունքները
Նմուշ N 1	քրոնիկական միելոիդ լեյկոզ (ԶՄԼ)	-	ASXL1
Նմուշ N 2	քրոնիկական էոզինոֆիլային լեյկոզ	CHIC2 դելեցիան(FISH) բացասական	ASXL1
Նմուշ N 3	Միելոպրոլիֆերատիվ հիվանդություն	JAK2(ՊՇՌ) դրական	ՆՄՀ -ի գնահատում արդյունքը՝ բացասական
Նմուշ N 4	Միելոպրոլիֆերատիվ հիվանդությամբ	BCR/ABL-ի տրանսլուկացիա(ՊՇՌ) բացասական	JAK2
Նմուշ N 5	Միելոպրոլիֆերատիվ հիվանդությամբ	JAK2(ՊՇՌ) բացասական	ASXL1

Այս 5 հիվանդներից 3-ի մոտ սեքվենավորման արդյունքում հայտնաբերվեց ASXL1 մուտացիան (աղ. 1): Այն հայտնաբերվել է հետևյալ տարբերակով՝ Chr20: 31022441, տեղի է ունեցել գուանինի կրկնապատկում՝

Ref: -, Alt: G: Ունի հետևյալ հաջորդականությունը՝ NM_015338.5 (Transcript), c.1934dupG (HGVS cDNA), p.(Gly646TrpfsTer12) (HGVS AA), գտնվում է Էկզոն 13-ում, հետերոզիգոտ է:

Այսպիսով կարելի է եզրակացնել, որ ուռուցքաարյունաբանական հիվանդություններով տառապողների մոտ գենային մուտացիաների հայտնաբերման համար սեքվենավորման մեթոդը անփոխարինելի է: Դրա կիրառությունը հնարավորություն կտա բարձրացնել հիվանդների

բուժման արդյունավետությունը, քանի որ գենային մուտացիաների հայտնաբերման շնորհիվ հնարավոր կլինի բուժման ռազմավարության մեջ ընդգրկել թիրախային դեղամիջոցներ: Դա էլ իր հերթին կնպաստի հիվանդների կյանքի տևողության երակարացմանը և կյանքի որակի բարձրացմանը:

ОБНАРУЖЕНИЕ ГЕННОЙ МУТАЦИИ ASLX1 ПРИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МЕТОДОМ СЕКВЕНИРОВАНИЯ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

^{1,2}Ճագբաշյան Ս.Ս., ¹Ա.Ա.Այվազ, ¹Ա.Ա.Դադայան, ¹Լ.Ա.Գուլիկյան

¹Гематологический центр им. проф. Р.Еоляна МЗ РА,

²Кафедра гематологии ЕГМУ им. М.Гераци

В этом исследовании рассматривается использование новых диагностических молекулярно-генетических методов в медицинской практике. Отбор проб у пациентов, страдающих заболеваниями крови, был произведен с помощью секвенатора нового поколения MiniSeq. Исследована мутация ASLX 1 у пациентов, страдающих миелопролиферативными заболеваниями.

Ключевые слова: секвенирование нового поколения, мутация ASLX 1, миелопролиферативные заболевания, генная мутация

DETECTION OF ASLX 1 GENE MUTATION BY THE METHOD OF NEXT GENERATION SEQUENCING AT A MYELOPROLIFERATIVE DISEASE

^{1,2}S.S.Daghbashyan, ¹A.H.Aywaz, ¹H.A.Dadayan, ¹L.A.Ghulikyan

¹Haematology Center after Prof. R.Yeolyan,

²Department of Hematology, YSMU after M.Heratsi

The use of new diagnostic molecular-genetic methods in medical practices is examined in this research. Sequencing of samples of patients suffering from blood diseases was performed by the new generation analyzer MiniSeq. ASLX 1 mutation in patients with myeloproliferative diseases is discussed in this study.

Key words: next generation sequencing (NGS), ASLX 1, myeloproliferative disease, a mutation of genes

Գրականություն

1. Abdel-Wahab O. et al. ASXL1 mutations promote myeloid transformation through loss of PRC2-mediated gene repression. *Cancer Cell*, 2012, 22, 180-193.
2. Abdel-Wahab O., Kilpivaara O., Patel J., Busque L., Levine R.L. The most commonly reported variant in ASXL1 (c.1934dupG;p.Gly646TrpfsX12) is not a somatic alteration. *Leukemia*, 2010, 24, 1656-1657.
3. Brecqueville M. et al. Mutation analysis of ASXL1, CBL, DNMT3A, IDH1, IDH2, JAK2, MPL, NF1, SF3B1, SUZ12, and TET2 in myeloproliferative neoplasms. *Genes Chromosomes Cancer*, 2012, 51, 743-755.
4. Carbuccioni N. et al. Mutations of ASXL1 gene in myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*, 2009, 23, 2183-2186.
5. Collins F.S., Hamburg M.A. First FDA Authorization for NextGeneration Sequencer. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 369, 2369-2371.
6. Gelsi-Boyer V. et al. ASXL1 mutation is associated with poor prognosis and acute transformation in chronic myelomonocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.*, 2010, 151, 365-375.
7. Gelsi-Boyer V. et al. Mutations of polycomb-associated gene ASXL1 in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.*, 2009, 145, 788-800.
8. Hosomichi K., Jinam T.A., Mitsunaga S., Nakaoka H., Inoue I. Phase-defi ned complete sequencing of the HLA genes by nextgeneration sequencing. *BMC Genomics*, 2013, doi: 10.1186/1471- 2164-14-355.

9. Hoischen A., van Bon B.W., Rodriguez-Santiago B., Gilissen C. De novo nonsense mutations in ASXL1 cause Bohring-Opitz syndrome. *Nat. Genet.*, 2011, 43:729-731. 10.1038/ng.868.
10. Morey M., Fernandez-Marmiesse A., Castineiras D., Fraga J.M., Couce M.L., Cocho J.A. A glimpse into past, present, and future DNA sequencing. *Mol. Genet. Metab.*, 2013, 110:3-24.
11. Ricci C. et al. ASXL1 mutations in primary and secondary myelofibrosis. *British Journal of Haematology*, 2012, 156, 404-407.
12. Shen H. et al. CALR and ASXL1 mutation analysis in 190 patients with essential thrombocythemia. *Leuk. Lymphoma*, 2014, 1-9. doi:10.3109/10428194.2014.939963.
13. Stein B.L. et al. Disruption of the ASXL1 gene is frequent in primary, post-essential thrombocytosis and post-polycythemia vera myelofibrosis, but not essential thrombocytosis or polycythemia vera: analysis of molecular genetics and clinical phenotypes. *Haematologica*, 2011, 96, 1462-1469.
14. Tefferi A. The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek. *Leukemia*, 2008, Jan., 22(1):3-13. Epub 2007 Sep 20.
15. Véronique Gelsi-Boyer, Mandy Brecqueville et al. Mutations in ASXL1 are associated with poor prognosis across the spectrum of malignant myeloid diseases *Journal of Hematology& Oncology*, 2012, 5:12 © Gelsi-Boyer et al; licensee BioMed. Central Ltd., 2012.
16. Zhi-Jie Kang, Yu-Fei Liu, Ling-Zhi Xu, Zi-Jie Long, Dan Huang, Ya Yang, Bing Liu, Jiu-Xing Feng, Yu-Jia Pan, Jin-Song Yan. The Philadelphia chromosome in leukemogenesis and. *Quentin Liu* Published online, 2016, May 27. doi: 10.1186/s40880-016-0108-0.
17. Zhao R., Xing S., Li Z., Fu X., Li Q., Krantz S.B. et al. Identification of an acquired JAK2 mutation in polycythemia vera. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280(24):22788-92. [PMC free article] [PubMed].

Поступила 15.10.2017

Принята к печати 18.12.2017

ՀՏԴ 616-092.19

ՄԱԿԵՐԿԱՄՆԵՐԻ ՍՅՆԹԵԶԻՆ ԳՈՐԾՈՒՆԵՈՒԹՅԱՆ ՊԱՏԱՍԽԱՆԸ ՕՐԳԱՆԻԶՄԻ ԿՈՂՄԻՑ**¹Է.Ե.Նազարեթյան, ²Ն.Բ.Բեգլարյան***¹Մ.Հերացու անվան ԵՊԲՀ ներքին հիվանդությունների պրոպեդևտիկայի ամբիոն:**²«Աստղիկ» ԲԿ*

Հաշվի առնելով, որ գրականության մեջ մակերիկամների գործունեության ֆունկցիոնալ խանգարումների մասին հետազոտությունները բավարար չեն, հետազոտությունը կատարվել է այս ոլորտում, որի նպատակն է եղել ուսումնասիրել մակերիկամների հորմոնների անցողիկ՝ սթրեսային շեղումների հետևանքով ի հայտ եկած կլինիկական ախտանիշները: Հետազոտվող 109 հիվանդները բաժանվել են հինգ խմբերի: Հետազոտության արդյունքում պարզվել է, որ բոլոր խմբերի հիվանդների մոտ 40%-ից ավելի դեպքերում դիտվել են հետևյալ ախտանիշները՝ նյարդային լարվածություն, ընդհանուր թուլություն, շուտ հոգնածություն, սրտխփոց, գլխացավեր, տրամադրության անկում: 20% և ավելի դեպքերում գ.ճ. (զարկերակային ճնշում) բարձրացում, գ.ճ. նվազում, գլխի մազաթափություն, քաշի ավելացում, առատ քրտինք: Այսպիսով մակերիկամների ֆունկցիոնալ խանգարումները առաջացնում են ախտանիշների խումբ, որը կարելի է դիտարկել որպես սիպտոմոկոմպլեքս՝ սինդրոմ:

Բանալի բառեր՝ *մակերիկամ, սթրեսային գործունեություն, ախտանիշներ, ֆունկցիոնալ խաթարում*

Մակերիկամի գործունեության խաթարումը երկարատև սթրեսի պատճառով գիտական վեճերի առարկա է:

Մի շարք հոդվածներ սվիրված են ֆունկցիոնալ հիպերկորտիցիզմին [2]: Դրանցում ապացուցվում է, որ ֆունկցիոնալ հիպերկորտիցիզմը առաջանում է այն վիճակների ժամանակ, որոնք ունակ են քրոնիկ կերպով ակտիվացնել հիպոթալամո-հիպոֆիզ-մակերիկամային առանցքը և սովորաբար առաջանում է մեծ դեպրեսիաների, անոռեքսիայի, բուլեմիայի, ակոհոլիզմի, շաքարային դիաբետի, ճարպակալման, պոլիկիստոզ ձվարանների համախտանիշի, օբստրուկտիվ քնի ապնոէ սինդրոմի, պանիկ ախտահարման, գեներալիզացված անհանգստության, հերթափոխով աշխատանքի և երիկամային հիվանդության վերջնական փուլի ժամանակ:

Որոշ աղբյուրներում խոսվում է այսպես կոչված «մակերիկամների հոգնածության» մասին [1, 3, 5], որտեղ նշվում է, որ ցանկացած խրոնիկ սթրեսային վիճակ, որն ունակ է քրոնիկական կերպով ակտիվացնելու հիպոթալամո-հիպոֆիզ-մակերիկամային առանցքը, մակերիկամներին բերում է սթրեսային՝ վթարային ռեժիմով աշխատանքի: Իսկ համաձայն Հանս Սեյլեյի [21]՝ երբ մակերիկամները երկարատև աշխատում են սթրեսային ռեժիմով, նրանք անցնում են ֆունկցիոնալ մի քանի փուլերով՝ 1-ին՝ ահագանգի փուլ, 2-րդ՝ ռեգիստենտականության փուլ և 3-րդ՝ հյուծման փուլ, երբ օրգանն այլևս ի վիճակի չէ դիմակայել սթրեսի ներգործությանը և հանձնվում է:

Վերլուծելով առկա գրականության աղբյուրները՝ հասկանում ենք, որ մակերիկամների գործունեության ֆունկցիոնալ խանգարումները, որոնք առաջանում են քրոնիկ սթրեսի հետևանքով, գիտական գրականության մեջ քիչ են արծարծված: Ելնելով վերը նշվածից՝ հասկանում ենք, որ անհրաժեշտ է ավելի խոր հետազոտություն անցկացնել և ուսումնասիրել մակերիկամների ֆունկցիոնալ գեր- և թերակտիվ

վիճակների ազդեցությունը ամբողջ օրգանիզմի գործունեության վրա:

Հետազոտման նպատակն է ուսումնասիրել մակերիկամների հորմոնների անցողիկ՝ սթրեսային շեղումների հետևանքով ի հայտ եկած կլինիկական ախտանիշները:

Հետազոտության նյութը և մեթոդները

Հետազոտության մեջ ընդգրկվել են 2012-2017թթ.ը «Մալաթա» ԲԿ դիմած հիվանդներ, որոնք ունեին որոշակի նմանատիպ գանգատներ: Հիվանդների մոտ մի շարք այլ հետազոտություններից բացի հետազոտվել է մակերիկամի խրճային և ցանցային շերտերում արտադրվող հորմոնների մակարդակը՝ կորտիզոլի (Cortisol), դեհիդրոէպիանդրոստերոն սուլֆատի (DHEA-S)՝ որպես սթրեսին՝ ադրենոկորտիկոտրոպ հորմոնին (ACTH) պատասխան տվող մակերիկամի շերտերի հորմոններ: Դիմած հիվանդներից հետազոտության մեջ ընդգրկվել են մակերիկամների՝ վերը նշված հորմոնների թեթևակի շեղումներով 109 հիվանդներ: Շեղումները եղել են թե՛ նորմալից դեպի վեր՝ հորմոնի գերարտադրության կողմ, թե՛ դեպի վար՝ թերարտադրության կողմ: Այս երկու ուղղությանը շեղումներն էլ համարվել են միևնույն ախտաբանական պրոցեսի տարբեր փուլեր, քանի որ հորմոնի գերարտադրությունը գնահատվել է որպես սթրեսի նկատմամբ մակերիկամային ահագանգի շրջան, միզուցե նաև ռեգիստենտականության, իսկ թերարտադրությունը՝ մակերիկամների հյուծման մասին է խոսում սթրեսին դիմակայելու ընթացքում: Մակերիկամի օրգանական հիվանդությունները ժխտվել են հետևյալ կերպ. Կուշինգի սինդրոմը ժխտվել է երեկոյան 1մգ դեքսամետազոնային թեստով, հիպո- և հիպեր DHEA-S-եմիայի ֆունկցիոնալ բնույթը հաստատվում է դինամիկ հսկողությամբ, երբ որոշ ժամանակ անց ունենում ենք հորմոնի մակարդակի վերականգնում: Ֆունկցիոնալ հիպոկորտիզոլեմիայի դեպք չի գրանցվել, և սինակտենային փորձի կարիք չի եղել:

Հորմոնները վերցվել են առավոտյան 8-8.30-ի սահմաններում, նախորդ 2 օրերին հիվանդները չեն զբաղվել ֆիզիկական ակտիվությամբ, սթրեսի չեն ենթարկվել, քաղցր և սուրճ չեն օգտագործել, որպեսզի հայտնաբերված հիպերկորտիզոլեմիան չվերագրվի սուր սթրեսայինին:

Ստացված արդյունքներ

Ընդհանուր առմամբ վերլուծության են ենթարկվել 109 հիվանդների տվյալներ: Հորմոնալ շեղումները եղել են ոչ միանման: Ըստ շեղումների տեսակի՝ հիվանդները բաժանվել են մի քանի խմբերի՝

1. Հիվանդներ, որոնց մոտ եղել է միայն կորտիզոլի մակարդակի բարձրացում 68 հիվանդ:

2. Հիվանդներ, որոնց մոտ եղել են և՛ կորտիզոլի, և՛ DHEA-S-ի մակարդակի բարձրացում 13 հիվանդ:

3. Հիվանդներ, որոնց մոտ եղել է միայն DHEA-S-ի մակարդակի բարձրացում 13 հոգի:

4. Հիվանդներ, որոնց մոտ եղել է միայն DHEA-S-ի մակարդակի նվազում 8 հոգի:

5. Հիվանդներ, որոնց մոտ եղել է կորտիզոլի մակարդակի բարձրացում և DHEA-S-ի մակարդակի իջեցում 2 հոգի:

Վերլուծվել են վերը նշված խմբերում հիվանդների ախտանիշները:

Այսպես, առաջին խմբի՝ միայն հիպերկորտիզոլեմիա ունեցող հիվանդների ախտանիշները՝ ըստ քանակի և ստկոսային հարաբերությունները՝ աղյուսակ 1.

Աղյուսակ 1

Միայն հիպերկորտիզոլեմիա ունեցող հիվանդների խումբ

Ախտանիշ	Հիվանդ. թիվ	Ընդ. հիվանդներ	%
Նյարդ. լարված.	62	73	84,9
Ընդ. թուլութ.	51	73	69,9
Շուտ հոգնածութ.	50	73	68,5
Սրտխփոց	46	73	63,0
Գլխացավեր	45	73	61,6
Տրամ. անկում	31	73	42,5
Անքնություն	27	73	37,0
Չ.ճ. ↑ (զարկերակային ճնշում)	27	73	37,0
Ձեռքերի թմրած.	26	73	35,6
Գլխի մազաթափ.	26	73	35,6
Չ.ճ. ↓	24	73	32,9
Ողնաշարի ցավեր	23	73	31,5
Գլխապտույտ	23	73	31,5
Առատ քրտնիկք	21	73	28,8
Հոդացավեր	16	73	21,9
Հևոց	16	73	21,9
Խեղդոցի զգացում	15	73	20,5
Ձեռքերի դող	15	73	20,5
Մրսկանություն	14	73	19,2
Քաշի ավելացում	13	73	17,8
Քաշի նվազում	11	73	15,1
Վախեր	8	73	11,0
Պիգմենտային բծեր	6	73	8,2
Մկանային ձգվածութ.	6	73	8,2

Երկրորդ խմբում Cortisol-ի և DHEA-S-ի բարձրացում ունեցող հիվանդների ախտանիշների վերլուծություն՝ աղյուսակ 2.

Աղյուսակ 2

Cortisol-ի և DHEA-S-ի բարձրացում ունեցող հիվանդների խումբ

Ախտանիշ	Հիվանդ. թիվ	Ընդ. հիվանդներ	%
Նյարդ. լարված.	13	13	100
Շուտ հոգևածուրթ.	11	13	84,6
Սրտխփոց	11	13	84,6
Ընդ. թուլութ.	10	13	76,9
Տրամ. անկում	10	13	76,9
Գլխացավեր	8	13	61,5
Գլխի մազաթափ.	5	13	38,5
Ողնաշարի ցավեր	5	13	38,5
Առատ քրտնիկք	5	13	38,5
Քաշի ավելացում	4	13	30,8
Անքնություն	3	13	23,1
Չ.ճ. ↑	3	13	23,1
Չ.ճ. ↓	3	13	23,1
Խեղդոցի զգացում	3	13	23,1
Մկանային ձգվածութ.	3	13	23,1
Ձեռքերի թմրած.	2	13	15,4
Գլխապտույտ	1	13	7,7
Հոդացավեր	1	13	7,7
Հևոց	1	13	7,7
Ձեռքերի դող	1	13	7,7
Մրսկանություն	1	13	7,7
Քաշի նվազում	1	13	7,7
Վախեր	0	13	0

Երրորդ խմբում DHEA-S-ի բարձրացում ունեցող հիվանդների ախտանիշների վերլուծություն՝ աղյուսակ 3.

Աղյուսակ 3

DHEA-S-ի բարձրացում ունեցող հիվանդների խումբ

Ախտանիշ	Հիվանդ. թիվ	Ընդ. հիվանդներ	%
Ընդ. թուլութ.	10	13	76,9
Նյարդ. լարված.	9	13	69,2
Սրտխփոց	8	13	61,5
Քաշի ավելացում	8	13	61,5
Շուտ հոգևածուրթ.	7	13	53,8
Տրամ. անկում	6	13	46,2
Գլխացավեր	6	13	46,2
Առատ քրտնիկք	5	13	38,5
Խեղդոցի զգացում	5	13	38,5
Գլխի մազաթափ.	4	13	30,8
Մկանային ձգվածութ.	4	13	30,8
Անքնություն	3	13	23,1
Չ.ճ. ↑	3	13	23,1
Չ.ճ. ↓	3	13	23,1
Հոդացավեր	3	13	23,1

Ողնաշարի ցավեր	2	13	15,4
Գլխապտույտ	2	13	15,4
Հևոց	2	13	15,4
Չեռքերի դող	2	13	15,4
Մրսկանություն	2	13	15,4
Չեռքերի թմրած.	0	13	0,0
Քաշի նվազում	0	13	0,0
Վախեր	0	13	0
Պիգմենտային բծեր	0	13	0

Չորրորդ խմբում DHEA-S-ի իջեցում ունեցող հիվանդների ախտանիշների վերլուծություն՝ աղյուսակ 4.

Աղյուսակ 4

DHEA-S-ի իջեցում ունեցող հիվանդների խումբ

Ախտանիշ	Հիվանդ. թիվ	Ընդ. հիվանդներ	%
Ընդ. թուլութ.	8	8	100
Շուտ հոգնածութ.	7	8	87,5
Գլխացավեր	6	8	75,0
Գլխի մազաթափ.	6	8	75,0
Նյարդ. լարված.	5	8	62,5
Ողնաշարի ցավեր	5	8	62,5
Սրտխփոց	4	8	50,0
Քաշի ավելացում	4	8	50,0
Տրամ. անկում	4	8	50,0
Մկանային ձգվածութ.	4	8	50,0
Չ.ճ. ↑	4	8	50,0
Առատ քրտնիկնք	3	8	37,5
Չ.ճ. ↓	3	8	37,5
Հոդացավեր	3	8	37,5
Գլխապտույտ	3	8	37,5
Չեռքերի թմրած.	3	8	37,5
Խեղդոցի զգացում	2	8	25,0
Անքնություն	2	8	25,0
Հևոց	1	8	12,5
Պիգմենտային բծեր	1	8	12,5
Չեռքերի դող	0	8	0,0
Մրսկանություն	0	8	0,0
Քաշի նվազում	0	8	0,0
Վախեր	0	8	0

Հինգերորդ խմբի՝ Cortisol ↑, DHEA-S ↓ խմբում ախտանիշների վերլուծություն՝ աղյուսակ 5.

Աղյուսակ 5

Cortisol ↑ և DHEA-S ↓ հիվանդների խումբ

Ախտանիշ	Հիվանդ. թիվ	Ընդ. հիվանդներ	%
Նյարդ. լարված.	2	2	100
Ընդ. թուլութ.	2	2	100
Շուտ հոգնածութ.	2	2	100

Գլխացավեր	2	2	100
Սրտխփոց	2	2	100
Տրամ. անկում	1	2	50
Անքնություն	1	2	50
Ձեռքերի թմրած.	2	2	100
Չ.ճ. ↑	1	2	50
Չ.ճ. ↓	1	2	50
Հոդացավեր	1	2	50

Արդյունքների վերլուծություն և եզրակացություն

Վերլուծելը, թե ինչպիսի ընդհանուր գանգատներ ունեն բոլոր խմբերի հիվանդները: Այն ախտանիշները, որոնք բոլոր խմբերում ի հայտ են եկել 40%-ից ավելի դեպքերում, հետևյալներն են՝ նյարդային լարվածություն, ընդհանուր թուլություն, շուտ հոգնածություն, սրտխփոց, գլխացավեր, տրամադրության անկում: Մյուս՝ հաճախ հանդիպող ախտանիշներից՝ 20 և

ավելի տոկոս դեպքերում՝ գ.ճ. (զարկերակային ճնշում) բարձրացում, գ.ճ. նվազում, գլխի մազաթափություն, քաշի ավելացում, առատ քրտիկ:

Այսպիսով՝ սթրեսի արդյունքում հայտնաբերվող մակերիկամային հորմոնալ փոփոխությունները, որոնք ֆունկցիոնալ են և անցողիկ, անհետևանք չեն մնում օրգանիզմի կողմից: Նրանք առաջացնում են սիմպտոմների մի խումբ, որը կարելի է դիտարկել որպես սիմպտոմոկոմպլեքս՝ սինդրոմ, ինչի պատճառը մակերիկամների խաթարված՝ տուժած աշխատանքն է:

РЕАКЦИЯ ОРГАНИЗМА НА СТРЕССОВУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НАДПОЧЕЧНИКОВ

¹Ե.Ե.Նազարեյան, ²Ն.Բ.Բեգլարյան

¹Մ.Հերացու անվան ԵՊՀ ներքին հիվանդությունների պրոպեդեուտիկայի ամբիոն,
²«Աստղիկ» ԲԿ

Ввиду того, что в литературе мало сведений о функциональных расстройствах надпочечников, данное исследование было проведено в этой области, и его целью было изучение клинических симптомов при транзитном отклонении надпочечниковых гормонов в результате стресса. Исследуемые 109 больных были разделены на пять групп. В результате исследования было обнаружено, что во всех группах с частотой 40% и более встречались следующие симптомы: нервная возбудимость, общая слабость, быстрая утомляемость, сердцебиение, головные боли, упадок настроения. Жалобы с частотой 20% и более: повышение/понижение артериального давления, выпадение волос на голове, прибавление веса, обильное потоотделение. Таким образом, функциональные расстройства надпочечников в результате стресса вызывают группу симптомов, которые можно рассматривать как симптомокомплекс – синдром.

Ключевые слова: надпочечники, стресс, симптомы, функциональное расстройство

HUMAN BODY'S RESPONSE TO A STRESSFUL ACTIVITY OF ADRENALS

¹E.E.Nazaretyan, ²N.B.Beglaryan

¹ Department of Propaedeutics of Internal diseases, YSMU after M.Heratsi,
²"Astghik" Medical Center

The area of adrenals functional disorders has been selected because of its being understudied and undiscovered in literature. The purpose of this study is to identify and research clinical symptoms caused by adrenals' hormonal disorders. The examined 109 patients were divided into five groups. 40 per cents of the patients reported about such symptoms as anxiety, fatigue, weakness, palpitation, headache and mood changes, 20 and more per cents of the complaints included blood pressure ups and downs, hair loss, weight gain and sweating. Thus, the functional disorders of adrenals result in the above-mentioned groups of symptoms that can be regarded as a symptom complex – syndrome.

Key words: adrenals, stress activity, symptom, functional disorders

Գրականություն

1. Michael Lam, Dorine Lam, R.D., Adrenal Fatigue Syndrome. Reclaim Your Energy and Vitality with Clinically Proven Natural Programs. USA, 2012, 476 p.
2. Giacomo Tirabassi, Maeco Boscaro, Giorgio Arnaldi. Harmful effects of functional hypercortisolism: a working hypothesis. Endocrin, 2014, 46:370-386.
3. James L.Wilson. Adrenal Fatigue. The 21st Century Stress Syndrome. USA, 2000, 362 p.
4. Tattersall R.B. Hypoadrenia or "A Bit of Addison's Disease". Medical History, 1999, 43(4): 450-467.
5. John W.Tintera. The Hypoadrenocortical State and Its Management. New York State, Journal of Medicine, 1955, v. 55, N 13: 1-13.
6. Guido Di Dalmezi, Christina M.Berr, Martin Fassnacht, Felix Beuschlein, and Martin Reincke. Adrenal function after adrenalectomy for subclinical hypercortisolism and Cushing's Syndrome: a systematic review of the literature. J. Clin. Endocrinol. Metab., August, 2014, 99(8): 2637-2645.
7. Ганс Селье. Стресс без дистресса. Москва, «Прогресс», 1982, 212 с.
8. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. Москва, "Медицина", 2002, 752с.
9. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология. Санкт-Петербург, «Питер», 2002, 566с.
10. Шмидт Р., Тевс. Г. Физиология человека 2. Москва, «Мир», 1996, 642с.

*Поступила 04.11.2017
Принята к печати 21.12.2017*

UDC 543.544

SEPARATION OF RAT SERUM PROTEINS BY CAPILLARY ZONE ELECTROPHORESIS. COMPARISON OF ELECTROPHORETIC PROPERTIES OF RAT AND BOVINE SERUM ALBUMINS**L.M.Arshakyan***Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of NAS RA, Yerevan*

The evaluation of serum proteins and their electrophoretic pattern is a well-established laboratory method in the diagnosis of many diseases in humans, which has replaced the biochemical definition of the concentrations of albumin and the ratio of albumin to globulins.

The goal of this study was to optimize the method of rat serum proteins separation by Capillary Zone Electrophoresis (CZE), which can be then used in the practice of diagnosing, investigation the pathogenesis of diseases and dynamics of their treatment. In addition, the comparison of electrophoretic properties of rat serum albumin with bovine serum albumin is carried out in experimental conditions.

The studies have shown that in conditions of 30 mmol/l concentration of the electrolyte, the resolution is higher in the case of separation voltage at 10 kV, comparing with a 20kV, but the more efficacious and fast separation recorded at 20 kV.

Keywords: *Capillary Zone Electrophoresis (CZE), bovine serum albumin, rat serum albumin, electrophoretic pattern, efficiency*

Protein electrophoresis is a common proven technique to determine the protein components of plasma or serum in human, veterinary, and laboratory animal medicine. Changes in albumin and globulin protein levels can provide early and valuable diagnostic and prognostic information [1]. Over the past 25 years, Capillary Electrophoresis (CE) as an analytical tool has shown great promise in replacing many conventional clinical laboratory methods. The evaluation of serum proteins and their electrophoretic pattern is a well-established laboratory method in the diagnosis of many diseases in humans, which has replaced the biochemical determination of the concentrations of albumin and the ratio of albumin to globulins [2].

The goal of this study was to optimize the method of rat serum proteins separation by Capillary Zone Electrophoresis (CZE) which can be then used in the practice of diagnosing, treating the disease and investigation their dynamics. As well, we want to compare the rat serum albumin (RSA) electrophoretic properties with bovine serum albumin (BSA).

Material and Methods

Sample preparation. Blood samples were collected via cardiac puncture without anticoagulant from healthy rats. It permits to have informative stages because the blood that enriches the liver with nutrients immediately passes to the heart. Additionally, it can be used to obtain large volume samples (upwards of 1 ml in some rats). The blood samples may be used repeatedly across experimental days standing at room temperature for 30 min [3], then 2-4 hour in -40C temperature, then after centrifuged 2000g 10 min to separate serum. Serum was diluted 1:39 in Milli-Q water. As an albumin standard is used, it was prepared a 1 mg/ml BSA solution. All samples and solutions were prepared with ultra-pure water from a Milli-Q system (Millipore, Germany).

Instrumentation. Capillary electrophoresis was performed on an HP3DCE (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany) instrument equipped with a built-in diode array UV/Vis detection system. Separation and analysis were carried out in a bubble-cell, uncoated fused-silica capillary tube (50 μm id, 48.5 cm total length, and 40 cm effective length) [4]. The capillary in the cartridge was thermostated at the 20°C temperature. Data were collected and analysis by using ChemStation software (Agilent Technologies). All peaks scanned in 190 to 600 nm.

CZE Run Conditions. As separation electrolyte used a borate buffer, new capillaries, before the use, were conditioned by rinsing with 1mol/L NaOH for 20 min, then 0.1mol/L NaOH for 20 min, then with ultrapure water for 20 min and finally followed by the used carrier electrolyte for 10 min. At the beginning of each day and between the runs, the capillary was conditioned 0.1mol/L NaOH, Milli-Q water and separation buffer at 50 mbar for 3 min for each solution. Prior to analysis all electrolytes and samples were filtered through a 0.45 μm membrane filter and degassed by ultrasonication [5]. Sample injection was performed hydrodynamically.

Efficiency and resolution values. The quality of the separations obtained was evaluated by calculating efficiency and resolution values. Efficiency was measured for albumin and resolution was measured between albumin and neighbor peak. The formula applied for measuring efficiency, expressed as the number of theoretical plates (N), was the following: $N = 5.54 (t_m / W_h)$ where t_m represents migration time and W_h peak width at half-peak height. For measuring resolution (R), the formula used was the following: $R = 2(t_2 - t_1) / (W_2)$ where t_1 and t_2 represent the migration times of 2 adjacent peaks, and W_2 represents the width at the baseline of the slower moving peak [6].

Results and discussion

The studies have shown that, as an albumin standard BSA, the most informative data have been obtained under the conditions of a 30 mmol/l of electrolyte (pH=10), 450 mbar/sec of hydrodynamic injection and 0 kV voltage measured at 200nm wavelength (table 1,2

figure 1). Under the same conditions, separating the rat serum proteins and comparing the electrophoretic pattern of rat (RSA) and bovine (BSA) serum albumins, we propose that RSA demonstrated a higher mobility than BSA (figure 2), which is apparently conditioned by its structural differences.

Table 1

Chromatographic accuracy parameters for BSA by CZE

Chromatographic parameters	50 mM Borate buffer (pH=10)/ 10kV voltage		30 mM Borate buffer (pH=10)/ 20kV voltage	
	mean	RSD %	mean	RSD %
Retention time	17.62	0.17	9.96	0.68
Height	23.23	7.15	37.19	8.58
Area	1164.77	6.608	903.57	7.02

RSD% - relative standard deviation

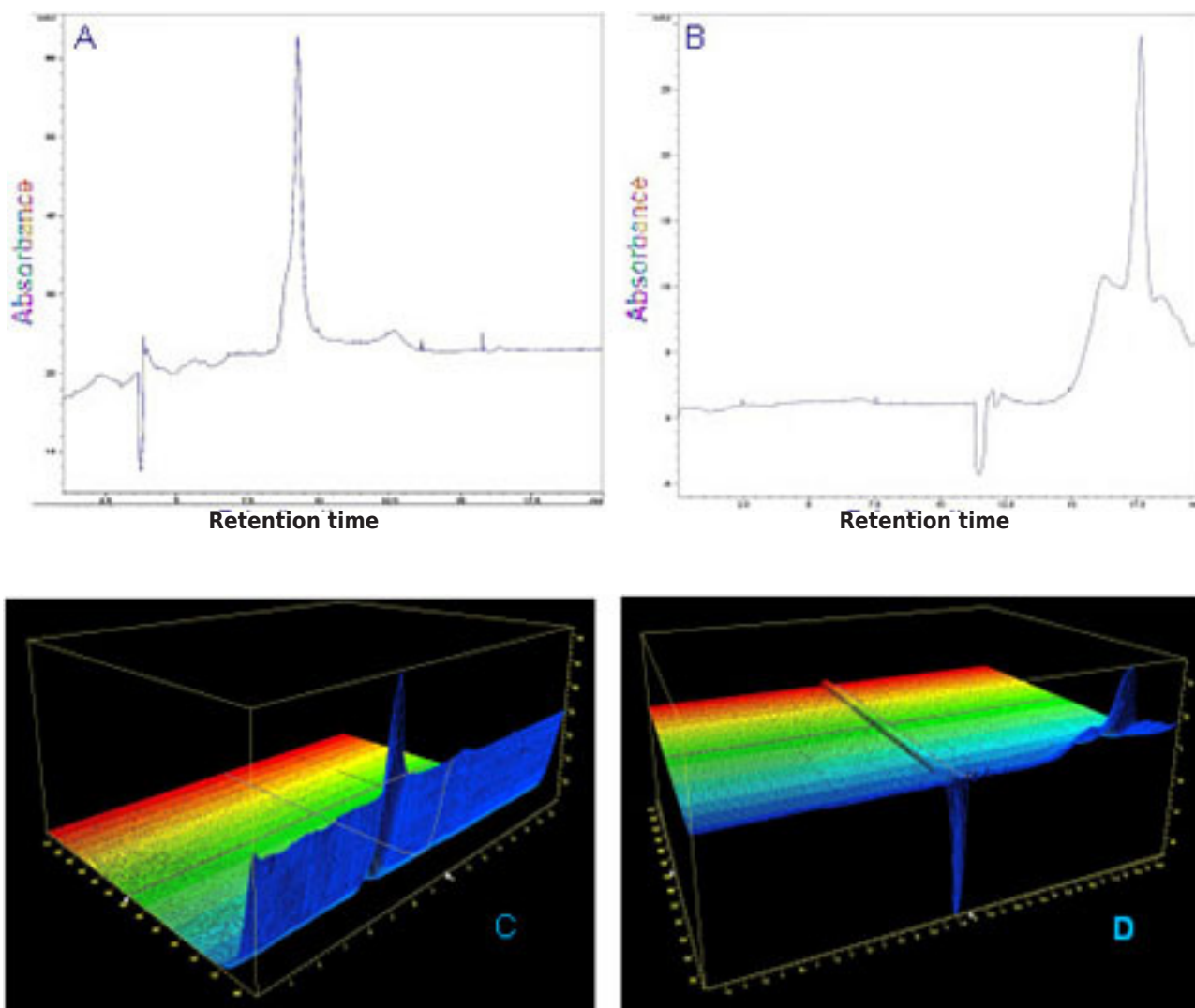


Figure 1. CZE Electrophoregrams of BSA (1mg/ml in Milli-Q water). Separation Conditions: Uncoated fused-silica capillary (48.5 cm_50 mm ID, 40 cm effective length); temperature: 20oC; detection: DAD detector at 200nm; hydrodynamic injection for 20 S (40 mbar). A. running buffer: 30 mmol/l Borate buffer (pH=10), applied voltage: 20kV. B. running buffer: 50 mmol/l Borate buffer (pH=10), applied voltage: 10kV. C. 3D plot of chromatogramm A. D. 3D plot of chromatogramm B

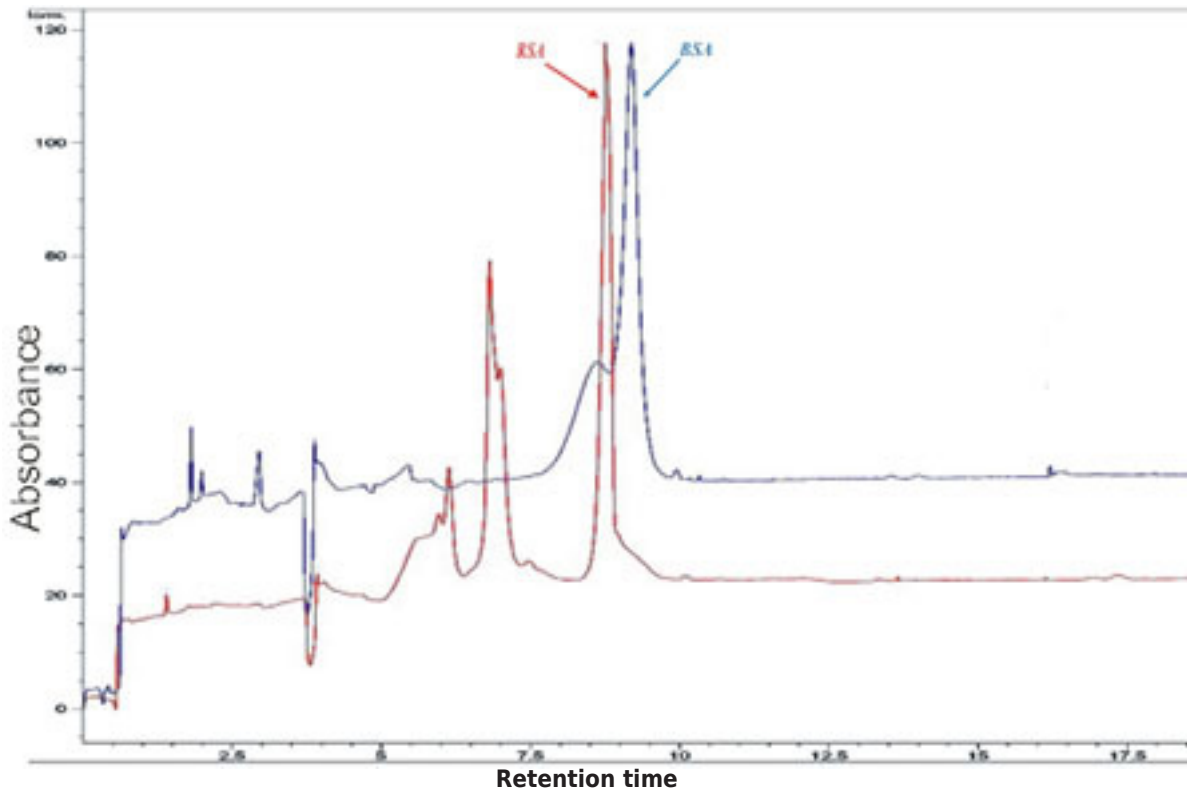


Figure 2. Comparison electropherograms of BSA (1mg/ml in Milli-Q water) and Rat serum albumin (RSA). Arrows indicate the migration times of albumins. Separation Conditions: Uncoated fused-silica capillary (48.5 cm ID, 40 cm effective length); temperature: 20oC; hydrodynamic injection for 20 S (40 mbar). Running buffer: 30 mmol/l Borate buffer (pH=10); applied voltage: 20 kV; detection: DAD detector at 200nm

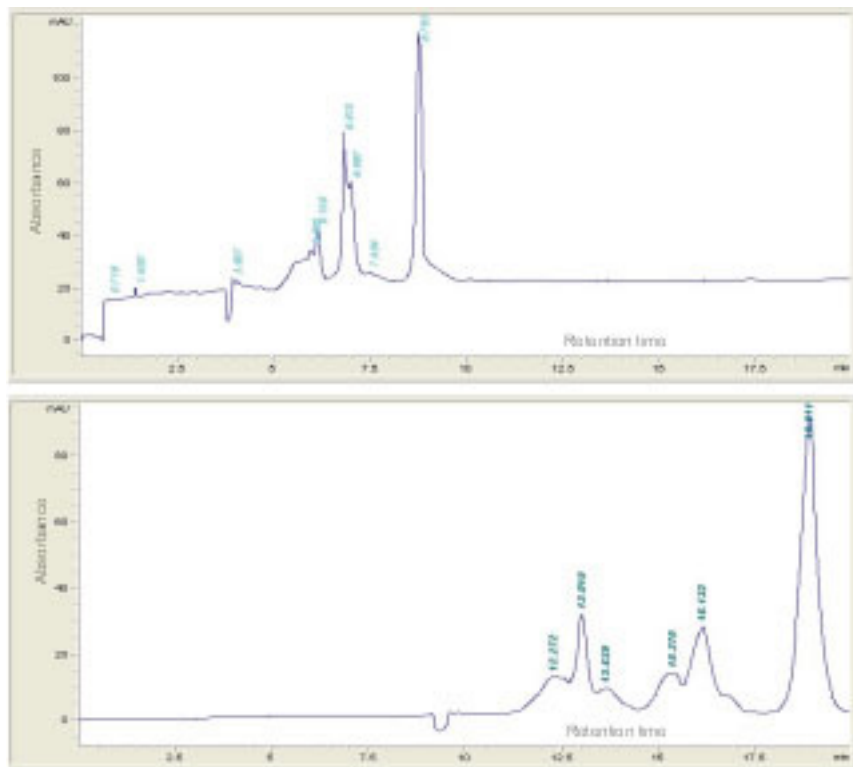


Figure 3. Capillary electrophoresis separation of rat serum proteins. Capillary: 50-µm i.d. 48.5 cm long (40 cm to detector). Electrolyte: 30 mM Borate buffer (pH=10). Injection conditions: hydrodynamic injection for 10 S at 40 mbar. Temperature: 20oC. DAD detection at 200 nm. A. applied voltage +20 kV B. applied voltage +10 kV

Examination of efficiency and resolution of separation of rat serum proteins under the conditions of 30 mmol/l concentration of the electrolyte and different voltages has shown that the efficiency (the number of theoretical plates of capillaries for albumin) is higher in the case of separation voltage 20 kV ($N=1.7 \times 10^5$, $R=25.5$) comparing with a 10

kV ($N=5.0 \times 10^4$) (figure 3), but the better resolution is recorded at 10 kV ($R=27.8$). High voltage gives short separation times, but repercussion for the quality of the separation [7]. It can be explained by the fact that the protein absorption in the rapid division decreases, which proves the high effectiveness of the separation in high voltage conditions.

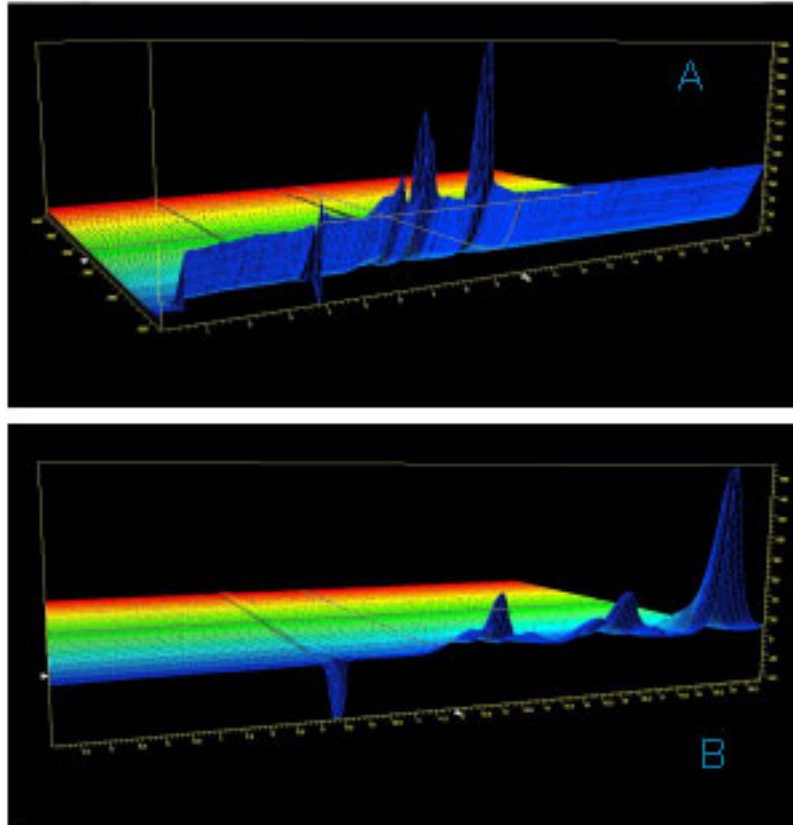


Figure 4. 3D plot of rat serum proteins' electrophoregrams. A. Applied voltage +20 Kv; B. Applied voltage +10 kV. 1 and 4 figures (spatial images) show that the highest UV absorption was recorded at a 200 nm wavelength that corresponds to the literature data for serum proteins. In the case of other wavelengths, absorption has not been recorded, which indicates the cleanliness of the injected samples

ԱՌՆԵՏԻ ՇԻՃՈՒԿԱՅԻՆ ՄՊԻՏԱԿՈՒՅՆԵՐԻ ԲԱԺԱՆՈՒՄԸ ՄԱՁԱՆՈԹԱՅԻՆ ՉՈՒՆԱՅԻՆ ԷԼԵԿՏՐՈՖՈՐԵՏԻ ԵՂԱՆԱԿՈՎ: ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ԵՎ ԵՁԱՆ ՇԻՃՈՒԿԱՅԻՆ ԱԼԲՈՒՄԻՆՆԵՐԻ ԷԼԵԿՏՐՈՖՈՐԵՏԻԿ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԻ ՀԱՍԵՄԱՏՈՒՄԸ

Լ.Մ.Արշակյան

ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կոնտրոլ, Երևան

Շիճուկային սպիտակուցների և դրանց էլեկտրոֆորետիկ ցուցանիշների գնահատումը մարդկանց մոտ մի շարք հիվանդությունների ախտորոշման համար հայտնի, լավ մշակված լաբորատոր մեթոդ է, որը փոխարինում է ալբումինի քանակական և ալբումին/գլոբուլին հարաբերության որոշման մեթոդներին:

Աշխատանքի նպատակն է օպտիմալացնել առնետի շիճուկային սպիտակուցների որոշման և բաժանման մեթոդը մազանոթային էլեկտրոֆորեզի եղանակով, որը հետագայում կարող է կիրառվել հիվանդությունների ախտորոշման, բուժման և նրանց դիսամիկայի փոփոխությունների ուսումնասիրման պրակտիկայում, ինչպես նաև գնահատել առնետի և եզան շիճուկային ալբումինների էլեկտրոֆորետիկ հատկությունները փորձարարական պայմաններում:

Ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ էլեկտրոլիտի 30մմոլ/լ կոնցենտրացիայի պայմաններում թեպետ ավելի բարձր արդյունավետություն գրանցվել է կիրառված 10 կՎ լարման դեպքում, սակայն ավելի արագ և էֆֆեկտիվ (ալբումինի համար կապիլյարի տեսական ասիսների թիվ) բաժանում տեղի է ունեցել 20կՎ լարման պայմաններում:

Բանալի բառեր` մազանոթային զոնային էլեկտրոֆորեզ (CZE), BSA, RSA, էլեկտրոֆորետիկ հատկություն, էֆֆեկտիվություն

РАЗДЕЛЕНИЕ СЫВОРОТОЧНЫХ БЕЛКОВ КРЫСЫ МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЗОНАЛЬНОГО ЭЛЕКТРОФЕРЕЗА. СРАВНЕНИЕ ЭЛЕКТРОФОРЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БЫЧЬЕГО И КРЫСИННОГО СЫВОРОТОЧНЫХ АЛЬБУМИНОВ

Л.М.Аршакян

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА, Ереван

Оценка сывороточных белков и их электрофоретическая картина – это хорошо зарекомендовавший себя лабораторный метод диагностики многих заболеваний у людей, который заменил биохимическое определение концентраций альбумина и отношения альбумина к глобулинам.

Целью данного исследования явилось оптимизирование разделения и определения сывороточных белков методом капиллярного зонального электрофореза, который в дальнейшем может быть использован в диагностике и исследовании патогенеза болезней, так и динамики их лечения. Кроме того, в экспериментальных условиях проведено сравнение электрофоретических свойств крысинного и бычьего сывороточных альбуминов.

Исследования показали, что при концентрации электролита 30 ммоль/л разрешение выше при разделительном напряжении в 10 кВ, чем при 20 кВ, но более быстрое и эффективное (количество капиллярных теоретических пластин для альбумина) разделение регистрируется при напряжении в 20 кВ.

Ключевые слова: *капиллярный зональный электрофорез, бычий сывороточный альбумин, крысинный сывороточный альбумин, электрофоретические свойства, эффективность*

References

1. Zaias J., Mineau M., Cray C., Yoon D., Altman N.H. Reference Values for Serum Proteins of Common Laboratory Rodent Strains. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 4 July 2009, v. 48, p. 387-390.
2. Tothova C., Nagy O., Kovac G. Serum proteins and their diagnostic utility in veterinary medicine: a review. *Veterinari Medicina*, 61, 2016 (9): 475-496.
3. Yan X., Zhang A., Yu L., Chen C., Cui H. Differential Expression of Serum Proteins in Rats with Allergic Asthma: A Study Based on the Nanoliter Two-Dimensional Liquid Chromatography Technique. *Hindawi, Canadian Respiratory Journal*, 2017, ID 8015703, p. 5.
4. Petridis T., Giannakopoulou D., Stamatopoulou V., Grafanaki K., Kostopoulos Ch.G. et al. Investigation on Toxicity and Teratogenicity in Rats of a Retinoid-Polyamine Conjugate with Potent Anti-Inflammatory Properties. *Birth Defects Research*, 2016, Part B, 00:1-13.
5. Knjazeva T., Kaljurand M. Capillary electrophoresis frontal analysis for the study of flavonoid interactions with human serum albumin. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2010, v. 397, Issue 6, p. 2211-2219.
6. Crivellente F., Bonato M., Cristofori P. Analysis of mouse, rat, dog, marmoset, and human serum proteins by capillary electrophoresis: comparison with agarose gel electrophoresis. *Vet. Clin. Pathol.*, 2008, 37(1):73-8.
7. Petal A., Wijnen H., Marja M., van Dieijen-Visser P. Capillary Electrophoresis of Serum Proteins Reproducibility, Comparison with Agarose Gel Electrophoresis and a Review of the Literature. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1996, 34:535-545.

Поступила 14.11.2017

Принята к печати 20.12.2017

Принята к печати 20.12.2017

THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA (TTP) - CASE PRESENTATION FROM CHILDRENS' DEPARTMENT OF HEMATOLOGY CENTER

^{1,2}L.M.Krmoyan, ¹N.A.Melikyan, ¹L.H.Vagharshakyan, ^{1,2}A.H.Zakharyan

¹Haematology center after Prof. R.Yeolyan MH RA,
²Department of Hematology, YSMU after M.Heratsi

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare disorder of the blood-coagulation system, causing extensive microscopic clots to form in the small blood vessels throughout the body, resulting in low platelet counts. These thrombi can damage many organs including the kidneys, heart, brain, and nervous system. TTP usually occurs in adults but children also have been described with this condition. TTP can mimic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) and be misdiagnosed. After confirming diagnosis with ADAMTS13, it can simply be treated with FFP transfusion and complications. We describe a seven-year-old boy previously managed as unspecified hemolytic anemia associated with ITP. History of the disease, clinical examination and laboratory findings were not consistent with ITP. History of neonatal jaundice, microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia favored congenital TTP. Low ADAMTS13 level and improvement in platelet counts after FFP transfusion confirmed the diagnosis of congenital TTP.

Key words: *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, ADAMTS13, FFP Transfusion*

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), congenital or acquired, is characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia with fever, renal failure and neurological deficits. Until recently, the pathophysiology of TTP was largely unknown. But now Ultralarge von Willebrand factor (ULVWF) multimers are considered as causation of TTP by promoting uncontrolled platelet agglutination and thrombosis. Congenital TTP is associated with a deficiency in a plasma metalloprotease, ADAMTS 13 that cleaves a specific peptide bond in the von Willebrand factor (VWF) subunit, thereby decreasing the size of VWF multimers. Acquired TTP, seen more often in adolescents and adults, is associated with auto-antibodies neutralizing the metalloprotease [1, 2]. We present a report of a child with congenital TTP that initially presented with a unspecified hemolytic anemia associated with ITP. The purpose of this case report is to spread awareness amongst pediatricians regarding this rare syndrome which can be treated simply and effectively but also be fatal if left untreated.

Case report

The patient is a 6-year-old boy - V.G. His first visit to Hematology center was in 2012. He had severe normochromic anemia, reticulocytosis and thrombocytopenia. Direct coombs test (DAT) was negative, osmotic fragility of RBC was normal, in bone marrow 40 % of normoblasts. He left the hospital after blood transfusion with thrombocytopenia (approximately 70000). Second hospitalization was in 2014 with the same symptoms but he had also isolated proteinuria. He took again washed RBC, corticosteroids, and again left hospital with thrombocytopenia. During 2014 he had 3 visits to hospital and had not severe thrombocytopenia these 3 times. Until march 2017 he never visited us, but the parents mention that they noticed bruises on the skin during the intercurrent diseases. Last hospitalization in

17.03.17 after pneumonia with anemia, hepatosplenomegaly, hemorrhages on the skin. Peripheral blood smear (PBS) suggestive of microangiopathic hemolytic anemia with schistocytes and thrombocytopenia: HB 67 g/l, RBC 2,67, WBC 12,46, ret 14,24%, PLT 11 000. Bone marrow showed erythroid hyperplasia (46,5%) and increased megakaryocytes (50,0). We prescribed prednisone 2mg/kg, but condition was worst, hemolysis continued. During treatment after one week appeared hematuria, elevation of blood pressure. We have done CT of head, breast and abdomen because of headache and pain in abdomen. And according to the CT had hemorrhagic spots in brain, cholecystolithiasis, signs of pancreas edema, spleen 10,5 x 3,7 cm. which have passed within a few days.

We re-investigated the child as clinical scenario and previous investigations were not favoring unspecified hemolytic anemia associated with ITP. Prednisone was stopped. Investigations at CCH revealed hemoglobin of 8.3g/dl, total leucocytes count of 8,720/cumm, platelet count of 11,000/cumm, 7,4 % corrected reticulocyte count and peripheral blood smear (PBS) suggestive of microangiopathic hemolytic anemia with schistocytes and thrombocytopenia. Renal function tests, hemoglobin electrophoresis, Coomb's and osmotic fragility tests done in the past were normal. Urine microscopic examination revealed hemoglobinuria. Liver function test (LFT) showed unconjugated bilirubinaemia (bilirubin 25mkmol/l, unconjugated 20 mkmol/l) with normal protein and light elevated enzyme levels. Prothrombin time and activated partial thromboplastin time were normal. The lactate dehydrogenase (LDH) level was elevated to 2550U/L, and a direct Coombs test (DAT) was repeated and again negative, complement C3 and C4 were normal, the direct antiglobulin test was negative. The clinical and laboratory evidences were not consistent with unspecified hemolytic anemia associated with ITP, rather suggestive of congenital TTP. So ADAMTS13 level

level (less than 5% of normal), IgG anti-ADAMTS13 negative and improvement in platelet counts from 8,000/cumm to 135,000/cumm after FFP transfusion confirmed the diagnosis of congenital TTP.

Discussion

The purpose of this case report is to increase awareness amongst pediatricians regarding this rare syndrome which has a simple and effective treatment. In neonates, clinicians can suspect congenital TTP with jaundice, hemolytic anaemia and thrombocytopenia. In children, Congenital TTP can be suspected with unexplained repeated episodes of thrombocytopenia and with a picture of TTP since acquired TTP is rare in children [3]. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) is a rare life threatening disease with an estimated incidence of 2-10 cases/million/year in all racial groups. TTP classically consists of pentad of fever, microangiopathic hemolytic anaemia, thrombocytopenia, and variable renal and neurologic dysfunction. But majority lack this classical presentation [1, 2]. The revised diagnostic criteria include thrombocytopenia and microangiopathic hemolytic anaemia along with raised LDH and a negative Coombs test [3, 4]. There are two forms of TTP; acquired and inherited. Inherited TTP, also known as Congenital TTP or Upshaw-Schulman-Mashcovits syndrome and is less common than the acquired form [1, 5]. Over 100 cases of congenital TTP have been reported worldwide but this is underestimated due to varied presentation [3]. TTP is an autosomal recessive disease [2, 6]. In the last decade it has been recognized that TTP is due to a deficiency of von Willebrand factor (VWF) cleaving protease, ADAMTS13, (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) resulting in ultra-large multimers of VWF (ULVWF) [3-4]. In

physiological states, ULVWF released by the endothelium induce platelet aggregation in areas of high shear stress, but this only occurs briefly as VWF is rapidly broken down by ADAMTS-13 [1]. In the absence of ADAMTS13, ULVWF are not cleaved appropriately, and cause spontaneous platelet aggregates in the microvasculature of the brain, heart and kidneys. Thrombocytopenia results from consumption of platelets in the thrombotic process, while erythrocyte fragmentation and hemolysis are believed to result from mechanical injury induced by abnormally high shear stress in the microvasculature [3, 7]. Congenital TTP has variable presentations. It usually manifests as neonatal jaundice secondary to hemolytic anaemia along with thrombocytopenia [1, 3] and may be discharged without a correct diagnosis as occurred in our case [6]. It may present as recurrent episodes of thrombocytopenia and may be misdiagnosed as idiopathic thrombocytopenic purpura similar to our case. Some cases of congenital TTP may be first diagnosed in adulthood usually during pregnancy. Patients may also be asymptomatic and are detected because they have affected siblings making testing of the asymptomatic sibling and first degree relative at risk to be important [3, 7]. Diagnosis of inherited TTP can be confirmed by ADAMTS 13 levels <10% of normal control [1, 6, 7]. Plasma exchange with fresh frozen plasma is a first-line treatment for TTP and this has decreased the mortality in TTP to 10%. But regular plasma infusions have logistical problems and potential risks that may be minimized by future availability of recombinant ADAMTS13 [8]. Our patient of hereditary TTP needed regular plasma infusion every 2-4 weeks to prevent serious complications [6]. This patient should be regularly assessed for renal or neurologic abnormalities that could develop later due to microvascular thrombosis [4].

ԹՐՈՄԲՈՏԻԿ ԹՐՈՄԲՈՑԻՏՈՂԵՆԻԿ ՊՈԻՐՊՈՒՐԱ: ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԴԵՊՔԻ ՆԿԱՐԱԳՐՈՒԹՅՈՒՆ

^{1,2}Լ.Ս.Քրմոյան, ¹Ն.Ա.Միլիքյան, ¹Լ.Հ.Վաղարշայան, ^{1,2}Ա.Հ.Չախարյան

1ՀՀ ԱՆ Պրոֆ. Ռ.Յոյանսի անվ. Արյունաբանական կենտրոն,

²Մ.Հերացու անվան ԵՊԲՀ արյունաբանության ամբիոն

Թրոմբոտիկ թրոմբոցիտոպենիկ պուրպուրան (ԹԹՊ) մակարդման համակարգի հազվադեպ հանդիպող հիվանդություն է, որը բնութագրվում է թրոմբոցիտոպենիայով առաջացած, նրանց սպառնումով և միկրոմակարոդուկների առաջացումով՝ թրոմբոցիտների ինտենսիվ ագրեգացիայի պատճառով: Այս մակարոդուկները կարող են վնասել տարբեր օրգաններ՝ երիկամները, սիրտը, գլխուղեղը և նյարդային համակարգը: ԹԹՊ հանդիպում է մեծահասակների մոտ, սակայն նկարագրված են դեպքեր նաև երեխաների մոտ: ԹԹՊ կարող է սխալմամբ ախտորոշվել որպես իդիոպաթիկ թրոմբոցիտոպենիկ պուրպուրա: Ախտորոշումը հաստատելուց հետո ADAMTS13-ի միջոցով, ԹԹՊ կարելի է արդյունավետ բուժել թարմ սառեցված պլազմայի միջոցով կանխարգելելով բարդությունները: Մենք նկարագրել ենք 7-ամյա տղայի հիվանդության պատմությունը, որին ի սկզբանե վարել էինք որպես չճշտված հեմոլիտիկ սակավարյունություն զուգակցված իդիոպաթիկ թրոմբոցիտոպենիկ պուրպուրայով: Սակայն հիվանդության պատմությունը, կլինիկան և լաբորատոր հետազոտության արդյունքները չէին հաստատում ախտորոշումը: Անամնեստիկ տվյալները նորածնային դեղնուկի, միկրոանգիոպաթիկ հեմոլիտիկ սակավարյունության և թրոմբոցիտոպենիայի, ինչպես նաև ADAMTS13-ի ցածր քանակությունը արյան շիճուկում և թրոմբոցիտների քանակի ավելացումը, ԹՄՊ-ի ներարկոմից հետո, հաստատեցին ԹԹՊ-ի ախտորոշումը:

Բանալի բառեր՝ թրոմբոտիկ թրոմբոցիտոպենիկ պուրպուրա, իդիոպաթիկ թրոմբոցիտոպենիկ պուրպուրա, ADAMTS13, թարմ սառեցված պլազմայի ներարկում

ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА - СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ ДЕТСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА**^{1,2}Л.М.Крмоян, ¹Н.А.Мелкиян, ¹Л.А.Вагаршакян, ^{1,2}А.Г.Захарян**¹*Гематологический центр им. проф. Р.Еоляна МЗ РА,*²*Кафедра гематологии ЕГМУ им. М.Гераци*

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) – это редкое заболевание свертывающей системы крови, характеризующееся развитием тромбоцитопении потребления с формированием микроскопических тромбов в связи с интенсивной агрегацией тромбоцитов. Эти тромбы могут поражать множество органов, включая почки, сердце, головной мозг и нервную систему. ТТП обычно встречается у взрослых, но описаны случаи и у детей. ТТП может ошибочно диагностироваться как идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. После подтверждения диагноза с ADAMTS13, ТТП может успешно лечиться трансфузиями свежезамороженной плазмы (СЗП) с предотвращением осложнений. Мы описали случай семилетнего мальчика ранее диагностированного как неуточненная гемолитическая анемия с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. История болезни, клиника и лабораторные данные не согласовывались с ИТП. Анамнез с неонатальной желтухой, микроангиопатическая гемолитическая анемия и тромбоцитопения выявили врожденную ТТП. Низкий уровень ADAMTS13 и увеличение количества тромбоцитов после трансфузии СЗП подтвердил диагноз.

Ключевые слова: *Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, ADAMTS13, трансфузия свежезамороженной плазмы*

References

1. Thachil J. Thrombotic thrombocytopenic purpura. J. Intensive Care Society, 2011; 12: 215-20.
2. Galbusera M., Noris M., Remuzzi G. Inherited thrombotic thrombocytopenic purpura. Haematologica, 2009; 94:166-70.
3. Scully M., Hunt B.J., Benjamin S., Liesner R., Rose P., Peyvandi F. et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. Br. J. Haematol., 2012; 158: 323-35.
4. George J.N. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura: Lessons for recognition and management of rare syndromes. Pediatr. Blood Cancer, 2008; 50: 947-8.
5. Cermakova Z., Hrdlikova R., Sulakova T., Koristka M., Kovarova P., Hrachovinova I. Thrombotic thrombocytopenic purpura: incidence of congenital form of disease in north Moravia (region Moravia-Silesia). Prague Med. Rep., 2009; 110: 239-44.
6. Tsai H.M. ADAMTS13 and microvascular thrombosis. Expert Rev. Cardiovasc. Ther., 2006; 4: 813-25.
7. Tsai H.M. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. Int. J. Hematol., 2010; 91: 1-19.
8. George J.N. Forecasting the future for patients with hereditary TTP. Blood, 2012; 120: 243-4.

*Поступила 14.11.2017**Принята к печати 20.12.2017*

ՀՏԴ 616.15-006+571.54

ՊԵՐԻՖԵՐԻԿ ԱՐՅՈՒՆԱՍՏԵՂԾ ԳՈՂՈՆԱՅԻՆ ԲՋԻՋՆԵՐԻ ԱՌՏՈՓՈԽԱԿԱՏՎԱՍՏՈՒՄԸ ՄԻԵԼՈՄԱՅԻՆ ՀԻՎԱՆՂՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ ԸՆՈՒՄ

^{1,2}Մ.Վ.Սաարայն, ¹Կ.Հ.Մելիքսեթյան

¹ՀՀ ԱՆ Պրոֆ. Ռ.Յոյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոն,

²Մ.Հերացու անվան ԵՊԲՀ-ի արյունաբանության ամբիոն

Պերիֆերիկ արյունաստեղծ ցողունային բջիջների (ԱՏԲ) աուտոփոխապատվաստումը բարձրացնում է միելոմային հիվանդությամբ հիվանդների պատասխանի հաճախությունը և ապրելիությունը: Աուտոփոխապատվաստման արդյունավետությունը ապացուցված է բազմաթիվ ռանդոմիզացված հետազոտություններով:

Բանալի բառեր՝ միելոմային հիվանդություն, արյունաստեղծ ցողունային բջիջների աուտոփոխապատվաստում, բուժման արդյունավետություն, ապրելիություն

Ինչպես ամբողջ աշխարհում, այնպես էլ ՀՀ-ում նկատվում է ուռուցքային հիվանդությունների, այդ թվում՝ նաև միելոմային հիվանդության աճման միտում: Վերջին տարիներին միելոմային հիվանդությամբ հիվանդացությունը ամբողջ աշխարհում աճել է 0.7%-ով: Չնայած բուժման առաջընթացին՝ մահացության տոկոսը կազմում է 0.8-1.7%: 2017թ-ին իրականացված հետազոտությունների արդյունքում ՀՀ-ում դիտվել է հիվանդացության բարձրացում 1.23%-ով:

Չնայած ձեռք բերված հաջողություններին՝ միելոմային հիվանդությունը մինչ օրս համարվում է ինկուրաբել հիվանդություն: ԱՄՆ-ում և եվրոպական բոլոր երկրներում արյունաստեղծ ցողունային բջիջների աուտոփոխապատվաստումը համարվում ստանդարտ թերապիա առաջնակի հայտնաբերված բոլոր դեպքերի համար: Աուտոփոխապատվաստման դերը միելոմային հիվանդության բուժման մեջ ապացուցված է բազմաթիվ ռանդոմիզացված հետազոտություններով:

Վերջին տարիներին միելոմային հիվանդության բուժման ոլորտում ձեռք բերված հաջողությունները պայմանավորված են բարձր դեղաչափային ծրագրերի և նորագույն դեղորայքի կիրառմամբ: Բարձր դեղաչափային ծրագրերի կիրառումը հետագա աուտոփոխապատվաստումով բարձրացնում է ինչպես ընդհանուր ապրելիությունը, այնպես էլ առանց հիվանդության կրկնության:

Առաջնակի ախտորոշված 65տ. և ավելի երիտասարդ հիվանդները կարող են բուժվել բարձր դեղաչափային ծրագրի կիրառմամբ՝ հետագա փոխապատվաստումով: Նման հիվանդների ինդուկցիոն ծրագրերը չպետք է պարունակեն դեղորայքը, որոնք ունեն կոմուլյատիվ միելոսուպրեսիվ էֆեկտ, քանի որ այն կխոչնդոտի համապատասխան քանակով արյունաստեղծ ցողունային բջիջների ստացմանը [3, 4]: Ծրագրային բուժումը պերիֆերիկ արյունաստեղծ ցողունային բջիջների հետագա փոխապատվաստմամբ բաղկացած է մի քանի էտապից՝

- ինդուկցիոն թերապիա,
- արյունաստեղծ ցողունային բջիջների աֆերեզ,

- բարձր դոզայով մելֆալան՝ պերիֆերիկ արյունաստեղծ ցողունային բջիջների հետագա աուտոփոխապատվաստումով: Ներկայումս իրականացվում են նաև ռանդոմիզացված հետազոտություններ՝ հետագա պահպանողական բուժմամբ աուտոփոխապատվաստումից հետո:

Բազմաթիվ ռանդոմիզացված հետազոտություններ [1, 2] ապացուցեցին պերիֆերիկ արյունաստեղծ ցողունային բջիջների աուտոփոխապատվաստման առավելությունը ստանդարտ քիմիաթերապիայի համեմատ: Առաջին պրոսպեկտիվ հետազոտություններից է IFM-90 հետազոտությունը, որով համեմատվեցին ստանդարտ քիմիաթերապիայի ծրագրերը և պերիֆերիկ արյունաստեղծ ցողունային բջիջների փոխապատվաստումը: Հետազոտության մեջ ընդգրկված էին մինչև 65 տարեկան 200 հիվանդ: Այս հետազոտությունն ապացուցեց բարձր դեղաչափային թթ-ի՝ հետագա աուտոփոխապատվաստումամբ ծրագրի առավելությունը: Հիվանդները ուսումնասիրվում էին 7 տարի [5].

Այն հիվանդների մոտ, որոնց մոտ ինդուկցիոն թերապիայով բուժումը արդյունք չի տվել կամ դիտվել է միայն նվազագույն արդյունք, կամ առկա է առաջնակի ռեզիստենտականություն, պերիֆերիկ արյունաստեղծ ցողունային բջիջների աուտոփոխապատվաստումը մնում է առավել արդյունավետ մեթոդ բուժման համար:

Բարձր դոզաներով քիմիաթերապիան՝ հետագա աուտոփոխապատվաստմամբ հանդիսանում է միելոմային հիվանդության բուժման ստանդարտ [6]: 2017թ.-ից, երբ ՀՀ-ում ներդրվեց փոխապատվաստման իրականացման ծրագիր, իրականացվել է չորս աուտոփոխապատվաստում միելոմային հիվանդությամբ տառապող հիվանդներին:

1 դեպք:

Կին, 59 տ.: Միելոմային հիվանդություն, IIA շրջան, դիֆուզ-օջախային ձև, IgG kappa սեկրեցիայով, ISS-II շրջան: Վիճակ՝ 8 կուրս VCD, 4 կուրս VAD սխեմայով ՊԹԹ-ից հետո, հիվանդության շատ լավ մասնակի ռեմիսիա, հիվանդության պրոգրեսիա 2015թ-ին,

վիճակ՝ Len/dex 6 կուրսից հետո, 2016թ-ին հիվանդության պրոգրեսիայի նշաններ, 1 կուրս Len/dex, շատ լավ մասնակի ռեմիսիա: Ցողունաին բջիջների հավաքագրում՝ ցիկլոֆոսֆան 2000 մգ ն/ե + նեյտրոգեն 480 մկգ և 300 մկգ 5-րդ օրից CD34+ $-4,5 \times 10^6$ /կգ քաշին՝ 2 փոխպատվաստման համար: Հիվանդը ստացել է մելֆալան՝ 350 մգ ն/ե, ապա 2 օր անց իրականացվել է ցողունային բջիջների ներարկումը $4,5 \times 10^6$ CD34+ /կգ 0 օրը: Արյունաստեղծման վերականգնումը նկատվել է +11 օրվանից՝ բոլոր ծիլերի հետագա աստիճանական վերականգնումով:

II դեպք:

Տղամարդ, 62 տ.: Միելոմային հիվանդություն, IIA շրջան, դիֆուզ-օջախային ձև, IgG kappa սեկրեցիայով, ISS-II շրջան: Վիճակ՝ 4 + 2 կուրս VCD սխեմայով ՊԶԹ-ից հետո, հիվանդության շատ լավ մասնակի ռեմիսիա: Ցողունային բջիջների հավաքագրում՝ նեյտրոգեն 480 մկգ և 300 մկգ 5-րդ օրից: CD34+ $-4,5 \times 10^6$ /կգ քաշին 2 փոխպատվաստման համար: Հիվանդը ստացել է մելֆալան 350 մգ ն/ե, ապա 2 օր անց իրականացվել է ցողունային բջիջների ներարկումը $3,9 \times 10^6$ CD34+ /կգ 0 օրը: Արյունաստեղծման վերականգնումը նկատվել է +12 օրվանից՝ բոլոր ծիլերի հետագա աստիճանական վերականգնումով:

III դեպք:

Տղամարդ, 58 տ.: Միելոմային հիվանդություն, IIIB շրջան, դիֆուզ-օջախային ձև, IgG lambda սեկրեցիայով: Վիճակ՝ 4 կուրս VCD, 2 կուրս Len/dex,

շատ լավ մասնակի ռեմիսիա: Ցողունաին բջիջների հավաքագրում՝ նեյտրոգեն 480 մկգ և 300 մկգ 5-րդ օրից: Ցողունային բջիջների աֆերեզ 2 էտապով, ցողունային բջիջների քանակը $4,4 \times 10^6$ /կգ քանակով: Հիվանդը ստացել է մելֆալան 350 մգ ն/ե, ապա 2 օր անց իրականացվել է ցողունային բջիջների ներարկումը $4,4 \times 10^6$ CD34+ /կգ 0 օրը: Արյունաստեղծման վերականգնումը նկատվել է +10 օրվանից՝ բոլոր ծիլերի հետագա աստիճանական վերականգնումով:

IV դեպք:

Կին, 50 տ.: Միելոմային հիվանդություն, IIIA շրջան, դիֆուզ-օջախային ձև, IgG lambda սեկրեցիայով: Վիճակ՝ 4 կուրս VCD, շատ լավ մասնակի ռեմիսիա: Ցողունաին բջիջների հավաքագրում՝ նեյտրոգեն 480 մկգ և 300 մկգ 5-րդ օրից: Ցողունային բջիջների աֆերեզ 2 էտապով, ցողունային բջիջների քանակը $7,1 \times 10^6$ /կգ քանակով: Հիվանդը ստացել է մելֆալան 350 մգ ն/ե, ապա 2 օր անց իրականացվել է ցողունային բջիջների ներարկումը $4,6 \times 10^6$ CD34+ /կգ 0 օրը: Արյունաստեղծման վերականգնումը նկատվել է +10 օրվանից՝ բոլոր ծիլերի հետագա աստիճանական վերականգնումով:

Ելնելով վերը շարադրվածից՝ բոլոր առաջնակի ախտորոշված միելոմային հիվանդները, որոնց տարիքը 65տ.-ից ցածր է, պետք է ստանան ՔԹ՝ հետագա առտոփոխպատվաստումով: Իսկ այն հիվանդներին, որոնք նախորոք ստացել են տարբեր ՔԹ-ի տարբեր ծրագրեր, պետք է ցուցաբերվի անհատական մոտեցում հաշվի առնելով առկա միելոսուպրեսիվ վիճակը:

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ МИЕЛОМНОЙ БОЛЕЗНИ В РЕСПУБЛИКЕ АРМЕНИЯ

^{1,2}М.В.Саарян, ¹К.О.Меликсетян

¹Гематологический центр им. проф. Р.Еоляна МЗ РА,

²Кафедра гематологии ЕГМУ им. М.Гераци

Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) увеличивает частоту ответов и выживаемость пациентов с множественной миеломой (ММ). Эффективность трансплантации аутологичных ГСК доказана многими рандомизированными исследованиями. Проанализированы результаты лечения больных ММ с применением трансплантации аутологичных ГСК в отделении трансплантации костного мозга Гематологического центра им. проф. Р.Еоляна МЗ РА.

Ключевые слова: множественная миелома, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, эффективность терапии, выживаемость

AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION AT MULTIPLE MYELOMA IN REPUBLIC OF ARMENIA**^{1,2}M.V.Saharyan, ¹K.H.Meliksetyan***¹Haematology center after Prof. R. Yeolyan MH RA,**²Department of Hematology, YSMU after M.Heratsi*

Autologous stem cell transplantation improves response rates and survival in multiple myeloma (MM). A lot of trials showed benefit from high-dose therapy. We have analyzed the results of treatment MM in ours center.

Key words: *multiple myeloma, autologous stem cell transplantation, efficacy of therapy, survival*

Գրականություն

1. Child J.A., Morgan G.J., Davies F.E. et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stemcell rescue for multiple myeloma. N. Engl. J. Med., 2003; 348:1875-83.
2. Alexanian R., Weber D., Delasalle K. Clinical outcomes with intensive therapy for patients with primary resistant multiple myeloma. Haematologica, 2004; 34: 229-34.
3. Singhal S., Powles R., Sirohi B. et al. Response to induction chemotherapy is not essential to obtain survival benefit from high-dose melphalan and autotransplantation in myeloma. Haematologica, 2002; 30:673-9.
4. Kumar S., Lacy M.Q., Dispenzieri A. et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for multiple myeloma poorly responsive to initial therapy. Haematologica, 2004; 34: 161-7.
5. Tan D., Chng W.J., Chou T. et al. Management of multiple myeloma in Asia: resource-stratified guidelines. Lancet Oncol., 2013; 14(12): e571--e581.
6. Vincent Rajkumar S., Rajkumar S. Vincent, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol., 2014; 15(12): 538.

Поступила 16.11.2017

Принята к печати 12.12.2017

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.

