

la revue du praticien

Ամբողջ բժշկությունը՝ ամեն մի բժշկին

ÉDITION ARMÉNIENNE / MARS _ 2022 / ՀԱՅԵՐԵՆ ՀՐԱՏԱՐԱԿՈՒԹՅՈՒՆ / ՄԱՐՏ _ 2022

ԱՐԴԻԱԿԱՆ

- Լուսային աղտոտում

ԲԱՑԱՐԱՅՏԵԼ

- Նորբեյյան մրցանակ-2021

ԳԻՏԵԼԻՔԻ ՇՏԵՄԱՐԱՆ

- Մարտոդական համակարգի էնդոմետրիոզ
- ՈՒՍԱՆՈՂԻ ԱՆԿՅՈՒՆ
- Խանգարված շարժումներ

Ուղիղ աղու քաղցկեղ
Բուժական առաջընթաց
և մահացության նվազում



La Revue du Praticien պարբերականի հայերեն տարբերակը

Ավելին, քան ամսագիր La Revue du Praticien-ը նաև ֆրանսախոս բժշկական աշխարհի իրական հաստատություն է, քանզի 1951 թվականին իր ստեղծման օրվանից ի վեր մեծապես նպաստել է (ու դեռևս շարունակում է նպաստել) բժիշկների և այդ մասնագիտությունն ընտրած ուսանողների մի քանի սերնդի սկզբնական կամ շարունակական կրթությանը: Ամսագիրը երբեք չի շեղվել իր ի սկզբանե որոշեցրած խմբագրական սկզբունքից՝ խմբագրական լիակատար անկախությամբ՝ հրատարակել որակյալ ակնարկներ և ընդարձակ թեմատիկ հոդվածների ժողովածուներ կամ մենագրություններ՝ իրենց մասնագիտության մեջ ճանաչված գիտական փորձագետների հեղինակության ներքո և լավագույն հեղինակների մասնակցությամբ: Եվ այս ամենի նպատակն է յուրաքանչյուր հոդվածում միաժամանակ ներկայացնել այն, ինչը նոր է և կարող է փոխել հասապագորյա գործնական մոտեցումները, ինչպես նաև անդրադառնալ այն հիմնարար գիտելիքներին, որոնք էական նշանակություն ունեն բժշկական պրակտիկային հմտորեն տիրապետելու համար: Այս հավակնոտ մտադրություններն իրագործելու նպատակով La Revue

du Praticien-ը իր ստեղծման օրվանից հիմնել է գիտական խմբագրական կոմիտե, որում խմբագիրների մի քանի սերունդ է արդեն միմյանց հերթազայել, սակայն այն, առանց ընդհատումների, արդեն 70 տարի է նիստ է գումարում ամեն չորեքշաբթի՝ երեկոյան ժամը 5-ին, սահմանելու նոր խմբագրական թեմաներ, բանավիճելու հրավիրված փորձագետների հետ և խստագույն հայացքով վերլուծելու ստացված հոդվածները: Revue du Praticien որակի նշանը հանդեսի հաջողության գրավականն է, ասիա, թե ինչու մենք շատ ուրախ ենք «Սանտե Արմենի» կազմակերպության շնորհիվ մեր ամսագրի հայերեն թվային տարբերակի հրատարակման և Հայաստանում տարածման կապակցությամբ: Հուսով ենք, որ դրա բովանդակությունը օգտակար կլինի մեր բոլոր հայ գործընկերներին, և կանխավ շնորհակալություն ենք հայտնում նրանց ուշադրության համար:

Դոկտոր Ժան Դելյոզ
Բժշկական խմբագրության տնօրեն
La Revue du Praticien

L'ÉDITORIAL

Une version arménienne de *La Revue du Praticien*

Plus qu'une revue, *La Revue du Praticien* est aussi une institution dans le paysage médical francophone tant elle a contribué (et contribue toujours) à la formation initiale ou permanente de plusieurs générations de médecins et d'étudiants en médecine depuis sa création en 1951. Elle n'a jamais varié dans son principe éditorial de départ : publier dans une totale indépendance rédactionnelle des mises au point de qualité et de grands dossiers ou monographies thématiques sous l'autorité d'experts scientifiques reconnus dans leur discipline et avec la contribution des meilleurs auteurs, cela dans le double souci d'exposer dans chaque article à la fois ce qui est nouveau et susceptible de modifier la pratique quotidienne, mais aussi de rappeler les données acquises indispensables à la maîtrise de l'exercice médical. Pour répondre à cette ambition, *La Revue du Praticien* est dotée depuis son origine d'un Comité de rédaction

scientifique, qui a vu lui aussi se succéder des générations de rédacteurs, mais qui sans discontinuité depuis 70 ans siège tous les mercredis à 17 heures pour définir de nouveaux contenus rédactionnels, débattre avec les experts invités et analyser avec rigueur les articles reçus. Cette « qualité *Revue du Praticien* » en a fait son succès et c'est pourquoi nous sommes très heureux de voir paraître grâce à l'*Association Santé Arménie*, une version arménienne numérique de La Revue et de la voir diffuser en Arménie. Nous espérons que son contenu sera utile à tous nos confrères arméniens et nous les remercions, par avance, de l'attention qu'ils nous porteront.

Dr Jean Deleuze
Directeur des rédactions médicales
La Revue du Praticien

larevedupraticien

LA REVUE DU PRATICIEN ՀԱՅԵՐԵՆ ԴՐԱՏԱՐԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Գլխավոր խմբագիր՝
Վահե Մոսղնեսյան
Էլ. փոստ՝ vahemughnetsyanyan@protonmail.com

Թարգմանիչներ՝
Հասմիկ Արծույան, Անահիտ Ավետիսյան,
Հասմիկ Բարխուդարյան, Գագիկ Հակոբյան,
Գայանե Ղազարյան, Աննա Մանուկյան

Խմբագիր՝
Այծեմիկ Պեպանյան

Էջադրող՝
Արտակ Սարգսյան

Սրբագրիչ՝
Անժելա Ավագյան

Արտ-խորհրդատու՝
Նոնա Իսաջանյան

Ծափիկը՝
Հարություն Թումադանյան

La Revue du Praticien-ի հայերեն թվային հրատարակությունը լույս է տեսնում և անվճար տարածվում է «Մանտե Արմենի» միության միջոցներով:

SANTÉ ARMÉNIE
11 Square Alboni
75016 Paris
France
www.santearmenie.org



LA REVUE DU PRATICIEN ՀԱՅԵՐԵՆ ԴՐԱՏԱՐԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Rédacteur en chef
Vahe Mournet (Mughnetsyanyan)
vahemughnetsyanyan@protonmail.com

Traducteurs
Hasmik Abovyan, Anahit Avetisyan,
Hasmik Barkhudaryan, Gagik Hakobyan,
Gayane Ghazaryan, Anna Manukyan

Rédactrice
Aytsemik Pepanyan

Maquettiste
Artak Sargsyan

Rédacteur-Réviseur
Anzhela Avagyan

Conseillère artistique
Nona Isajanyan

Couverture
Harutyun Tumaghyan

L'édition arménienne numérique de La Revue du Praticien est publiée et distribuée gratuitement par l'association Santé Arménie.

SANTÉ ARMÉNIE
11 Square Alboni
75016 Paris
France
www.santearmenie.org



Tour Voltaire, 1, place des Degrés
CS 80235 Puteaux,
92059 Paris-La Défense Cedex
Tél. : 01 55 62 68 00 Fax : 01 55 62 68 12
revprat@gmsante.fr
www.larevedupraticien.fr

DIRECTION DES RÉDACTIONS MÉDICALES

Kristell Delarue
RÉDACTEUR EN CHEF
Véronique Barbat

Rédactrice en chef web

Cinzia Nobile

COMITÉ DE LECTURE ET DE RÉDACTION SCIENTIFIQUE

Jean-Noël Fiessinger, Jean-Michel Chabot,
Jean Deleuze, Olivier Fain, Bernard Gavid,
Aurélien Pham, Alain Tenaillon

Secrétaire générale de rédaction

Anne-Hélène Rabreau, ahrebreau@gmsante.fr

Secrétaire de rédaction

Laura Martin Agudelo, Imagudelo@gmsante.fr

Assistante éditoriale

Inès Labat, ilabat@gmsante.fr

Secrétariat de la rédaction

Patricia Fabre, pfabre@gmsante.fr

A COLLABORÉ À CE NUMÉRO

Sébastien Rivière

RELECTEURS ET CONSEILLERS SCIENTIFIQUES 2020-2021

J.-M. Alsac, J.-B. Bachet C. Barthélémy, R. Barouki,
R. Basmaci, P. Batel, T. Baubet, J. Belghiti,
C. Bergoignan-Esper, T. Billette de Villemeur,
O. Bouchaud, G. Bouvenot, M. Breban, A. Bura-Rivière,
A. Casagrande, F. Chabot, B. Chevallier, D. Cohen,
P. Corvol, H. de Champs Léger, S. Czernichow,
F. Desgrandchamps, B. Dubern, J. Dubousset,
B. Dufour, P. Fardelonne, J.-P. Femand, E. Fontaine,
H. Ghesquière, P. Goudot, V. Gounant, O. Guillin,
A. Hartemann, S. Hercberg, P. Hernigou, D. Houssin,
J. Hugon, J.-S. Hulot, F. Jollant, L. Jossier, X. Laqueille,
Y. Le Bouc, Y. Lebranchu, N. Le Clerc, J. Lemale,
D. Leys, L. Mallet, É. Marijon, J. Ménard, G. Meyer,
Y. Panis, V. de Parades, A. Pelissolo, G. Plu-Bureau,
T. Poghosyan, S. Pol, J.-L. Prêtet, S. Quinton-Fanconi,
G. Reach, L. Rostaing, J. Sahel, M. Schlumberger,
H. Sokol, F. Sorge, B. Stankoff, E. Suply, C. Taillé,
P. Tattevin, C. Thébaud, P. Tran Ba Huy,
I. Vaz Duarte Luis, J.-P. Viard

COMITÉ D'HONNEUR

Jean-François Cordier, Claude-François Degos,
Dominique Laplane, Alexandre Pariente

Directrice artistique

Cécile Formel

Secrétaires de rédaction

Cristina Hoareau, Julie Pauly

Rédacteurs-réviseurs

Virginie Laforest, Jehanne Joly

Conception graphique

A noir, www.anoir.fr

larevedupraticien®
est une publication
de **GLOBAL MÉDIA SANTÉ SAS**
Principal actionnaire : SFP Expansion
www.globalmediasante.fr



Capital de 4 289 852 euros
Durée de 99 ans à compter du 30.03.99
ISSN : 0035-2640 – Dépôt légal à parution
NO de commission paritaire : 0222 T 81658
Impression : SIEP, rue des Peupliers, 77590 Bois-le-Roi

DIRECTION GÉNÉRALE-DIRECTION DES PUBLICATIONS

Alain Trébuq (6801) atrebuq@gmsante.fr

DIRECTRICE FINANCIÈRE

Corine Vandenbroucke (6824)
cvandenbroucke@gmsante.fr

DIRECTEUR DES OPÉRATIONS

Laurent Scullino (6837) lscullino@gmsante.fr

Responsable abonnements

Vincent Cadio (6859) vcadio@gmsante.fr

DIRECTION COMMERCIALE

Directrice de la publicité

Cécile Jallas (6839) cjallas@gmsante.fr

Business Developer

Éric Durand (6843) edurand@gmsante.fr

Senior Business Developer

Benoît Sibaud (6842) bsibaud@gmsante.fr

Chef de publicité

Agnès Chaminand (6840) achaminand@gmsante.fr

Administration des ventes

Maria Costa (6841) mcosta@gmsante.fr

Directrice de projets

Nadia Belehsen (6866) nbelehsen@gmsante.fr

Chef de projets Digital et 360

Minh-Tu Nguyen (6869) mtnguyen@gmsante.fr

Emplois et carrières

Irène Rakotoharime (6844) irakoto@gmsante.fr

ABONNEMENTS

Abonnement France 1 an : 209 euros
CCP Paris 202 A (Global Média Santé SAS)
Tél. : 01 55 62 69 75 ; 01 55 62 69 41
Fax : 01 55 62 69 56 abo@gmsante.fr

La revue adhère à la charte de formation médicale continue par l'écrit du Syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé (SPEPS) et en respecte les règles. (Charte disponible sur demande).
Reproduction interdite de tous les articles sauf accord avec la direction.

Les liens d'intérêts des membres du Comité de lecture et de rédaction scientifique sont consultables sur www.larevedupraticien.fr (Qui sommes-nous ?).



ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

2 / 3 **Խմբագրական**
Ժան Դըլյոզ

ԱՐԴԻԱԿԱՆ

6 / 13 **Քննարկում**
Էնդոկրինային խաթարիչներ.
քննարկվող վտանգ
Լատրին Չիլ, Ռոբեր Բարուկի,
Կարին Օդուզ, Զսավիե Կումուլ

10 / 141 **Առողջություն և Հասարակություն**
Լուսային աղտոտում
Ժան Լուի Դյուֆիե, Իվան Տուիտու

ԹԵՄԱ

17 / 31 **ՈՒՂԻՂ ԱՂՈՒ ԶԱՊԳԿԵՂ**
Գիտական խորհրդատու՝
պրոֆեսոր Ժան-Բատիստ Բաշե,
Սորբոնի համալսարան,
Քաղցկեղաբանության
համալսարանական ինստիտուտ,
հեպատոզաստրոէնտերոլոգիայի
և մարտոդական համակարգի
ուռուցքաբանության բաժանմունք,
Պետական օժանդակության
Փարիզյան հիվանդանոցների
միավորում (AP-HP), Լա Պիտիե
Սալպետրիեր հիվանդանոցային խումբ,
Փարիզ, Ֆրանսիա

18 / 32 Ուղիղ աղու քաղցկեղի
համաճարակաբանությունը, ռիսկի
գործոնները և սքրինինգային
ծրագրերի ներկայիս վիճակը
Անն-Մարի Բուվիե, Սիլվեն Մանֆրեդի

25 / 38 Ուղիղ աղու քաղցկեղի նախնական
գնահատում և փուլավորում
Ինգրիդ Ֆաուզի, Օլիվիե Լյուսիդարմ

31 / 43 Նախնական քիմիաթերապիայի
դերը ուղիղ աղու քաղցկեղի
բուժման ընթացքում
Ժան-Բատիստ Բաշե

39 / 50 Հեռանկար. ուղիղ աղու քաղցկեղի
դեպքում հնարավոր է բուժական
«բեռնաթափում»
Աստուան Բրուքե

44 / 55 Ուղիղ աղու՝ ապաքինման
նկատառումներով վիրահատված
քաղցկեղ. հսկողություն, երկրորդային
կանխարգելում, ուշ ի հայտ եկող
բարդություններ
Զոմ Լըպատ

51 / 61 Ուղիղ աղու քաղցկեղ.
10 հիմնական ուղերձներ
Ժան-Բատիստ Բաշե

ԳՈՐԾԱԿԱՆ ԲԺՅՈՒԹՅՈՒՆ

52 / 63 **Սա իՆչ է**

54 / 65 **Պատկերադարան**
Լործաթաղանթի բուրդի միկոմա
Ռիմ Ուաջի, Սիհամ Նասրի, Սումայա
Նասրի, Իման Կամաուի, Իման Սկիկեր

55 / 67 **Պատկերադարան**
Գլխուղեղի իշեմիկ կաթվածի հազվադեպ
պատճառ՝ Լայմի հիվանդություն
Շանտալ Աստուան, Մելոդի Ամուել

56 / 189 **Սա իՆչ է**

58 / 191 **Պատկերադարան**
Տարածուն Ֆավր-Ռակուշոյի
հիվանդություն
Հասնե Սարուկ, Հանան Ռազազի,
Աֆաֆ Կունա, Նադա Չիզի

59 / 192 **Պատկերադարան**
Մեթանոլային թունավորում
Սիհամ Նազրի, Վիդադ Աբբու, Իման
Քամաուի, Նարոմա Աիշունի, Իման Սկիկեր

60 / 79 **Գիտելիքի շտեմարան**
Մանկաբուժություն. գլյուտենի
նկատմամբ անհանդուրժողականություն՝
ախտորոշում և խորհուրդներ
Ժուլի Լեմալ

65 / 193 **Գիտելիքի շտեմարան**
Մարսողական էնդոմետրիոզ
Լետիցիա Մե

ՈՒՍԱՆՈՂԻ ԱՆԿՑՈՒՆ

71 / 93 **Քննական հարց 107**
Խանգարված շարժումներ
Մաթյո Բերո, Զրիստին Տրանչան

79 / 221 **Քննական հարց 218**
Էոզիմոֆիլիա
Աշի Աուբա, Սամուել Դեշալ

ԲԱՏԱՐԱՅՏԵԼ

85 / 227 **Նոբելյան մրցանակ-2021**
Ֆիզիկական ազդանշաններից մինչև
Նյարդային ազդակներ
Օլիվիե Գունե, Լորան Միզերի



Santé Arménie

Բժշկել, կրթել և կառուցել Հայաստանում

SOMMAIRE

2 / 3 **Éditorial.**
Jean Deleuze

ACTUALITÉ

6 / 13 **En débat.** Perturbateurs endocriniens : un risque débattu
Catherine Hill, Robert Barouki, Karine Audouze, Xavier Coumoul

10 / 141 **Santé & Société.** Pollution lumineuse
Jean-Louis Dufier, Yves Touitou

DOSSIER

17 / 31 **CANCER DU RECTUM**
Conseiller scientifique : Pr Jean-Baptiste Bachet, Sorbonne Université, UPMC, IUC ; AP-HP, service d'hépatogastroentérologie et oncologie digestive, groupe hospitalier La Pitié-Salpêtrière, Paris, France

18 / 32 Épidémiologie, facteurs de risque et état du dépistage actuel du cancer du rectum
Anne-Marie Bouvier, Sylvain Manfredi

25 / 38 Bilan initial et stadification du cancer du rectum
Ingrid Faouzi, Olivier Lucidarme

31 / 43 Apport de la chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du rectum
Jean-Baptiste Bachet

39 / 50 Perspectives : vers une désescalade thérapeutique dans le cancer du rectum ?
Antoine Brouquet

44 / 55 Cancers du rectum opérés à visée curative : surveillance, prévention secondaire, complications tardives
Côme Lepage

51 / 61 Cancer du rectum : 10 messages clés
Jean-Baptiste Bachet

PRATIQUE MÉDICALE

52 / 63 **Quel est votre diagnostic ?**

54 / 65 **Vos images.** Botryomycome muqueux
Rim Ouadji, Siham Nasri, Soumaya Nasri, Imane Kamaoui, Imane Skiker

55 / 67 **Vos images.** Une cause rare d'accident vasculaire cérébral ischémique : la maladie de Lyme
Chantal Antoine, Melody Amouyel

56 / 189 **Quel est votre diagnostic ?**

58 / 191 **Vos images.** Maladie de Favre-Racouchot étendue
Hasnae Saddouk, Hanan Ragraoui, Afaf Khouna, Siham Dikhaye, Nada Zizi

59 / 192 **Vos images.** Intoxication au méthanol
Siham Nasri, Widad Abbou, Imane Kamaoui, Imane Skiker

60 / 79 **Mise au point.** Intolérance au gluten en pédiatrie : diagnostic et recommandations
Julie Lemale

65 / 193 **Mise au point.** L'endométriase digestive
Laetitia Mais

RÉFÉRENCES UNIVERSITAIRES

71 / 93 **Item 107.** Mouvements anormaux
Matthieu Bereau, Christine Tranchant

79 / 221 **Item 218.** Éosinophilie
Achille Aouba, Samuel Deshayes

DÉCOUVRIR

85 / 227 **Prix Nobel 2021.** Des signaux physiques aux impulsions nerveuses
Olivier Gouin, Laurent Misery

CONTENTS

2 / 3 **Editorial.**
J. Deleuze

ACTUALITY

6 / 13 **Sounding board.** Endocrine disruptors : a discussed risk
C. Hill, R. Barouki, K. Audouze, X. Coumoul

10 / 141 **Health & Society.** Light pollution
J-L. Dufier, Y. Touitou

DOSSIER

17 / 31 **RECTUM CANCER**

18 / 32 Epidemiology, risk factors and current screening in rectal cancer
A.-M. Bouvier, S. Manfredi

25 / 38 Initial staging of rectal cancer
I. Faouzi, O. Lucidarme

31 / 43 Contribution of neoadjuvant chemotherapy in rectal cancer
J.-B. Bachet

39 / 50 Rectal cancer : Is the era for de-escalation arrived? A. Brouquet

44 / 55 Rectal cancers resected for cure: monitoring, secondary prevention and late complications
C. Lepage

51 / 61 Rectum cancer : 10 key messages
J.-B. Bachet

MEDICAL PRACTICE

52 / 63 **What is your diagnosis ?**

54 / 65 **Your images.** Botryomycoma
R. Ouadji, S. Nasri, S. Nasri, I. Kamaoui, I. Skiker

55 / 67 **Your images.** Congenital giant lobar emphysema
C. Kora, R. Ouadji, F. Aidid, I. Skiker

56 / 189 **What is your diagnosis ?**

58 / 191 **Your images.** Extended Favre-Racouchot disease
H. Saddouk, H. Ragraoui, A. Khouna, S. Dikhaye, N. Zizi

59 / 192 **Your images.** Methanol poisoning
S. Nasri, W. Abbou, I. Kamaoui, N. Aichouni, I. Skike

60 / 79 **Restatement.** Gluten intolerance in infants and children: diagnosis and what recommendations? J. Lemale

65 / 193 **Restatement.** Update on bowel endometriosis
L. Mais

UNIVERSITY REFERENCES

71 / 93 **Item 107.** Abnormal movements
M. Bereau, C. Tranchant

79 / 221 **Item 218.** Eosinophilia
A. Aouba, S. Deshayes

MEDICAL RECOLLECTIONS

85 / 227 **Nobel Prize 2021:** How physical signals can be turned into nerve impulses
O. Gouin, L. Misery



Կատրին Հիլ
catherine.hill
@gustaveroussy.fr



Ռոբեր Բարուկի
robert.barouki
@parisdescartes.fr



Կարին Օդուզ
karine.audouze@u-paris.fr

Քավլիե Կոմուլ
xavier.coumoul
@parisdescartes.fr



ՔՆՆԱՐԿՈՒՄ

Գիտականորեն ապացուցված մեխանիզմների, հնարավոր ընդհանրացումների, կանխարգելման և նախագուշտության սկզբունքի միջև. Էնդոկրինային խաթարիչները հարցադրումների տեղիք են տալիս

Էնդոկրինային խաթարիչներ. քննարկվող վտանգ

Էնդոկրինային խաթարիչներ. Իրական վտանգ, թե՛ «փայլուն» ապատեղեկատվություն

Րիշեցենեք Էնդոկրինային խաթարիչներ հասկացության ծագումը: Ամեն ինչ սկսվեց 1991 թվականի հուլիսին Վինգսփրեդում (Վիսկոնսին նահանգ), որտեղ Թեո Քոլբրոնի հրավերով «մասնագիտությամբ դեղագործի, որը Կոլորադոյում ոչխարներ բուծելու նպատակով թողել էր իր աշխատանքը, սակայն վերադարձել գիտական գործունեությանը՝ 58 տարեկանում կենդանաբանության ոլորտում թեզը գրելու համար»¹, 21 մարդ էր հավաքվել: Լինելով ԱՄՆ-ում Վայրի բնության համաշխարհային հիմնադրամի (World Wildlife Fund [WWF]) գիտաշխատող Թեո Քոլբրոնն իր հյուրերի հետ հորինեց «Էնդոկրինային խաթարիչներ» (ԷԽ) արտահայտությունը: Այն ծնվեց սինթետիկ քիմիական նյութերի ազդեցությանը ենթարկված տարբեր կենդանատեսակների վերարտադրողական խնդիրների դիտարկման ընթացքում²: Հարկ է ընդունել, որ եզրույթը շատ լավ է ընտրված խաթարիչ... բառ, որ անտարբեր չի թողնում:

Փոքր չափաբաժինների կամ «կոկտեյլային» ազդեցությունները ... ենթադրելի են

2009 թվականի հունիսին Էնդոկրինային ընկերակցությունը³ տեքստ հրապարակեց, որում ասվում էր, որ Էնդոկրինային խաթարիչները մարտահրավեր են նետում թունաբանության դասական պարադիգմին՝ չափաբաժին է նյութից թույն «վերտում»: Էնդոկրինային խաթարիչների ազդեցությունն ավելի ուժեղ է փոքր չափաբաժիններով, քան մեծ, նույնիսկ հնարավոր է ոչինչ չդիտարկել մեծ չափաբաժինների դեպքում, մինչդեռ փոքր չափաբաժինների ազդեցությունը կարող է եական լինել: Այս առումով բերվում է սերմնաբջիջների վրա բիսֆենոլ Ա-ի ազդեցության մեխանիստական հետազոտությունը, որի ընթացքում բջիջների բազմացումը առավելագույնն էր միջանկյալ չափաբաժինների դեպքում: Սակայն բջիջների մեկ տեսակի՝ երբեք չվերարտադրված մեկ հետազոտությունը բավարար չէ այս սկզբունքը բոլոր

Կատրին Հիլ*
* Գուտտալ-Ռուսիի ինստիտուտ, կենսա-վիճակագրության և համաճարակաբանության բաժանմունք, Վիլտիֆ, Ֆրանսիա

Դեղինակը հայտնում է, որ այս հրապարակմամբ որևէ շահ չի հետապնդում:

Էնդոկրինային խաթարիչների և բոլոր կենդանի օրգանիզմների վրա տարածելու համար:

2015 թվականի հոկտեմբերին Էնդոկրինային ընկերակցությունը Նոր հայտարարություն հրապարակեց, ըստ որի Էնդոկրինային խաթարիչները գործում են չափաբաժինարձագանք ոչ գծային հարաբերակցությամբ, ընդ որում՝ փոքր չափաբաժինների ազդեցությունը նկատելի է հիմնականում զարգացման փուլում⁴: Մեկ այլ հայտարարություն արվեց «Նախաձևնյայն ծրագրավորում և թունավորություն» (PPTOX) խորագրով գիտաժողովում, որը վկայակոչում էր կրկնակի ազդեցության մեխանիզմը՝ «առաջինը՝ հիդիոլային ընթացքում՝ Էնդոկրինային խաթարիչի պատճառով (այսինքն՝ ապագա նորածնի զարգացման ընթացքում), և երկրորդը՝ էստրոգենի պատճառով՝ հասուն տարիքում», և դրանով էր բացատրվում շագանակագեղձի ու ամորթիների քաղցկեղի առաջացումը: Էնդոկրինային ընկերակցության 2015 թվականի հայտարարությունը եզրափակում էր. «Գոյություն ունեն Էնդոկրինային խաթարիչների ազդեցության մեխանիստական, փորձարարական (կենդանիների մոտ) և համաճարակաբանական (մարդկանց շրջանում) ծանրակշիռ ապացույցներ, մասնավորապես՝ հետևյալ հետևանքների տեսքով՝ գիրություն և շաքարային դիաբետ, կանանց և տղամարդկանց վերարտադրողական կարողություն, կանանց հորմոնալ քաղցկեղներ, շագանակագեղձի քաղցկեղ, վահանաձև գեղձի, Նյարդագազարգացման և Նյարդաէնդոկրինային ազդեցություններ»⁵:

«Էնդոկրինային խաթարիչներ. ինչի՞ մասին է խոսքը, և թունավորության ի՞նչ նոր մեխանիզմներ են դրանք գործի դնում: Փոքր չափաբաժիններով կամ «կոկտեյլային» (խառը) ազդեցություններով պայմանավորված հեռահար ազդեցություններ. նոր մարտահրավերներ թունաբանության համար» վերնագրով հոդվածը՝ հրապարակված La Revue du Praticien-ում⁶, պարզաբանում է, թե ինչպես կարելի է սահմանել Էնդոկրինային խաթարիչները, տեղեկացնում է հայտնի կամ ենթադրյալ Էնդոկրինային խաթարիչների մասին, բայց չի տրամադրում ճշգրիտ ցուցակ: Դրանում ասվում է. «Հայտնի կամ ենթադրյալ Էնդոկրինային խաթարիչների շարքում են թունաքիմիկատներ, օրգանական մնայուն ադտոտիչներ, փափկացուցիչ նյութեր, այդուհետև դանդաղեցնող նյութեր, պերֆտորացված միացություններ, մետաղներ, բորբոսաթույներ և դեղամիջոցներ»:

* ԱՄՆ-ում 1916-ին հիմնադրված Էնդոկրինային ընկերակցությունը միջազգային գիտաբժշկական միություն է, որը զբաղվում է Էնդոկրինոլոգիայի ոլորտում հիմնարար և կլինիկական հետազոտություններով:

Ի՛նչ կարծիքի է Եվրամիությունը

Եվրամիությունը կազմել է որպես Էնդոկրինային խաթարիչ ճանաչված 100 քիմիական միացությունների ցուցակ (աղյուսակ)⁷

- այս միացություններից 73-ի անվանումներում առկա է ֆենոլ տերմինը (սոսիլֆենոլ, բութիլֆենոլ, բիսֆենոլ Ա և այլն),
- 14-ի անվանումներում՝ ֆենօքսի տերմինը (որոնցից 9-ը՝ կոնիլֆենօքսի),
- 5-ը ֆտալատներ են,

- վերջապես, 3-բենզիլիդենային քափոլը, բութիլ պարաբեն, խոլեկալցիֆերոլ կամ վիտամին D3, մանկոցեբ, պոլի (օքսի-1,2-էթանդիլի), պոլիէթիլենգլիկոլ և տրիս(սոսիլֆենիլ) ֆոսֆիտ⁷:

Օգտակար կլինեն այս աղյուսակը համալրել ամեն տարի շրջանառության մեջ դրվող այս նյութերից յուրաքանչյուրի ծավալի մասին տեղեկություններով, օրինակ՝ թե ինչ հանգամանքներում է բնակչությունը ենթարկվում դրանց ներգործությանը, ինչպես նաև օրգանիզմում դրանց կոցենտրացիաների որոշման վերաբերյալ տվյալներով: Արագ որոնման արդյունքում հնարավոր եղավ հայտնաբերել այս ապրանքներից որոշների վերաբերյալ որոշակի տեղեկություններ:

Վերոնշյալ ցուցակը չի պարունակում արտածին որևէ հորմոն. դրանում նույնիսկ դիտվել են (դիէթիլստիլբեստրոլ) չկա, թեև դրա մասին խոսվում է 6-րդ հոդվածի⁶ 723-րդ էջում որպես Էնդոկրինային խաթարիչներին վերագրվող ազդեցության մոդել: Թվում է՝ տրամաբանական է այս թունաբանական դաշտից բացառել բուժումները, որոնք նախատեսված են որոշ ներզատիչ գեղձերի գործունեության խանգարումները վերացնելու համար: Եթե դրանք ներառելու անհրաժեշտություն լիներ, հարկ կլիներ նաև նշել կրծքագեղձի քաղցկեղի վտանգը, որը մեծանում է հակաբեղմնավորիչ դեղահաբեր ընդունելիս, որոնք միաժամանակ նվազեցնում են ձվարանների և ներարգանդնու քաղցկեղի առաջացման վտանգը, ինչպես նաև՝ մենինգիոմայի վտանգը՝ կապված ցիպրոտերոնի, նոմեգեստրոլի և քլորմադինոն ացետատների հետ (համապատասխանաբար՝ անդրոկուր, լյուտենիլ և լյուտերան), նկարագրել դաշտանադադարի հորմոնալ բուժման արդյունքում ավելացող վտանգները, հարց բարձրացնել՝ արդյո՞ք Լ-թիրոքսինը (լեոթիրոքս...) և ինսուլինը թունավոր են...

Որոշ տվյալներ ստուգված են

«Ազդեցություններն առողջության վրա բազմաթիվ են»⁶ վերնագրված պարագրաֆում Էնդոկրինային խաթարիչները դիտարկվում են որպես մեկ ամբողջություն, և հաստատվում է, որ դրանք ներգրավված են քաղցկեղի որոշ տեսակների, նյութափոխանակային և նյարդաբանական հիվանդությունների զարգացման մեջ՝ առանց նշելու, թե որ խաթարիչն է մեծացնում վտանգը: Մկնդեղը, դիօքսիլը, տարբեր թունաքիմիկատներ ու մետաղներ նույն հայացքի ներքո դիտարկելը և դրանց թունավորությունն ամփոփելը, ասելով, թե դրանք պատասխանատու են քաղցկեղի, նյարդաբանական հիվանդությունների և այլնի համար՝ առանց ճշգրտելու, թե ազդեցություն-վտանգ որ կապերն են ապացուցված, նշանակում է պարզունակ ընդհանրացում կատարել: Տարբեր թունաքիմիկատներից յուրաքանչյուրը, որոնց որոշակի քաղցկեղածին ազդեցությունը մարդկանց վրա ապացուցված է, մեծացնում

ԵՎՐՈՊԱՎԱՆ, ՄԻՈՒԹՅԱՆ, ԿՈՂՄԻՑ ՈՐՊԵՍ ԷՆԴՈԿՐԻՆԱՅԻՆ ԽԱԹԱՐԻՉ ԸՆԴՈՒՆՎԱԾ 100 ՆՑՈՒԹԵՐԻՑ ՄԻ ՔԱՆԻ ՕՐԻՆԱԿՆԵՐ ⁷	
14-(սոսիլֆենօքսի)-3,6,9,12-տետրաօքսատերադեկան-1-ոլ (...)	
3- բենզիլիդենային քափոլը Կիրառվում է որպես ուլտրամանուշակագույն ֆիլտր, արգելված է Ֆրանսիայում կոսմետիկայի մեջ 2011 թվականի օգոստոսից (...)	
4-(1-էթիլ-1-մեթիլիդեքսիլ)ֆենոլ Կիրառվում է պրոտեոմային հետազոտություններում (...)	
4-տրեոտ-բութիլֆենոլ (...)	
Բենզիլ բութիլ ֆտալատ (BBP) (...)	
Բիսֆենոլ Ա Կիրառվում է պլաստմասսաների (պոլիկարբոնատային տեսակի) և էպօքսիդային խեժերի արտադրության մեջ՝ որպես այլ պոլիմերների և խեժերի (պոլիէթթերային, պոլիսուլֆոնային, վինիլային էթթերային խեժեր և այլն) բաղադրիչ: Կիրառվում է այրումը դանդաղեցնող որոշակի նյութերի սինթեզում և որպես ջերմային թղթերի (հատկապես՝ ԳՊ կտրոնների) երևակիչ: Մոտ վաթսուս ոլորտ այս նյութի պոտենցիալ կիրառողներ են Ֆրանսիայում: Բիսֆենոլ Ա-ի կիրառությունների, այն պարունակող իրերի և պատրաստումների ոչ ամբողջական ցուցակը ներառում է՝ մալոֆենոլ, մեկրախի նյութեր, սոսիլնձներ, պարենային և ոչ պարենային նպատակով կիրառվող տարաներ, մեքենաների լուսարձակներ, սպորտային ապրանքներ, արգելակային հեղուկներ, ջերմակրիչներ, էլեկտրամոնտաժման նյութեր, կենցաղային սարքեր, բժշկական սարքավորումներ, տպագրական ներկեր և այլն:	
Բութիլ պարաբեն Քողարկիչ՝ նվազեցնում կամ խլացնում է արտադրանքի հիմնական հոտը կամ համը: Պահպանիչ՝ արգելակում է միկրոօրգանիզմների զարգացումը կոսմետիկայի մեջ:	
խոլեկալցիֆերոլ կամ վիտամին D3	
Դիբութիլ ֆտալատ (DBP)	
Մանկոցեբ	
Նոնիլֆենոլ	
Ֆենոլ, 4-(1-էթիլ-1,2-դիմեթիլպրոպիլ)-	
Ֆենոլ, 4-(1-էթիլ-2,2-դիմեթիլպրոպիլ)-	
Ֆենոլ, 4-(1-էթիլ-3-մեթիլբրոպիլ)-	
Ֆենոլ, 4-(1-էթիլպենտիլ)-	
Ֆենոլ, 4-(1-մեթիլիդեքսիլ)-	
Ֆենոլ, 4-(1-պրոպիլբրոպիլ)- (...)	
Պոլի(օքսի-1,2-էթանդիլի), ալֆա-(սոսիլֆենիլ)-օմեգա-հիդրօքսի- (...)	
Պոլիէթիլենգլիկոլ p-(1,1,3,3-տետրամեթիլբրոպիլ) ֆենիլ եթեր (...)	
Տրիս(սոսիլֆենիլ) ֆոսֆիտ	

Աղյուսակ

ՔՆՆԱՐԿՈՒՄ

Է որոշակի տեսակի քաղցկեղի վտանգը: Օրինակ՝ դիագնոզն ունի մեծացնում է թոքերի քաղցկեղի և ոչհոջկինյան լիմֆոմայի վտանգը, մալաթիոնը՝ ոչհոջկինյան լիմֆոմայի և շագանակագեղձի քաղցկեղի, իսկ լինդանը՝ ոչհոջկինյան լիմֆոմայի: Դա նկատվել է մասնագիտական ազդեցության երթարկված հողագործների և թունաքիմիկատները ցողողների շրջանում: Ընդհանուր բնակչության ստացած չափաբաժիններն ավելի փոքր են և մեծ վտանգ չեն ներկայացնում: Այս երեք ապրանքներից և ոչ մեկն ընդգրկված չէ Եվրոպական Միության Էնդոկրինային խաթարիչների ցուցակում⁷: Բացի քաղցկեղի վտանգից, թունաքիմիկատները և, հատկապես, քլորորգանական միջատասպան նյութերը (ներառյալ լինդանը և ԴՂՏ-ն, երկուսն էլ ներկայումս արգելված են), մեծացնում են Պարկինսոնի հիվանդության վտանգը չլազույժացվող հողագործների շրջանում: Այսպիսով տարբեր թունաքիմիկատները, որոնք կարող են դասակարգվել ըստ իրենց նպատակի (մուխտասպան, սնկասպան, միջատասպան, մակաբուծասպան) և քիմիական բաղադրության (քլորորգանական, ֆոսֆորորգանական, պիրետրոինոյայիններ, պարադիքլորբենզոլ, սուլֆինատդեհիդրոգենազի [SDHI] արգելակիչներ), տարբեր թունավորություն ունեն:

Կասկածի տեղիք տվող թունաբանական բնութագիր

Հայտարարվում է, որ Էնդոկրինային խաթարիչներն ունեն անսովոր թունաբանական բնութագրեր, որոնք «վիճարկում են թունաբանության ավանդական մեթոդները»⁶: Այսպիսով՝ դրանց վերագրվում են չափաբաժին-ազդեցություն զարմանալի կապեր՝ «ազդեցությունները կարող են ավելի հզոր լինել փոքր կամ միջին չափաբաժինների, քան ավելի մեծ չափաբաժինների դեպքում»⁶: Խոսքը «կոկտեյլային» ազդեցության մասին է, որի դեպքում տարբեր նյութերի շատ փոքր չափաբաժիններ կուտակվում են այնքան ժամանակ, մինչև առաջանում է թունավոր ազդեցություն, որը ոչ մի նյութ առանձին չէր առաջացնի: Արդյոք դա հնարավոր է: Սկզբունքորեն՝ այո, բայց ենթադրվում է, որ այդ նյութերը ներգործում են նույն համակարգի վրա, նույն ուղղությամբ: Այնուամենայնիվ, որպես Էնդոկրինային խաթարիչ ճանաչված նյութերը տարբեր կերպ են ներգործում Էնդոկրինային համակարգի վրա, և որոշ ազդեցություններ միանգամայն հակադիր են (օրինակ՝ էստրոգենի ազդեցությունն ընդդեմ հակաէստրոգեն ազդեցության):

Բացի դրանից՝ Էնդոկրինային խաթարիչների մեծ մասի չափաբաժինները, որոնց առնչվում է բնակչությունը, շատ փոքր են, այդ իսկ պատճառով հարկավոր է գործի դնել նոր մեխանիզմ՝ «կոկտեյլային» ազդեցությունը (խառնագրեցությունը), հնարավոր թունավորությունը հավանական դարձնելու համար: Էնդոկրինային բազմաթիվ խաթարիչների չափաբաժինները, որոնց ազդունակությանը մենք ենթարկվում ենք, բացարձակապես չեն են համեմատած օրգանիզմի ներքնածին հորմոնների և սննդային արտածին բուսաէստրոգենների բնական չափաբաժինների հետ:

Յեռահար ազդեցությունները ներկայացվում են որպես «մարտահրավեր թունաբաններին»⁶: Այնուամենայնիվ, շատ ազդեցություններ ունենում են հեռահար դրսևորումներ, մասնավորապես՝ ծխախոտինը, ալկոհոլինը, սննդայինը, մասնագիտականը, և մենք գիտենք, թե ինչպես ուսումնասիրել ներարգանդային ազդեցության վտանգները: Այսպես՝ ապացուցվել է, որ սատրիումի վալպրատը (դեպակին, դեպամիդ, դեպակոտ, Էպիլեպսիայի և երկբևեռ խանգարումների բուժում) առաջացրել է բնածին արտաներ երեխաների 11%-ի մոտ և Նյարդային համակարգի զարգացման խանգարումներ՝ այդ երեխաներից 30-40%-ի մոտ:

ԴԻՎԱՅՆԱՑՈՒՄ

Թունաքիմիկատները, արտածին հորմոնները, պլաստիկ նյութերի մնացորդները և այլն կարող են վնասակար ազդեցություն ունենալ առողջության վրա, այդ թվում՝ վերարտադրության, սակայն Էնդոկրինային խաթարման ենթադրյալ մեխանիզմի ներքո դրանք միավորելու հայեցակարգը և դիվայնացումը չեն նպաստում դրանց համապատասխան թունավորության հայտնաբերմանն ուղղված հետազոտություններին: Կարող ենք հղում անել նոր պարադիգմի, կոկտեյլային ազդեցությունների, դիմել էքսպոզիցիայի (գիտական հայեցակարգ արտաքին գործոնների և դրանց հետ կապված կենսաբանական ռեակցիաների հավաքական ազդեցությունը օրգանիզմի վրա ամբողջ կյանքի ընթացքում) ուսումնասիրմանը և արհեստական բանականության օգնությամբ... բայց ո՞ր են տվյալները: Որո՞նք են փաստերը:

** Դիագնոզի, մալաթիոնի և լինդանի քիմիական անվանումները՝ համապատասխանաբար, 0,0-դիէթիլ-0-[4-մեթիլ-6-(պրոպան-2-իլ)պիրիմիդին-2-իլ] ֆոսֆորիտատ, 1,2-բիս(էթոքսիկարբոնիլ)էթիլ-0,0-դիմեթիլ ֆոսֆորիտատ, γ 1,2,3,4,5,6-հեքսաքլորցիկոհեքսան:

ԳՂՈՒՄՆԵՐ

1. icolella A. Les perturbateurs endocriniens en accusation. Paris: Les petits matins; 2018.
2. Endocrine Society. What EDCs Are [en ligne]. Disponible sur: www.endocrine.org/topics/edc/what-edcs-are
3. Bouskine A, Nebout M, Brücker-Davis F, Benahmed M, Fenichel P. Low doses of bisphenol A promote human seminoma cell proliferation by activating PKA and PKG via a membrane G-protein-coupled estrogen receptor. Environ Health Perspect 2009;117:1053-8.
4. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: the Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. Endocr Rev 2015;36:E1-E150.
5. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. Executive Summary to EDC-2: the Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. Endocr Rev 2015;36:593-602.
6. Barouki R, Audouze K, Coumoul X. Perturbateurs endocriniens: de quoi parle-t-on, et quels nouveaux mécanismes de toxicité mettent-ils en jeu? Rev Prat 2021;71:723-6.
7. Endocrine disruptors lists. List 1 Substances identified as endocrine disruptors at EU level [en ligne]. 2021. Disponible sur: <https://edlists.org/the-ed-lists/list-i-substances-identified-as-endocrine-disruptors-by-the-eu?page=0>
8. Marant-Micallef C, Shield KD, Vignat J, Hill C, Rogel A, Menvielle G, et al. Nombre et fractions de cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine en 2015: résultats principaux. BEH 2018;21:442-8. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/nombre-et-fractions-de-cancers-attribuables-au-mode-de-vie-et-a-l-environnement-en-france-metropolitaine-en-2015-resultats-principaux>

Ոչ թե դիվայնացում, այլ ռացիոնալացում

Ի պատասխան «Էնդոկրինային խաթարիչներ. իրական վտանգ, թե՛ «փայլուն» ապատեղեկատվություն» տեքստի՝ հրապարակված «Էնդոկրինային խաթարիչներ. ինչի մասին է խոսքը, և թունավորության ինչ նոր մեխանիզմներ են դրանք գործի դնում» հոդվածի առիթով, որը հրապարակվել է La Revue du Praticien-ում, հեղինակներ Ռոբեր Բարուկը, Կարին Օդոզը, Քսավիե Կոմուլը ցանկանում են շնորհակալություն հայտնել Կատրին Չիլին՝ իրենց հոդվածը մեկնաբանելու և լրացուցիչ տեղեկություններ տրամադրելու համար, որոնցից մի քանիսն օգտակար են:

Հոդվածն անհրաժեշտաբար սահմանափակ էր ծավալով և չէր կարող նկարագրել բոլոր կասկածելի նյութերին վերաբերող տարբեր հետազոտությունները, որոնցից յուրաքանչյուրը կպահանջի մեկագրություն: Կատրին Չիլը թվարկել է դրանցից հարյուրը, և ցուցակը հեռու է ամբողջական լինելուց:

Երբ խոսում ենք փոքր չափաբաժինների կամ առողջության վրա ազդեցության մասին, չենք պնդում, որ յուրաքանչյուր Էնդոկրինային խաթարիչ (ԷԽ) ունի բոլոր հատկությունները և առողջության վրա թողնում է բոլոր նշված ազդեցությունները: Ծատ մանրամասն վերլուծություն կարելի է գտնել, մասնավորապես, թունաքիմիկատների վերաբերյալ Առողջապահության և բժշկական հետազոտությունների ազգային ինստիտուտի փորձաքննության զեկուցում կամ միջազգային մեկագրություններում: Հոդվածում նկարագրվում են առողջության վրա ազդեցությունները, որոնք կարող են կապված լինել Էնդոկրինային խաթարումների մեխանիզմի հետ, որ հայտնի են որոշ նյութերի համար: Կատրին Չիլի դիտարկումները, սակայն, պահանջում են որոշ մեկնաբանություններ:

Պատմությունը կարևոր է

Ինչ վերաբերում է Էնդոկրինային խաթարիչների պատմությանը, Վինգսփրեդի հանդիպումն իսկապես որոշիչ է: Մեր հոդվածն էլ հիմնականում կարճ պատմել էր գիտական հանգուցային իրադարձությունների մասին և չէր կարող մանրամասն նկարագրել պատմությունը, թեև այն մեզ շատ է հետաքրքրում: Ավելին՝ մենք Առողջապահության և բժշկական հետազոտությունների ազգային ինստիտուտի պատմության հանձնաժողովի հետ կազմակերպեցինք բնապահպանական առողջության պատմության վերաբերյալ սիմպոզիում 2021 թվականի նոյեմբերին, և այդ թեմայով հոդվածները կիրառարակվեն 2022 թվականի գարնանը: Այսպիսով այս պատմական հայեցակետերը մեծապես կգարգացվեն:

Դիստիլեները իրական մոդել է, որ պետք է գիտնենալ

Դիստիլեները լրացնում է Էնդոկրինային խաթարիչների բոլոր բնութագրերը և իրականում եզակի մոդել է այն բանի, թե ինչ հետևանքներ կարող են առաջացնել Էնդոկրինային

Ռոբեր Բարուկի՝ Կարին Օդոզի, Քսավիե Կոմուլի

*** Առողջապահության և բժշկական հետազոտությունների ազգային ինստիտուտ, Համատեղ հետազոտական միություն-S1124, T3S, Ճրջակա միջավայրի թունաբանություն, բուժօրինակներ, բջջային ազդանշաններ և կենսանշիչներ *** Պետական օժանդակության փարիզյան հիվանդանոցների միավորում (AP-HP), Ժորժ Պոմպիդու երկրպական հիվանդանոց, Նյութափոխանակության և պրոտեոմիկ կենսաքիմիայի բաժանմունք, Փարիզ, Ֆրանսիա # Փարիզի համալսարան, Ֆրանսիա

Հեղինակները հայտարարում են, որ այս հրապարակմամբ որևէ շահ չեն հետապնդում:

խաթարիչները, քանի որ մարդիկ դրանց գոհ են դարձել, և բնակչության շրջանում դիտարկումներ են արվել: Հիշեցնենք՝ դիստիլեների և բիսֆենոլ Ա-ի պատմությունները հաստատվում են 1930-ականներին, քանի որ այս երկու միացությունները սինթեզվել էին դեղաբանական նպատակներով, նաև հորմոնալ խաթարումներ առաջացնելու իրենց հատկության պատճառով: Հետագայում դիստիլեները ընտրվեց, իսկ բիսֆենոլ Ա-ն վերամշակվեց որպես պլաստիկացնող միջոց: Հետևաբար, շատ կարևոր է ծանոթ լինել դիստիլեների ազդեցությանը, երբ դիտարկվում են Էնդոկրինային խաթարիչները:

Շխախտի և ալկոհոլի հեռազդեցությունները համեմատելի չեն

Իրոք, դրանց մեխանիզմները շատ տարբեր են Էնդոկրինային խաթարիչների մեխանիզմներից: Մի դեպքում առողջության վրա հետևանքները դիտարկելու համար անհրաժեշտ է երկարատև և կրկնվող ազդեցություն, մինչդեռ որոշ Էնդոկրինային խաթարիչների դեպքում զարգացման վեճական պահին կարճատև ազդեցությունը բավական է թունավոր ազդեցություն թողնելու համար, որն ի հայտ կգա շատ ավելի ուշ:

Այս առումով Կատրին Չիլը տեղին է հիշատակում Նատրիումի վալպրոատի դեպքը, որի ազդեցությունը պտղի ներարգանդային զարգացման ընթացքում խաթարում է Նյարդային համակարգի զարգացումը: Այս ժամանակավոր գործողության բնույթը նման է որոշ Էնդոկրինային խաթարիչների բնույթին:

Նպատակը. կիրառել բնակչությանը պաշտպանելու ունակ մոտեցում

Մենք համարում ենք, որ թունավոր նյութերի դասակարգումն ըստ գործողության մեխանիզմի ռացիոնալ և օգտակար մոտեցում է նոր թեստեր մշակելու և շուկայում ամկա տասնյակ հազարավոր քիմիական նյութերի ավելի արագ բնութագրման համար, որոնց ազդեցությունն առողջության և շրջակա միջավայրի վրա մենք չգիտենք: Այս մոտեցումը անհրաժեշտ է խառնուրդների ազդեցությունն ուսումնասիրելու համար: Յուրաքանչյուր նյութի հետ աշխատանքը, անկախ մյուսներից, հատկապես՝ թիրախային համաճարակաբանական ուսումնասիրությունների միջոցով, շատ երկար ժամանակ կպահանջի և հնարավորություն չի տա պաշտպանելու բնակչությանը: Ապացուցման մակարդակը կարող է տարբեր լինել տարբեր նյութերի համար՝ կախված իրականացված ուսումնասիրություններից, սակայն ապացույցի միջանկյալ մակարդակը որոշ դեպքերում կարող է բավարար լինել հանրային առողջության վերաբերյալ որոշումներ կայացնելու համար: Քանի որ տվյալները հանրամատչելի են, իսկ վերլուծությունը՝ ճշգրիտ, թափանցիկ և բաց մեկնաբանությունների համար, խոսքը ոչ թե դիվայնացման, այլ բարդ գիտական դաշտի ռացիոնալացման մասին է:

ՓՈՒՍՆԱԿԵԼ ՏՎՅԱԼՆԵՐԸ

Ամեն դեպքում՝ այս թեմաներով գործընկերների միջև փաստերի փոխանակումները օգտակար են բանավեճը շարունակելու համար:

Լուսային աղտոտումը պայմանավորված է մեր հասարակության մեջ լուսավորության համակարգերի ամենուրեքությամբ և չարաշահմամբ: Դրա վնասակար ազդեցությունն ավելի լայն է և դուրս է գալիս զուտ տեսողության և նույնիսկ մարդ արարածի շրջանակից:

Լուսային աղտոտում

Ժան Լուի Դյոնիսի*
Իվան Տուխոու**

* Բժիշկների ազգային ակադեմիա

** Ռուզվելտի կլինիկա, Փարիզ, Ֆրանսիա

*** Քրոնոկեն-սաբանության բաժին, Արոլֆ դը Ռոտշիլդի ակադեմիական հիմնադրամ, Փարիզ, Ֆրանսիա

Jean-Louis duffier@orange.fr

Jean-Louis duffier@orange.fr

Շեղիակները հայտարարում են, որ այս հրապարակման որևէ շահ չեն հետապնդում:

համագրի գրառումը*
* Չերթափոխային աշխատանքը դրա այնպիսի կազմակերպումն է, երբ մի քանի թիմ հաջորդաբար փոխարինում են միմյանց նույն աշխատատեղերում ըստ նախօրոք սահմանված հերթագայման: Ամենախաղաղ ձևը 3*8-ն է,

Թոմաս Էդիսոնի շնորհիվ 19-րդ դարի վերջին ստեղծվեց էլեկտրական լամպը՝ իսկական հեղափոխություն լուսավորության բնագավառում: Այդ ժամանակից ի վեր չի դադարում լույսի ավելի ու ավելի հզոր աղբյուրների որոնումը, որի նպատակը էներգաարդյունավետությունը բարձրացնելն է, արձակվող լույսի որակը բարելավելը և արհեստական լուսավորության կիրառման հնարավորություններն ընդլայնելը:

Սակայն լույսի նոր՝ բարձրարդյունավետ աղբյուրների ազդեցությունը վնասակար է ցանցաթաղանթի լուսաընկալիչների համար: Ավելին՝ այն հատկապես վնասակար է գիշերը, քանի որ արգելակում է ցանցաթաղանթի տեսողության համար անհրաժեշտ լուսազուսակների (ֆոտոպիգմենտներ) ֆիզիոլոգիական վերականգնումը և հանգեցնում ներքին ժամացույցի ապահամաժամանակեցմանը, ինչն էլ ինքնին պատասխանատու է քնի, տրամադրության և ճանաչողական խանգարումների համար: Երկարաժամկետ հեռակարում այդ ապահամաժամանակացումը վնասակար է առողջության համար: Չերթափոխով* կամ գիշերն աշխատող կանանց շրջանում կրծքագեղձի քաղցկեղի մեծ վտանգի մասին ամենաստույգ համաճարակաբանական տվյալները ցույց են տալիս, որ սա հանրային առողջության խնդիր է՝ հաշվի առնելով ներգրավված անձանց շատ մեծ թիվը: Բացի դրանից՝ երեխաների և դեռահասների կողմից տարատեսակ էկրանների՝ հաճախ չարաշահվող կիրառումը հանգեցնում է նրանց ցանցաթաղանթի՝ այսպես կոչված կապույտ ճառագայթների հետևանքով թունազդեցության, զարգացող կարճատեսության և ցիկլոթային շրջափուլի խախտմամբ պայմանավորված հետևանքների:

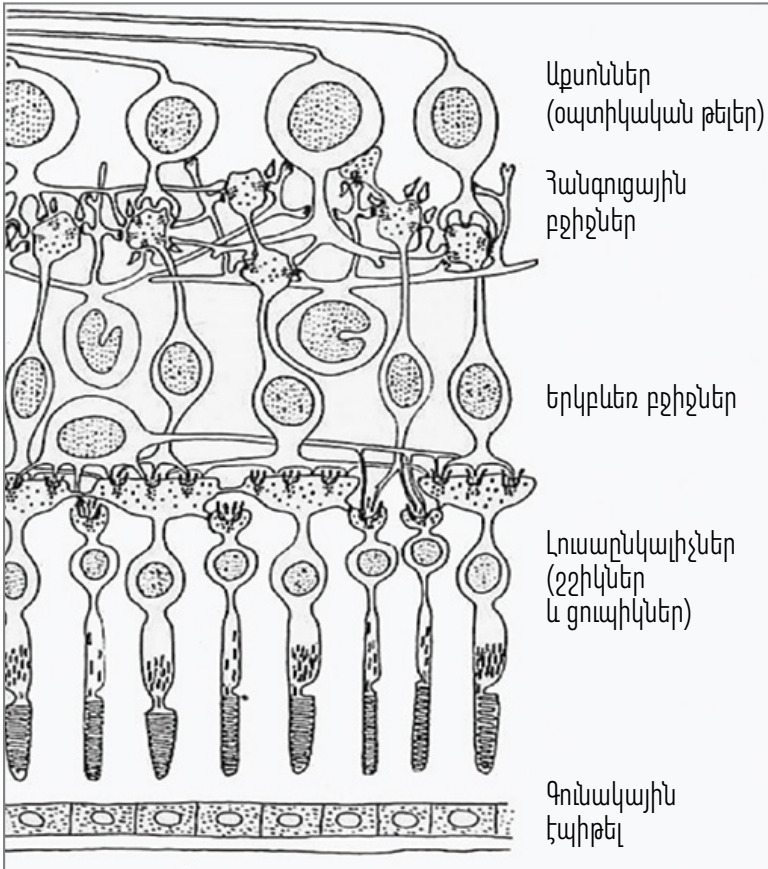
Տեսողության և ցիկլոթային ռիթմի մեջ ներգրավված ցանցաթաղանթ

Լույսի ֆոտոններ ընդունող ցանցաթաղանթը (պատկեր 1) կատարում է երկու գործառնություն՝
- մեկը ակնհայտ. տեսողական գործառնություն՝ շնորհիվ լուսաընկալիչ-գունակային էպիթել գույզի,
- մյուսը՝ նույնքան կարևոր, հանգուցային որոշ լուսաընկալիչ բջիջների շնորհիվ կարգավորում է քուն-արթնություն շրջափուլը, որը նաև կոչվում է ցիկլոթային կամ գիշեր-ցերեկ շրջափուլ:

Նյարդագազայական բարդ կառուցվածք

Ցանցաթաղանթի լուսաընկալիչները նուրբ այլքմիայի՝ լուսափոխակերպման (ֆոտոտրանսդուկցիա) վայր են. այստեղ ֆոտոնները վերածվում են նյարդային ազդակների (էլեկտրական ազդանշան կամ գործողության պոտենցիալ): Ցանցաթաղանթի մակարդակում կողմորված այդ էլեկտրական ազդանշանները ներուղեղային տեսողական ուղիներով անցնում են դեպի ծոծրակային տեսողական կեղև, որտեղ վերծանվում և մեկնաբանվում են՝ ըստ ուղեղում գրանցված և պահվող պատկերների շտեմարանի: Ըստ գնահատականների՝ ուղեղի գործառնությունների 80%-ը ներգրավված է տեսողություն երևույթի մեջ: 6.5 միլիոն լուսաընկալիչները՝ շիկները, նախատեսված են ցերեկային տեսողության, ճշգրիտ գնահատման, կարդալու, գրելու, գույնի և ռեյիեֆային տեսողության համար: Դրանք հիմնականում տեղակայված են դեղին բծում (մակուլա)՝ ցանցաթաղանթի կենտրոնական հատվածում: Դրանց ախտափոխությունը հանգեցնում է կենտրոնական տեսողության կորստի, որը դիտարկվում է դեղին բծի տարի-

քային դեգեներացիայի (ԴԲՏԴ) ժամանակ: 130 միլիոն այլ տեսակի լուսաընկալիչներ՝ ցուպիկները, ծածկում են ցանցաթաղանթի ամբողջ ծայրամասային հատվածը: Դրանք ապահովում են գիշերային տեսողությունը և շրջապատող աշխարհի ընկալումը: Ցուպիկների ախտահարումը արտահայտվում է գիշերային տեսողության խանգարումով և տեսողական դաշտի ծայրամասային նեղացմամբ, ինչպես քրոնիկական գլաուկոմայի և գունակային ռետինոպատիայի դեպքում: Այս լուսաընկալիչների մեջ պարունակվող լուսազուսակները՝ օպսինները՝ շիկների համար, և ռոդոպսինները՝ ցուպիկների համար, տեսողության մոլեկուլային մեկնակետն են: Դրանք ցերեկը սպառվում են, իսկ գիշերը վերականգնվում: Չետևաբար, ցիկլոթային ռիթմը, հատկապես գիշերային խավարը, հիմնարար նշանակություն ունի դրանց վերականգնման համար: Գունակային էպիթելը էական դեր է խաղում լուսաընկալիչներին աջակցելու գործում՝ և՛ որպես լույսի դեմ պաշտպանիչ էկրան, և՛ կիրառված լուսազուսակների վերամշակման գործում: Վերջապես, մասնագիտացված հանգուցային բջիջները, որոնք կոչվում են ներհատուկ լուսազգայուն (ipRGC, ցանցաթաղանթի բնույթով լուսազգայուն հանգուցային բջիջներ), արձագանքում են լույսին մեկ այլ լուսազուսակի մեխանիզմի շնորհիվ: Վերջինս կարգավորում է մելատոնինի արտազատումը, որն ազդում է քնի վրա՝ խթանելով այն: Մելատոնին նյարդահորմոնը, որն արտազատվում է կոնաձև գեղձի (էպիֆիզ) կողմից, մթության պայմաններում նպաստում է օրգանիզմի քուն մտնելուն: Լույսի ամենափոքր ճառագայթը խթանում է մելատոնինը: Այն արգելափակում է մելատոնինի արտազատումը և օրգանիզմը պահում



Պատկեր 1. Ցանցաթաղանթի գործառնության անատոմիայի սխեմա (ըստ Լը Մեր Ի.-ի «Արհեստական ցանցաթաղանթներ». Rev Prat 2017; 67:592)

արթուն վիճակում¹: Հետևաբար, դրա դերը մեծ է քուն-արթնություն շրջափուլի կարգավորման մեջ: Այսպիսով գիշեր-ցերեկ ռիթմի պահպանումը, հետևաբար՝ նաև գիշերային ամբողջական մթությունը նույնպես կարևոր են մելատոնինի արտազատման համար, որը երաշխավորում է հանգիստ քուն: Մարդն իրապես ցերեկային ակտիվության և գիշերային հանգստի կարիք ունեցող էակ է:

Ցանցաթաղանթ-լույս փոխազդեցությունը

Լույսը ֆոտոնների ճառագայթային էներգիայի արտահայտությունն է: Մարդու աչքին տեսանելի սպեկտրը տարածվում է ալիքի 380-700 նմ երկարությունների միջև (պատկեր 2): Ալիքի այս տեսանելի երկարությունների մի կողմում գտնվում են ուլտրամանուշակագույն ճառագայթման կարճ ալիքները,

որոնք վնասակար են աչքի և մաշկի համար, այնուհետև՝ իոնացնող ճառագայթումը՝ մուտագեն ազդեցությամբ: Իսկ մյուս կողմում՝ ջերմ ինֆրակարմիր ալիքներին հաջորդում են միկրոալիքներն ու ռադիոալիքները: Վաղնջական ժամանակներից մարդու ցանցաթաղանթը հետևողականորեն հարմարվել է արևի բնական լույսին, հազարամյակներ շարունակ՝ կրակի «պարող» և մոմի առկայծող լույսին, այնուհետև՝ 19-րդ դարի վերջում՝ շիկացման լամպին, որն իրական հեղափոխություն էր լուսավորության ոլորտում (Թոմաս Էդիսոն, 1878): Ներկայումս ցանցաթաղանթը ենթարկվում է արհեստական լույսի նոր աղբյուրների՝ լուսարձակող դիոդների (LED)^{**} ազդեցությանը: Դրանք կիսահաղորդչային սարքեր են, որոնք ոչ կոհերենտ միագույն լույս են արձակում, երբ դրանք միջով անցնում է էլեկտրական հոսանք: Հետևա-

բար, դրանք լազերներ չեն (որոնց լույսը նույնպես միագույն է, սակայն կոհերենտ, այսինքն՝ որի ֆոտոնների փուլերի տարբերությունն անփոփոխ է): Կախված կիրառվող միացությունից՝ այդ դիոդները կարող են լուսարձակել ուլտրամանուշակագույն, ինֆրակարմիր կամ տեսանելի սպեկտրում՝ 380-ից մինչև 700 նմ ընդգրկությամբ: Լուսադիոդային տեխնոլոգիայի հիմնական առավելությունը էներգաարդյունավետությունն է: Շիկացման լամպերի էներգիայի 90%-ը ծախսվում է ջերմազատման վրա, լյումինեսցենտային լամպերի՝ 40%-ը, իսկ լուսադիոդների՝ միայն 15%-ը: Լուսադիոդները 1000 անգամ ավելի պայծառ են, քան շիկացման լամպերը, և ունեն ծառայության միջին տևողություն, որը մոտ 50 000 ժամ է: Ինչպես կարելի է դիմակայել նման առավելություններին:

Այնուամենայնիվ, դրանք երկու պատճառով մտահոգությունների տեղիք են տալիս՝ ամենուր տարածված լինելը և սպեկտրալ կազմը: Իրոք, շուկայում առկա լուսադիոդների մեծ մասը արձակում է սպիտակ լույս՝ կիրառելով կապույտ լուսադիոդ (ալիքի երկարությունը 380-500 նմ-ի միջև) կապտամանուշակագույն զագաթնակետով՝ 415-455 նմ, որը մոտ է ցանցաթաղանթի համար լուսաթունավորության առավելագույն վտանգ ներկայացնող ուլտրամանուշակագույն ճառագայթմանը²:

Համատարած լուսադիոդներ և լուսային աղտոտում

Լուսային աղտոտումն առաջանում է աչքերի վրա զօր ու գիշեր ազդող լույսի առատությունից, որ ամենուր արձակում են լուսադիոդները՝ լուսային վառ ցուցանակներ, քաղաքային մշտական լուսավորություն, ավտոմեքենաների շլացուցիչ լուսարձակներ, էկրաններ՝ հեռուստացույցներ, համակարգիչներ, պլանշետներ և, հատկապես, բջջային հեռախոսներ: Վերջիններս, որի սկզբաւե նախատեսված էին լսելու համար, գրեթե բացառապես կիրառվում են տեսողականորեն: Քանի որ էներգիայի նվազումը համեմատական է հեռավորության քառակուսուն, աչքերը մեծապես ենթարկվում են ճառագայթման էկրանի ներդրության պատճառով, որը պահանջում է ընթերցանություն մոտիկից:

այսինքն՝ 3 տարբեր թիմեր 24 ժամվա ընթացքում հերթափոխում են նույն աշխատատեղում:

^{**} Տես ժան Լեյրիի հետ հարցազրույցը: «Լուսարձակող դիոդները (LED) և աչքը». La Revue du Praticien Médecine générale 2021; 35:378-9.

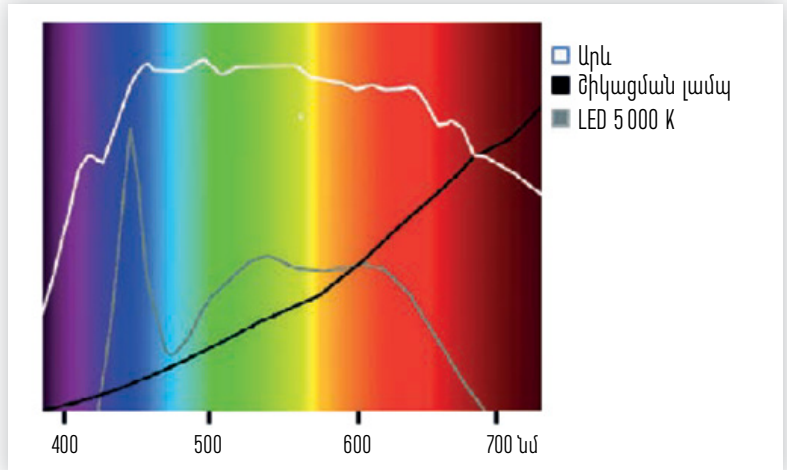
ԱՌՈՂՋՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ՀԱՍԱՐԱԿՈՒԹՅՈՒՆ ԼՈՒՍԱՅԻՆ ԱՂՏՈՏՈՒՄ

Երեխաների պարագայում բջջային հեռախոսների վնասակարությունը սրվում է աչքի ոսպնյակի կատարյալ թափանցիկության (որը, հետևաբար, չի ֆիլտրում լույսը) և, առավել ևս, անընդունելի գիշերային կիրառման պատճառով, ինչն արգելափակում է ցանցաթաղանթի գունակների ֆիզիոլոգիական վերականգնումը:

Ավելին մոտիկից դիտումը, որը երեխայից մեծապես հարմարվողականություն է պահանջում, համարվում է աշխարհում կարճատեսության տարածվածության աճի համար պատասխանատու գործոններից մեկը: Լուսային աղտոտումը հանգեցնում է երկու վնասակար հետևանքների՝ ցանցաթաղանթի լուսաթունավորման և քուն-արթնություն շրջափուլի ապակարգավորման:

Վտանգված ցանցաթաղանթ

Լաբորատորիայում մեկ շաբաթ օր ու գիշեր կիրառվող 2000 լյուքս լուսավորությունը բավական է ցանցաթաղանթի լուսաքայքայման միջոցով կենդանու կորացնելու համար: Սա Ռեգուլուսի խոշտանգումների սկզբունքներից մեկն էր: Ռոդոպսինի գենում մուտա-



Պատկեր 2. Լույսի տարբեր աղբյուրների սպեկտրային բնութագրերը: (Ըստ Տորիլիա Ա.-ի «LED. վտանգավոր է առողջության համար» Rev Prat Med Gen 2020;34(1035):123)

ցիայի ենթարկված դոկտորֆիլի Nina E շտամը հարկավոր է պահել մթության մեջ՝ լույսի ազդեցության տակ օմատիդիաների (միջատի բարդ աչքի կազմաբանական տարրական միավորներ) դեգեներացիայից խուսափելու համար: Կլինիկական պրակտիկայում ցանցաթաղանթի դեգեներատիվ հիվանդություններով բուժառնությունների անամնեզում հաճախ արձանագրվել է առանց պաշտպանվածության արևի ուժեղ լույսի ազդեցության առկայություն:

Ցանցաթաղանթի լուսաթունավորման մեխանիզմը ներառում է տեսանելի սպեկտրի (400-700 նմ) կապույտ հատվածը (380-500 նմ), որն ամենամոտն է ուլտրամանուշակագույն ճառագայթմանը, հատկապես ալիքի 415-455 նմ երկարությունների միջակայքում: Խոսքը լուսազննարկվածքի մասին չէ, որն առաջանում է արևի խավարումն անզգուշորեն դիտարկելիս կամ լազերային ճառագայթով պատահական գործողության ժամանակ, այլ բջջային մակարդակում լուսաքայքայման փոփոխությունների լուսային աղտոտիչների քրոնիկական ազդեցության տակ: Գործարկված մոլեկուլային մեխանիզմներից որոշներն ուղղակիորեն թիրախավորում են լուսազննարկիչները³, մյուսները ներառում են ցանցաթաղանթի գունակային էպիթելը, որն ախտափոփոխվել է թթվածնային ազատ ռադիկալների արտազատման և է կյութափոխանակային թափոններով⁴ ծանրաբեռման հետևանքով: Այս մեխա-

նիզմը կարող է համատեղելի լինել դեղին բծի տարիքային դեգեներացիայի (ՌԲՏԴ) ախտածագման հետ:

Քուն-արթնություն շրջափուլի խախտում

1962 թ. հուլիսի 16-ին ֆրանսիացի քարանձավագետ Միշել Սիֆոր մեկուսացավ Սկարատսոնի անդունդում՝ երկու ամիս մնալով գետնի տակ՝ առանց որևէ ժամանակային Նշագծի կամ արտաքին աշխարհից տեղեկատվության: Այնուամենայնիվ, նա կարող էր հայտնել իր ուտելու, վեր կենալու և քնելու ժամերը: Երբ նա սեփական կամքով բանտարկությունից դուրս եկավ սեպտեմբերի 14-ին, կարծում էր, թե դեռ 1962 թվականի օգոստոսի 20-ն է:

Վերադառնալուց հետո նա նշել է. «Ընկերներս, որ մնացել էին մակերևութին, արագ նկատեցին, որ իմ կենսաբանական ռիթմը փոխվում է. օրեցօր ես արթնանում և պառկում էի քնելու մի փոքր ավելի ուշ մինչև ռիթմս ամբողջովին փոխվեց, կարծես թե մեծ արագությամբ անցած լինեի ժամային գոտիներով՝ արևելք-արևմուտք ուղղությամբ խախտված Նորմալ կյանքի վերադառնալը և այլն»: Սիֆոր եզրակացնում է. «Գետնի տակ, առանց ուղեմիջոցների, ուղեղն է, որ ստեղծում է ժամանակը»⁵: Այս գիտափորձը ապացուցում է, որ ուղեղում ներքին ժամացույց կա, սակայն այն ճշգրիտ չէ, քանի որ օրական հետ է ընկնում մոտ կես ժամ: Երեք շաբաթ անց այդ տեղաշարժը ցերեկային

ԼՈՒՍԱՊԱՇՏՊԱՆՈՒԹՅԱՆ ՄԱՍԻՆ

Միայն դեղնանարնջագույն երանգավորմամբ ոսպնյակներն են ֆիլտրում լուսաթունավոր կապույտ շերտի 30-60%-ը, կապույտը չեզոքացվում է իր դեղին նմանակով: Կապույտ լույսից պաշտպանող ակնաբուժական ոսպնյակները արտացոլում են ճառագայթները և ֆիլտրում միայն 6-12%:

Բացի ընդհանուր նախահակվածության գործոնների կառավարումից՝ լուսապաշտպանությունն առավել կարևոր է դառնում, քանի որ դեղին բծի տարիքային դեգեներացիայի (ՌԲՏԴ) մյուս հիմնական գործոնները՝ տարիքը և ժառանգականությունը, անհասանելի են կանխարգելիչ կամ բուժիչ գործողությունների համար: Լուսապաշտպանությունը նախատեսված է նաև երեխաների համար, որոնց աչքի ոսպնյակը առանձնահատուկ թափանցիկ է, նաև՝ կատարակտով հիվանդների համար, որոնց իմպլանտները չունեն իրական ոսպնյակի ֆիլտրման ուժը:

Խմբագրի նշում. *** Դեղին բծի տարիքային դեգեներացիայի (ՌԲՏԴ) պատճառները հիմնականում անհայտ են: Բացի տարիքից և ժառանգական բաղադրիչից, ծխելը 4-6 անգամ մեծացնում է դրա առաջացման վտանգը և, հավանաբար, արագացնում զարգացումը: Ուլտրամանուշակագույն ճառագայթները նույնպես արագացնում են զարգացումը: Օրվա լույսի ինտենսիվ ազդեցությունը, օրինակ՝ շատ արևոտ շրջաններում բացօթյա աշխատանքը, մեծացնում է դեղին բծի տարիքային դեգեներացիայի վտանգը:

Աղբյուր՝ Վիդալ, 2020 թվականի մարտ:

ազդանշանը: Աչքերում ցանցաթաղանթի բնությունը լուսազգայուն հանգուցային բջիջները (ipRGC) ստանձնում են այս լուսային ազդանշանի համար պատասխանատվությունը լուսազգայուն գունակնի մեյանոպսիների շնորհիվ: Այն հսկողության տակ է պահում ոչ տեսողական գործառնությունները, ինչպիսիք են կենսաբանական ռիթմերի ներգրավումը լույսի միջոցով, քուն-արթնությունը շրջափուլը, զգոնությունը և բիբերի ներդրումը: Այս լուսազոնակը OPN-4 լուսաընկալիչ է, որը հատկապես զգայուն է լույսի սպեկտրի «կապույտ հատվածի» (380-500 նմ) նկատմամբ (OPN-4 մարդու մեյանոպսիների գեն):

Օրգանիզմը համաժամանակեցվում է, երբ նրա ներքին ժամացույցն արձագանքում է շրջակա միջավայրի գործոններին: Ապահամաժամանակեցման բազմաթիվ պատճառներից մի քանիսն են կուրությունը, քնի ցիրկադային խանգարումները, տան լուսավորությունը, ալկոհոլի չարաշահումը կամ որոշակի դեղամիջոցների ընդունումը: Ֆիրկադային ռիթմերի փուլային շեղումը կախված է լույսի ազդեցության ժամերից՝ փուլն առաջ է ընկնում առավոտյան, հետո՝ երեկոյան: Ապահամաժամանակեցման տարբեր իրավիճակներում, ինչպիսիք են քնի խանգարումները՝ փուլի առաջանցմամբ կամ ուշացումով, ժամացույցի «գրոյին բերելու» գործելակարգերը հիմնված են փուլային փոփոխությունը բնութագրող կորի վրա: Համապատասխան ժամերին բուժառուների վրա լույսի ազդեցությունը կարգավորում է ներքին ժամացույցը:

Վտանգավոր մասնագիտություններ և տարիք

Գիշերային արհեստական լուսավորության (ԳԱԼ) ազդեցությունը, Նույնիսկ ցածր ինտենսիվության, օրինակ՝ էկրանների, արգելափակում է քնի վրա ազդող մեյանոպսիների ֆիզիոլոգիական գիշերային արտազատումը և հանգեցնում քուն-արթնություն ռիթմի ապահամաժամանակեցմանը: Դա հանգեցնում է ոչ զգայի խանգարումների, ինչպիսիք են քրոնիկական անքնությունը, մշտական հոգնածությունը, հիշողության հետ կապված խնդիրները, տրամադրության խանգարումները՝ ընդհուպ մինչև ընկճախտ կամ ազդեցիվություն, նաև՝ զգոնության նվազում, ինչը մեծացնում է ճանապարհային վթարների և աշ-

խատանքային միջադեպերի վտանգը: Դրան հատկապես ենթարկվում են գիշերային աշխատողները, որոնցից շատերն աշխատում են արդյունաբերության մեջ և սպասարկման ոլորտում (տրանսպորտ, առողջապահություն, ոստիկանություն, հրշեջներ և այլն), ինչպես նաև դեռահասները, որոնք ուշ գիշերով օգտվում են էկրաններից: Բացի դրանից՝ ապահամաժամանակեցումը մեծացնում է սիրտ-անոթային հիվանդությունների վտանգը, իսկ կանանց շրջանում՝ զգալիորեն ավելացնում կրծքագեղձի քաղցկեղի հարաբերական վտանգը (ՀՎ), երբ նրանք աշխատում են շաբաթական առնվազն երեք գիշեր՝ քսան տարի շարունակ (ըստ ամերիկացի բուժքույրերի շրջանում իրականացված հետազոտության^{7,8}): Եվ ընդհանրապես կոյր կանանց շրջանում դիտարկվել է կրծքագեղձի քաղցկեղի նվազ տարածում: Այսպիսով՝ Քաղցկեղի հետազոտության միջազգային գործակալությունը (ԶՀՄԳ՝ IARC) 2007 թվականին գիշերային աշխատանքը ներառել է «հավանական քաղցկեղածինների» 2Ա խմբում:

Վերջապես, կենդանիներին՝ զոի թե գիշերային գիշատիչ, ակնհայտորեն անհանկարտացնում է մթության ժամանակաշրջանների կրճատումը: Պարզվել է նաև, որ չորս ժամով գիշերվա կրճատումը խաթարում է կատվի սնուցումը՝ հանգեցնելով գիրացման և շաքարային դիաբետի⁹:

Էկրանների առջև նստած երեխաների և դեռահասների ապահամաժամանակեցում

Երեխայի ֆիզիկական և մտավոր առողջության կարևոր տարրը՝ քունը, խանգարվում է էկրաններից, ներառյալ՝ գիշերը, ակտիվորեն օգտվող դեռահասների շրջանում: Արդյունքում՝ քնի կորուստը կամ Նույնիսկ պակասը և փուլի հետ ընկնելը բերում են ներքին ժամացույցի համաժամանակեցման խանգարումների⁷: 2017 թվականին Ipsos-ի Ֆրանսիայի երեխաների և դեռահասների շրջանում առցանց իրականացրած բարոմետրային հարցումը՝ վերնագրված JuniorConnect, ցույց է տվել, որ 13-19 տարեկանների 81%-ն ունի ամառաթֆոն, իսկ 7-12 տարեկանների արդեն 24%-ը: Դեռահասների մոտ 60%-ի ամառաթֆոնները մշտապես միացած են, երեխաների 5-15%-ը գիշերն արթ-

նանում է դրանց հետ կապված գործողության համար: Համացանցի հասանելիության շաբաթական ժամանակը 1-6 տարեկանների համար հասնում է 4:37-ի, 7-12 տարեկանների համար՝ 6:10-ի, 13-19 տարեկանների համար՝ 15:11-ի (<https://www.ipsos.com/fr-fr/junior-connect-2017-les-jeunes-ont-toujours-une-vie-behind-the-screens>):

Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպությունը (ԱՀԿ) չորս տարին մեկ 41 երկրում 11-15 տարեկան դպրոցականների շրջանում անցկացնում է «Դպրոցական տարիքի երեխաների՝ առողջության նկատմամբ վարքագիծը» (ԴՏԵԱՎ) միջազգային հարցումը՝ առողջության և դպրոցական փորձի վերաբերյալ (<https://www.ofdt.fr/enquetes-et-dispositifs/hbsc/>): Ըստ այդմ՝ դեռահասները, 2014 թվականի տվյալներով, վերջին քսան տարիների ընթացքում կորցրել էին 50 րոպե քուն, նրանց 30%-ը քնի պակաս ուներ, 12%-ը տառապում էր քրոնիկական անքնությամբ, 17%-ը դժգոհ էր քնից: Դեռահասները մոտ 9 ժամ գիշերային քնի կարիք ունեն, մինչդեռ նրանց 25%-ն ուսման ժամանակաշրջանում քնում է միայն 7-8 ժամ: Քնի պակասի հետ կապված խանգարումները Նույնիսկ են, ինչ մեծահասակներինը, հատկապես՝ ցերեկային քնկոտությամբ և սովորելու ուսուցողությունների խախտմամբ դեռահասների շրջանում: Նույնիսկ էկրանի լուսադիոդների լույսի ցածր ինտենսիվությունն ազդում է ներքին ժամացույցի վրա և առաջացնում է փուլային ուշացում: Դպրոցում առաջադիմության նվազումը և դեռահասի ինքնամոփոխությունը երկու էական ազդանշաններ են, որոնք պետք է մտահոգեն շրջապատողներին: Հարկ է նշել, որ հանգստյան օրերին քունը վերականգնելը լավ գաղափար չէ: Իրականում դա միայն ուժեղացնում է ապահամաժամանակացումը:

Համացանցից կամ տեսախաղերից կախվածության մեջ ընկնելն ամբողջ աշխարհում տարածված երևույթ է¹⁰: Դեռահասների գրեթե 50%-ը տեսախաղերով է զբաղվում շաբաթական ավելի քան 3 ժամ: Որոշ հեղինակների կարծիքով՝ դեռահասների 1-5%-ը կախվածություն ունի այս խաղերից, իսկ 12%-ը չարաշահում է համացանցը: Բազմաթիվ խաղացողներով առցանց դերային խաղերը կախվածության ամենամեծ վտանգն են ներկայացնում դիս-

Կի խմբում գտնվող օգտատերերի համար: 2019 թվականին ԱԴԿ-ն Էկրանային կախվածությունը ճանաչեց որպես «տեսախաղային խանգարում»: Բացի դրանից՝ երեխաների՝ Էկրաններից օգտվելը (օրական ավելի քան 2 ժամ) նպաստում է կարճատևության զարգացմանը բնական լույսից զրկվելու և մոտիկ տեսնելուն մշտապես հարմարվելու պատճառով:

ՀԱՐԱՆԱՀԱՆ ՀԱՐՁ

Հարաշահման պատճառով օգտակար լույսը կարող է դառնալ վտանգավոր աղտոտիչ:

Մի կողմից՝ արհեստական լույսի նոր աղբյուրները, որոնք ուլտրամանուշակագույն ճառագայթմանը մոտ

380-500 նմ ընդգրկույթում ուժեղ կապույտ լույս են ճառագում, լուսաթունավոր ազդեցություն են թողնում ցանցաթաղանթի, մասնավորապես՝ դեղին բծի վրա: Այսպիսով՝ տարիքի, ծխախոտի և ժառանգականության հետ մեկտեղ, դա դեղին բծի տարիքային դեգեներացիայի (ԴՖՏԴ) ռիսկի գործոններից է: Մյուս կողմից՝ գիշերը լույսի ոչ պատշաճ կիրառությունը խոչընդոտում է տեսողության գործընթացին մեկնարկ տվող լուսաընկալիչների կողմից օրվա ընթացքում սպառվող տեսողական գունանյութի օպտիկ և ռոդոպսինի գիշերային վերականգնմանը: Ավելին՝ ցիրկադային համակարգը, որը ներառում է ցանցաթաղանթը, ներքին ժամացույցը և մելատոնինը, շատ նուրբ

կարգավորվում է «ժամացույցի» գեներով և շրջակա միջավայրի գործոններով, որոնցից ամենակարևորը լույսն է: Երբ այս ամբողջությունը ներդաշնակորեն աշխատում է, օրգանիզմը համաժամանակեցված է: Հակառակ դեպքում՝ ներքին ժամացույցի համաժամանակեցման խանգարումներ են ի հայտ գալիս հերթափոխով կամ գիշերն աշխատող մեծահասակների, երկարատև գիշերային աշխատանք ունեցող բուժքույրերի շրջանում (կրծքագեղձի քաղցկեղի մեծ վտանգ) և երեխաների դեպքում, որոնք, հետաձգելով իրենց քնելը, նվազեցնում են քնի ժամանակը, ինչը հանգեցնում է քնի պակասի, որը շատ վնասակար է նրանց առողջության և կրթության որակի համար:

RÉSUMÉ POLLUTION LUMINEUSE

La lumière artificielle peut être un agent polluant délétère pour la rétine, en rapport avec la toxicité de la bande bleue (380–500 nm) du spectre visible (380–700 nm), notamment utilisée dans les diodes électroluminescentes (LED). La phototoxicité résulte de lésions photochimiques au niveau de l'épithélium pigmenté et des photorécepteurs rétiniens responsables de la fonction visuelle de la rétine. Leurs pigments photosensibles, opsines pour les cônes et rhodopsines pour les bâtonnets, sont consommés le jour et régénérés la nuit. L'exposition à la lumière la nuit perturbe gravement leur métabolisme. La phototoxicité constitue, avec l'hérédité, un facteur majeur pour les maladies dégénératives de la rétine avec, en plus, l'impact de l'âge et du tabac pour la plus fréquente d'entre elles, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

L'exposition à la lumière artificielle la nuit (LAN) dérègle l'horloge interne. Les cellules ganglionnaires intrinsèquement photosensibles (ipRGC), responsables des fonctions non visuelles de la rétine, perçoivent le signal lumineux qui est transmis à cette l'horloge interne pour aboutir à la glande pinéale. La lumière inhibe la sécrétion de mélatonine et est capable d'avancer ou de retarder l'horloge selon l'heure d'exposition, dans le cadre d'une désynchronisation. Les travailleurs postés et de nuit, comme les adolescents, sont exposés à la LAN. L'incidence de cancer du sein, plus élevée chez les infirmières exposées à la LAN, est attribuée à l'inhibition de la mélatonine, la privation de sommeil et la désynchronisation. L'exposition des adolescents aux écrans pose aussi question, car les diodes électroluminescentes (LED) des appareils émettent une lumière bleue dont l'impact sur l'horloge interne est considérable. Les désynchronisations chroniques des travailleurs postés, comme celles des adolescents, doivent être considérées comme des préoccupations importantes de santé publique.

SUMMARY LIGHT POLLUTION

Artificial light can be a polluting agent deleterious for the retina, in relation to the toxicity of the blue band (380–500 nm) of the visible spectrum (380–700nm) specifically used in light-emitting diodes (LEDs). Photo-toxicity results from photochemical damage to the pigmented epithelium and retinal photoreceptors responsible for the visual function of the retina. Their photosensitive pigments, opsins for the cones and rhodopsin for the sticks, are consumed during the day and regenerated at night. Exposure to light at night seriously disrupts their metabolism. Photo-toxicity, along with heredity, is a major factor in degenerative diseases of the retina with, in addition to, the impact of age and tobacco for the most common of them, Age-related macular degeneration: ARMD.

Exposure to artificial light at night (LAN) has a deleterious effect on the internal clock. Intrinsically photosensitive ganglion cells (ipRGCs) are responsible for the non-visual functions of the retina, and perceive the light signal that is transmitted to the internal clock to reach the pineal gland. Light inhibits the secretion of melatonin and is able to advance or delay the clock depending on the time of exposure, causing desynchronization. Shift and night workers, like teenagers, are exposed to LAN. The incidence of breast cancer, higher in nurses exposed to LAN, is related to melatonin inhibition, sleep deprivation and desynchronization. The exposure of adolescents to screens is also questionable because the LEDs of the devices emit a blue light, the impact of which on the clock is considerable. The chronic desynchronizations of both shiftworkers and adolescents should be considered a major public health concern.

ԳՂՈՒՆԵՐ

- Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 1980; 210:1267–9.
- Torriglia A. La toxicité rétinienne des diodes électroluminescentes (light emitting diodes). *Bull Acad Natle Med* 2018;202(3–4):585–96.
- Krigel A, Berdugo M, Picard E, Levy-Boukris R, Jaadane I, Jonet L, et al. Light-induced retinal phototoxicity damage using different light sources, protocols and rat strains reveals LED phototoxicity. *Neuroscience* 2016;339:296–307.
- Moon J, Yun J, Yoon YD, Park SI, Seo YJ, Park WS, et al. Blue light effect on retinal pigment epithelial cells by display devices. *Integr Biol* 2017;9:436–43.
- Oléron G, Fraise P, Siffre M, Zuil N. Les variations circadiennes du temps de réaction et du tempo spontané au cours d'une expérience "hors du temps". *PUF*, 1970; vol. 70, L'année psychologique; p. 347–56.
- Dufier JL, Kaplan J. *Œil et génétique*. Paris: Masson; 2005.
- Toutiou Y, Point S. Effects and mechanisms of action of light-emitting diodes on the human retina and internal clock. *Environ Res* 2020;190:109942.
- Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the Nurse Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1563–8.
- Rosolen SG, Berdugo M. Phototoxicité rétinienne et pollution lumineuse : intérêts et apports de l'ophtalmologie vétérinaire. *Bull Acad Vet France* 2019;172:1–21.
- Sussman CJ, Harper JM, Stahl JL, Weigle P. Internet and video game addictions: diagnosis, epidemiology, and neurobiology. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am* 2018;27:307–26.

Բժշկել, կրթել և կառուցել Հայաստանում

Caring, training
and building
in Armenia



Santé Arménie

Soigner,
former et bâtir
en Arménie

Չողվածաշարը մշակվել է պրոֆեսոր Ժան-Բատիստ Բաշեի խորհուրդներով:

Սորբոնի համալսարան, Պիեռ և Մարի Կյուրի կամպուս Սորբոն համալսարան, Քաղցկեղաբանության համալսարանական ինստիտուտ, Փարիզ, Ֆրանսիա, Պետական օժանդակության փարիզյան հիվանդանոցների միավորում (AP-HP), հեպատո-գաստրոէնտերոլոգիայի և մարսողական համակարգի ուռուցքաբանության բաժանմունք, Լա Պիտիե Մալպեգերիեր հիվանդանոցային խումբ, Փարիզ, Ֆրանսիա

jean-baptiste.bachet@aphp.fr

Հեղինակը հայտնում է, որ մասնակցել է որոշ միջամտությունների Amgen, AstraZeneca, Bayer, Merck Serono, Pierre Fabre, Roche, Sanofi, Servier, la Lettre du cancérologue, Olimpe, Fréquence médicale կազմակերպությունների համար, և որ իր ճանապարհաժայտը հոգացել են Bayer, Merck Serono, Roche, Sanofi, Servier ընկերությունները:

ՈՒՂԻՂ ԱՂՈՒ ՔԱՂՑԿԵՂ

Թերապևտիկ առաջընթաց և մահացության նվազում

Տրանսիայում տարեկան գրանցվում է ուղիղ աղու քաղցկեղի մոտ 14 000 դեպք, և դա մարսողական համակարգի ամենատարածված քաղցկեղներից մեկն է: Վերջին տարիներին դրա վարումը զգալի առաջընթաց է գրանցել լինի հայտնաբերման, ախտորոշիչ հետազոտությունների, նախավիրահատական փուլի, վիրաբուժական հատման մեթոդների թե հսկողության առումով: Այդ առաջընթացի շնորհիվ մոտակա հյուսվածքներում և մարմինի այլ մասերում նվազել է հիվանդության հնարավոր կրկնության ռիսկը և բարելավվել հիվանդների ապրելիությունը: Ի տարբերություն տարիներ շարունակ որդեգրած բուժումների աստիճանական ուժգնացման մոտեցման, ներկայումս գնահատվում են բուժման Նոր, ավելի քիչ ազդեցիկ ռազմավարություններ՝ նվազեցնելու երկարաժամկետ հետևանքները և բարելավելու հիվանդների կյանքի որակը: Ուստի տեղին է ի մի բերել ներկայիս հանձնարարականները և ընթացիկ զարգացումները:

- **Էջ 18** Համաճարակաբանություն և սքրինինգ
- **Էջ 25** Նախնական գնահատում և փուլավորում
- **Էջ 31** Նախավիրահատական քիմիաթերապիա
- **Էջ 39** Հեռանկարներ
- **Էջ 44** Վերահսկում և երկրորդային կանխարգելում
- **Էջ 51** Հիմնական ուղերձներ

Ուղիղ աղու քաղցկեղի համաճարակաբանությունը, ռիսկի գործոնները և սքրինինգային ծրագրի ներկայիս վիճակը Սքրինինգին մասնակցության բարելավումը ավելի կնվազեցնի մահացությունը, նաև՝ հիվանդացությունը

Ան-Մարի Բովիե՝ Միլվեն Մանֆրեդի*
* Բուրգունդիայի մարտոզական համակարգի քաղցկեղների գրանցամատյան, Առողջապահության և բժշկական հետազոտության ազգային ինստիտուտ (Inserm, UMR1231), Բուրգունդիայի համալսարանի Առողջապահության ֆակուլտետ, Դիժոնի համալսարանական բժշկական կենտրոն, Ֆրանսիա
** Դիժոնի համալսարանական բժշկական կենտրոն, Բուրգունդիա-Ֆրանս-Կոնտե շրջանի քաղցկեղի սքրինինգի համակարգման շրջանային կենտրոն (UMR1231), Բուրգունդիա-Ֆրանս-Կոնտեի համալսարան, Դիժոն, Ֆրանսիա
anne-marie.bouvier@u-bourgogne.fr

Հեղինակները հայտարարում են, որ այս հրապարակմամբ որևէ շահ չեն հետապնդում:

Յաստ և ուղիղ աղիների քաղցկեղը, որի մոտ 44 000 նոր դեպքեր են գրանցվել 2018-ին Ֆրանսիայում, ընդ որում՝ 32%-ը՝ տեղակայված ուղիղ աղում, տղամարդկանց շրջանում տարածվածությամբ երրորդն է եղել՝ շագանակագեղձի և թոքերի քաղցկեղից հետո, իսկ կանանց շրջանում՝ երկրորդը՝ կրծքագեղձի քաղցկեղից հետո: Համարժեք ռիսկի պարագայում նոր դեպքերի թիվը կշարունակի աճել բնակչության ծերացման հաշվին: Ռիսկի գործոնների կամ ախտորոշման մեթոդների գարգացումը հաշվի առնելով՝ վերջին մի քանի տասնամյակի ընթացքում իրականացված կանխարգելիչ կամ բուժիչ միջոցառումների ազդեցությունը գնահատելու համար պահանջվում է համաճարակաբանական դիտարկման համակարգ քաղցկեղի գրանցամատյաններն այդ առումով օրինակելի չափանմուշ են: Դրանց տվյալները տրամադրում են առողջապահական ցուցանիշներ, որոնք անհրաժեշտ են բժիշկներին, հետազոտողներին և հանրային առողջապահության պատասխանատուներին՝ բնակչության շրջանում քաղցկեղի հաճախականության և կանխատեսման զարգացման մասին իրազեկվելու համար:

Մեթոդներ՝ ցանց, մոդելավորում, վիճակագրություն և գործընկերություն

Ֆրանսիայում ուղիղ աղու քաղցկեղով հիվանդացության և ապրելիության, ինչպես նաև վերջին մի քանի տասնամյակում դրանց զարգացման ուսումնասիրությունը հիմնված է մեթոդաբանական մոտեցման վրա:

Հիվանդացության տվյալները ստացվում են գրանցամատյաններից

Հիվանդացության միջև 2015 թվականը դիտարկված տվյալները վերցվել են Francim ցանցի գրանցամատյանների ընդհանուր շտեմարակից: Դրանք ընտրվել են 22 ընդհանուր և 3 մասնագիտացված գրանցամատյաններից (ընդգրկում են Ֆրանսիայի եվրոպական հատվածի բնակչության 22%-ը, այսինքն՝ մոտավորապես 14 միլիոն մարդ) և ծածկագրվել Ուռուցքաբանական հիվանդությունների միջազգային դասակարգման երրորդ հրատարակության (ՅՄԴ-ՈՒԿ-3 - CIM-O-3) համաձայն:

Հիվանդացությունը մոդելավորելիս մահացությունը չի օգտագործվել որպես հարաբերակից: Հիվանդացության ազգային միտումներն ուսումնասիրվել են՝ կիրառելով բազմաչափ հարթեցված սփայններ՝ Պուասոնի մոդելների շրջանակներում^{1,2}:

Չուտ ապրելիությունը գնահատում է մնացյալ կյանքի տևողությունը, որը կդիտարկվեր, եթե քաղցկեղը լիներ մահվան միակ պատճառը

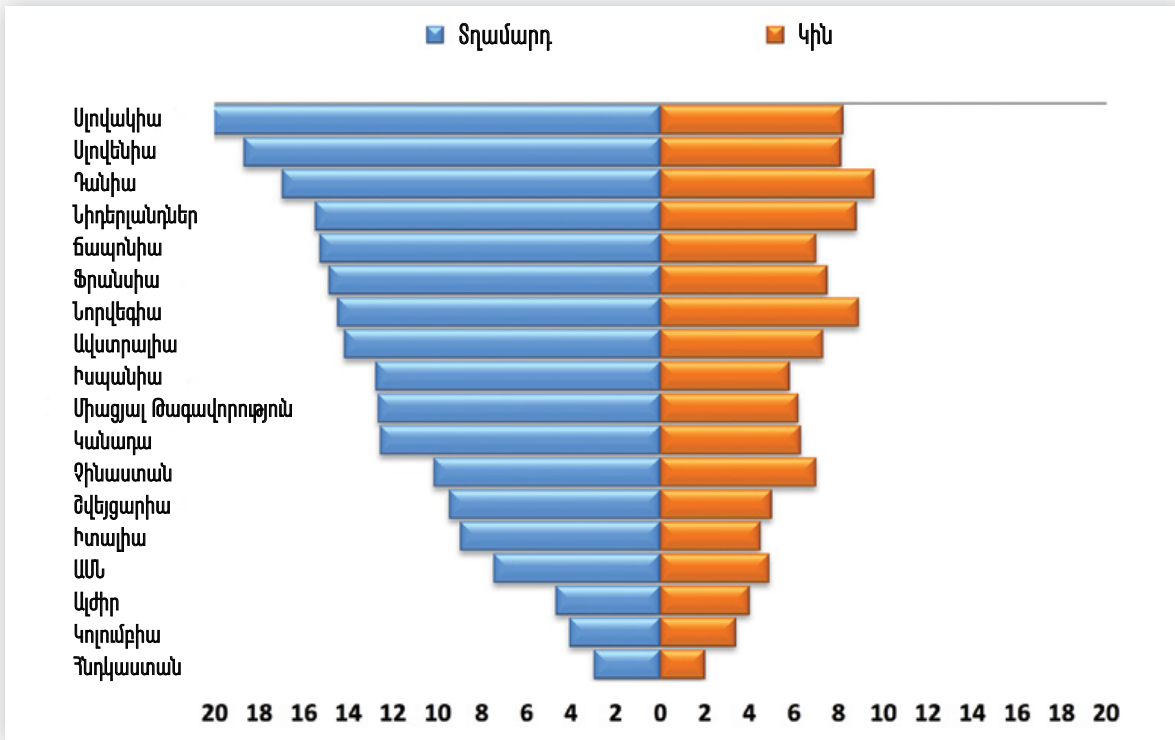
Հետազոտվող քաղցկեղի պատճառով մահացությունը հասկանալու համար հաշվարկվել են երկու հիմնական ցուցիչներ՝ ավելցուկային մահացությունը և զուտ ապրելիությունը:

Ավելցուկային մահացությունը գնահատվում է ընդհանուր բնակչության շրջանում սպասվելիք մահացության համեմատությամբ: Հարկ է նշել, որ ավելցուկային ցուցանիշը ոչ միայն ուղղակիորեն է համապատասխանում քաղցկեղի հետ կապված մահացությանը, այլ նաև անուղղակիորեն (օրինակ՝ երկարատև բուժման թունավոր ազդեցության պատճառով): Երբ այս ցուցանիշը, մաթեմատիկական առումով, ցածր է ($\leq 0,1$), այն ուղղակիորեն արտացոլում է մեկ տարվա ընթացքում մահանալու հավանականությունը: Չուտ ապրելիությունը ուղղակիորեն բխում է ավելցուկային մահացության մակարդակից և համապատասխանում է ապրելիությանը, որը կդիտարկվեր, եթե մահվան միակ հնարավոր պատճառը լիներ հետազոտվող քաղցկեղը:

Այս ցուցանիշները հատուկ չափում են մահացությունը քաղցկեղից: միայն դրանք են համեմատություններ անելու հնարավորություն տալիս (տարիք, սեռ, երկիր...) և էական նշանակություն ունեն համաճարակաբանության և հանրային առողջապահության համար: Չուտ ապրելիությունը մեխանիկորեն ավելի մեծ է կամ հավասար դիտարկված ապրելիությանը: Մեծ տարիքում լավ կանխատեսմամբ քաղցկեղի համար, ինչպիսին է ուղիղ աղու քաղցկեղը, զուտ ապրելիության ցուցանիշն ավելի բարձր է, քան դիտարկված ապրելիությանը՝ «այլ պատճառներով» մահացության հետևանքով:

Չուտ ապրելիության գնահատման վիճակագրական մեթոդում կիրառվել է ավելցուկային մահացության մոդելավորում՝ հիմնված բազմաչափ հարթեցված սպայնների վրա: Այս մոդելները մշակվել են Լիոնի քաղաքացիական բուժաստատությունների ցանցի (HCL) կենսավիճակագրության-

ՈՒՂԻՂ ԱՂՈՒ ՔԱՂՑԿԵՂ



Պատկեր 1. Ուղիղ աղու քաղցկեղի հիվանդացությունն աշխարհում: IARC (Քաղցկեղի հետազոտության միջազգային գործակալություն, International Agency for Research on Cancer, 2008–2012 թթ.): Հիվանդացության մակարդակը միօրինականացված է՝ ըստ աշխարհի բնակչության չափանմուշային թվի՝ 100 000 մարդ-տարի հաշվարկով⁶:

	Տարի							Տարեկան տատանման միջին ցուցանիշը (%)	
	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2018	1990–2019	2010–2018
Տղամարդ	17,0	17,0	16,8	16,1	14,8	13,4	12,7	-1,0 % [-1,2; -0,9]	-1,9 % [-2,3; -1,5]
Կին	8,1	8,0	8,0	7,8	7,5	7,1	6,9	-0,5 % [-0,7; -0,3]	-0,9 % [-1,4; -0,4]
Սեռերի հարաբերակցություն	2,1	2,1	2,1	2,1	2,0	1,9	1,8		

Աղյուսակ 1. * Միօրինականացված՝ ըստ աշխարհի բնակչության չափանմուշային թվի՝ 100 000 մարդ-տարի հաշվարկով

կենսահնչողմատիկայի ծառայությունում^{3,4,5}: Ներառված անձանց կարգավիճակը թարմացվել է 2018 թվականի հունիսի 30-ի դրությամբ՝ ըստ միօրինականացված ընթացակարգի:

Ֆրանսիայում քաղցկեղի հաճախականության և ապրելիության ցուցանիշների մշակումը արդյունք է քաղցկեղի գրանցամատյանների ֆրանսիական ցանցի Francim-ի, HCL-ի կենսավիճակագրության-կենսահնչողմատիկայի ծառայության, ֆրանսիական առողջապահության գործակալության («Santé publique France»-SPF) և Քաղցկեղի ազգային ինստիտուտի (INCa) համագործակցության:

Հիվանդացություն. Ֆրանսիայում ուղիղ աղու քաղցկեղի մեծ վտանգ

Ֆրանսիայում ուղիղ աղու քաղցկեղի նոր դեպքերի թիվը 2018 թվականին, ըստ գնահատականների, հասնում էր 13 744-ի, 60%-ը տղամարդիկ էին⁶: Տարիքային մեդիանն ավտորոշման պահին եղել է 69 տարեկան տղամարդկանց և 71 տարեկան կանանց համար:

Հիվանդացության միօրինականացված ըստ աշխարհի բնակչության չափանմուշային թվի, կազմել է 12,7 դեպք 100 000 մարդ-տարի տղամարդկանց համար և 6,9 դեպք

100 000 մարդ-տարի կանանց համար (աղյուսակ 1): 2009-2012 թթ. ժամանակահատվածի համար վերլուծվել է հիվանդացության դեպքերի բաշխումն ըստ փուլերի. տղամարդկանց և կանանց շրջանում ըստ փուլերի բաշխման էական տարբերություններ չեն հայտնաբերվել: Ընդհանուր առմամբ, քաղցկեղների 47%-ն ախտորոշվել է տեղային տարածման փուլում (pT1-4 N0 M0 քաղցկեղ), 20%-ը՝ մոտակա տարածման փուլում (pT1-4 N1 M0), և 34%-ը ավելի ուշ փուլում (M1 մետաստազներով փուլեր և չվիրահատված քաղցկեղներ):

1990-2018 թթ. ընթացքում ուղիղ աղու քաղցկեղի հիվանդացությունը տարեկան կրճատվել է 1%-ով տղամարդկանց և 0,5%-ով կանանց շրջանում: Տղամարդկանց հարաբերակցությունը ժամանակի ընթացքում կանոնավոր կերպով նվազել է՝ 2,1-ից հասնելով 1,8-ի: Երկու սեռերի դեպքում հիվանդացության նվազումն ավելի ընդգծված է եղել 2010-2018 թթ., քան 1990-2018 թթ.: Այս նվազումը վերաբերել է բոլոր տարիքային խմբերին, բայց փոքր-ինչ բարձր է եղել 80 տարեկան տղամարդկանց (միջին տարեկան տատանումը՝ -1,6%) և 70 ու 80 տարեկան կանանց շրջանում, սակայն չի դիտարկվել 40 տարեկան կանանց դեպքում:

Այս քաղցկեղով հիվանդանալու միագումար վտանգը 0-ից 74 տարեկանների շրջանում հաստատուն կերպով նվազել է, ըստ ծննդյան թվի, տղամարդկանց (2%-ից 1,5% 1920 թ. և 1950 թ. ծնվածների կոհորտներում) և ավելի քիչ չափով կանանց շրջանում (1%-ից նվազել է մինչև 0,8%)՝ համապատասխանաբար, կոհորտային նույն խմբերի համար:

Քաղցկեղի հետազոտության միջազգային գործակալությունը (CIRC) «Քաղցկեղով հիվանդացությունը հինգ մայրցամաքներում» հատորներում կանոնավոր կերպով հրատարակում է հիվանդացության տվյալներ քաղցկեղի միջազգային գրանցամատյաններից: Միօրինականացված ցուցանիշների այս հրատարակումները, որոնցից վերջինը վերաբերում է 2008-2012 թթ. ախտորոշված դեպքերին, հնարավորություն են տալիս համեմատություններ կատարելու աշխարհի այլ տարածաշրջանների հետ⁸: Դրանք ցույց են տալիս, որ Ֆրանսիան այն երկրներից է, որտեղ ուղիղ աղու քաղցկեղով հիվանդանալու վտանգը մեծ է (պատկեր 1):

Չուտ ապրելիության առավել նկատելի աճ 1990-2005 թթ.

Հնգամյա՝ 2010-2015 թթ. զուտ ապրելիությունը կազմել է 60% տղամարդկանց և 59% կանանց դեպքում (աղյուսակ 2): Ախտորոշումից հինգ տարի անց երկու սեռերի դիտարկված ապրելիության և զուտ ապրելիության միջև կա գրեթե 10 միավորի տարբերություն, ինչը վկայում է մահացության այլ պատճառների կարևորության մասին ուղիղ աղու քաղցկեղ ունեցողների տարիքային խմբերում:

Չուտ ապրելիությունը նվազել է ախտորոշման պահին ունեցած տարիքին զուգահեռ՝ անկախ ապրելիության տևողությունից (պատկեր 2բ)՝ արտացոլելով տարիքի բացասական ազդեցությունը քաղցկեղից մահացության վրա: Մահացության մակարդակի վերլուծությունը (պատկեր 2ա) ցույց է տալիս, որ տարբերությունը հիմնականում կենտրոնացած է ախտորոշմանը հետևած առաջին տարում, և որ ախտորոշումից հետո երկու տարի ապրած մարդկանց ավելցու-

կային մահացությունը նույնն է՝ անկախ ախտորոշման ժամանակ նրանց տարիքից:

Հինգ տարվա կտրվածքով ավելցուկային ցուցանիշը կազմել է 0,04 մահ մեկ անձ-տարի հաշվարկով, այսինքն՝ քաղցկեղից մահացության մակարդակը շարունակում է տարեկան 4% մնալ:

Չուտ ապրելիությունը բարելավվել է 1990-2015 թթ., հատկապես՝ 1990-2005 թթ.: Հինգ տարվա առումով այն աճել է 51%-ից մինչև 65%: Այս առաջընթացը հիմնականում պայմանավորված է ախտորոշումից հետո մեկ տարվա ընթացքում ավելցուկային մահացության նվազմամբ (վաղ մահացության կրճատում): Ազդեցությունը դրական է բոլոր դեպքերի համար՝ անկախ ախտորոշման ժամանակ տարիքից, բայց հիմնականում այն անձանց դեպքում, որոնք ախտորոշվել էին մինչև 80 տարեկանը:

Երկարաժամկետ զուտ ապրելիությունը վերլուծվել է 1989-2000 թթ. ժամանակահատվածում՝ ախտորոշման պահին 70 տարեկանից ցածր անձանց դեպքում: Տասը տարվա առումով այն տատանվել է 54%-ից՝ 50 տարեկանների դեպքում, մինչև 47%՝ ախտորոշման պահին 70 տարեկանների դեպքում (աղյուսակ 3): Դրանից այն կողմ քիչ է փոփոխվել: Քսան տարի տևող վերահսկումը դեռ ներառել է դեպքերի մոտ մեկ երրորդը, և 20-ամյա զուտ ապրելիությունը տատանվել է 50%-ից՝ 50 տարեկան անձանց դեպքում, մինչև 42%՝ 70 տարեկանների դեպքում: Ավելցուկային մահացության մակարդակը նվազել է ախտորոշումից հետո մինչև տասը տարի, այնուհետև մնացել է կայուն (տարեկան 1% մահացություն քաղցկեղի պատճառով ընդհուպ 20 տարի անց):

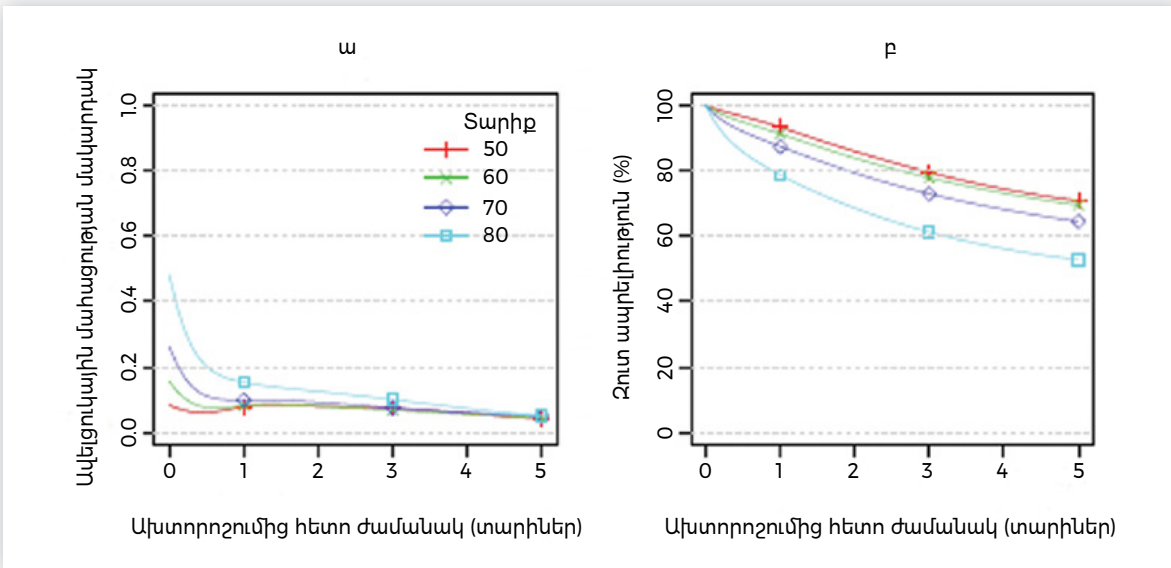
Բնակչության քիչ թե շատ խոցելի խմբեր և ռիսկի գործոններ

Սահմանված է հաստ և ուղիղ աղիների քաղցկեղի ռիսկի երեք մակարդակ՝ հիմնված անձնական և ընտանեկան անամնեզի վրա:

Շատ բարձր ռիսկ ունեցող բնակչությանը բաժին է ընկնում հաստ և ուղիղ աղիների քաղցկեղի դեպքերի 4%-ը: Դրանք գենետիկական ձևերն են՝ Լինչի համախտանիշը, որը աուտոսոմային-դոմինանտ փոխանցվող հիվանդություն է (տղամարդկանց շրջանում հաստ և ուղիղ աղիների քաղցկեղի վտանգ՝ 50%, իսկ կանանց շրջանում՝ 35%) և պոլիպոզները: Ընտանեկան ադենոմատոզ պոլիպոզը ևս աուտոսոմային-դոմինանտ տիպի հիվանդություն է (հաստ և ուղիղ աղիների քաղցկեղի 100% վտանգ), սակայն MYH-ի հետ կապված պոլիպոզը (ներառում է MYH գենը) աուտոսոմային-ռեցեսիվ է (հաստ և ուղիղ աղիների քաղցկեղի վտանգը մոտ է Լինչի համախտանիշի ժամանակ հանդիպող վտանգին):

Բարձր ռիսկ ունեցող բնակչությանը բաժին է ընկնում հաստ և ուղիղ աղիների քաղցկեղի 15-20%-ը: Խմբում անձինք են, որոնց անձնական կամ ընտանեկան (առաջին աստիճանի ազգակցական կապ) անամնեզում առկա են հաստ և ուղիղ աղիների քաղցկեղ կամ ադենոմա (1 սմ-ից մեծ, թավիկային բաղադրիչ, բարձր աստիճանի դիսպլազիա) կամ աղիների բորբոքային քրոնիկական հիվանդություն (ԱԲԶՅ Կրոնի հիվանդություն և խոցային կոլիտ): Հաստ և ուղիղ աղիների քաղցկեղով հիվանդների առաջին աստիճանի

ՈՒՂԻՂ ԱՂՈՒ ՔԱՂՅԿԵՂ



Պատկեր 2. Ավելցուկային մահացության մակարդակը՝ անձ-տարի հաշվարկով (ա) և զուտ ապրելիությունը (բ)՝ ըստ ախտորոշումից հետո անցած ժամանակի, տարբեր տարիքային խմբերում: Տվյալները վերցված են Francim ցանցի գրանցամատյաններից, որոնք ընդգրկում են 2010–2015 թվականները և մշակվել են Լիոնի քաղաքացիական բուժաստատությունների ցանցի կենսավիճակագրության ծառայության, Քաղցկեղի ազգային ինստիտուտի և Ֆրանսիական առողջապահության գործակալության հետ համագործակցությամբ:

2010–2015 թթ. ժԱՄԱՆԱԿԱՂՅԱՎԱԾՈՒՄ ՈՒՂԻՂ ԱՂՈՒ ՔԱՂՅԿԵՂԻ ԱԽՏՈՐՈՇՈՒՄ ՍՏԱՅԱՑ ԱՆՁԱՆՑ ԱՊՐԵԼԻՈՒԹՅՈՒՆԸ՝ 1 ԵՎ 5 ՏԱՐԻ ԱՂՈՒՄՈՎ

	1 տարի		5 տարի	
	Տղամարդ	Կին	Տղամարդ	Կին
Դիտարկված ապրելիություն	82 % [81–82]	81 % [80–82]	51 % [50–52]	52 % [51–53]
Զուտ ապրելիություն	84 % [84–85]	83 % [82–84]	60 % [59–61]	59 % [58–61]
Զուտ ապրելիություն՝ ըստ տարիքի				
50 տ	92 % [91–93]	95 % [94–96]	69 % [67–71]	73 % [71–75]
60 տ	90 % [89–91]	93 % [92–94]	68 % [67–70]	72 % [70–73]
70 տ	87 % [86–88]	88 % [87–89]	64 % [62–65]	66 % [64–67]
80 տ	79 % [78–80]	79 % [77–80]	52 % [50–54]	53 % [51–55]

Աղյուսակ 2. Francim ցանցի տվյալներ՝ մշակված Լիոնի քաղաքացիական բուժաստատությունների ցանցի կենսավիճակագրության ծառայության, Քաղցկեղի ազգային ինստիտուտի և Ֆրանսիական առողջապահության գործակալության հետ համագործակցությամբ:

ԱՅՏ ԱՆՁԱՆՑ ԵՐԿԱՐԱԺԱՄԿԵՑ ԱՊՐԵԼԻՈՒԹՅՈՒՆԸ, ՈՐՈՆՑ ԴԱՏՑ ԱՂՈՒ ՔԱՂՅԿԵՂԻ ԱԽՏՈՐՈՇՎԵԼ Է 1989–2000 թթ. ժԱՄԱՆԱԿԱՂՅԱՎԱԾՈՒՄ, ԵՎ ՈՐՈՆՑ ՏԱՐԻՔԸ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ՊԱՐԻՆ 70 ՏԱՐԵԿԱՆԻՑ ՑԱՄՐ Է ԵՂԵԼ

Տարիք	1 տարի	5 տարի	10 տարի	15 տարի	20 տարի
50 տարեկան	89 % [88–90]	62 % [60–63]	54 % [52–55]	52 % [50–53]	50 % [48–52]
60 տարեկան	86 % [86–87]	59 % [58–60]	51 % [49–52]	48 % [47–49]	46 % [45–48]
70 տարեկան	83 % [82–84]	56 % [54–57]	47 % [46–49]	44 % [42–46]	42 % [39–44]

Աղյուսակ 3. 1989–2000 թթ. ժամանակահատվածի համար Francim ցանցի տվյալներ՝ մշակված Լիոնի քաղաքացիական բուժաստատությունների ցանցի կենսավիճակագրության ծառայության, Քաղցկեղի ազգային ինստիտուտի և Ֆրանսիական առողջապահության գործակալության հետ համագործակցությամբ:

ՈՒՂԻՂ ԱՂՈՒ ՔԱՂՑԿԵՂ

ՀԱՍՏ ԵՎ ՈՒՂԻՂ ԱՂԻՆՆԵՐԻ ՔԱՂՑԿԵՂ ԿԵՆՍԱԿԵՐՊԻ ԳԵՏ ԿԱՊՎԱՄ ՌԻՍԿԻ ԳՈՐԾՈՆՆԵՐ				
		Ընդհանուր	Տղամարդ	Կին
Ծխախոտ	ՀՈ, (ՎՍԾ5 %) ՎԴԹ ՎՄ %	2 608 6,6	1,2 (1-1,6) 1 838 8,4	1.3 (1,0-1,7) 771 4,3
Ավոյակ	ՀՈ, (ՎՍԾ5 %) ՀՈ, (ՎՍԾ5 %) ՀՈ, (ՎՍԾ5 %) ՎԴԹ ՎՄ %	0,99 (0,95-1,04) 1,17 (1,11-1,24) 1,44 (1,25-1,65) 6 654 16,1	4 580 20,6	2 074 10,9
Մտնուր	Մանրաթելեր (-10 գ/օր)	ՀՈ, (ՎՍԾ5 %) ՎԴԹ ՎՄ %	1,11 (1,06-1,16) 2 408 6,10	1 095 7,4
	Կաթնամթերք (1 բաժին պակաս/օր)	ՀՈ, (ՎՍԾ5 %) ՎԴԹ ՎՄ %	1,08 (1,05-1,13) 853 2,2	434 2,4
	Կարմիր միս (+100 գ/օր)	ՀՈ, (ՎՍԾ5 %) ՎԴԹ ՎՄ %	1,17 (1,05-1,31) 1 699 4,3	530 3,0
	Վերամշակված միս (+100 գ/օր)	ՀՈ, (ՎՍԾ5 %) ՎԴԹ ՎՄ %	1,39 (1,21-1,64) 3 880 9,8	1 389 7,8
Ավելցուկային քաշ-զիրություն	ՄՋԻ + 1 միավոր հաստ աղի ՄՋԻ + 1 միավոր ուղիղ աղի Հաստ աղի	ՀՈ, (ՎՍԾ5 %) ՀՈ, (ՎՍԾ5 %) ՎԴԹ ՎՄ %	1,04 (1,03-1,05) 1,02 (1,01-1,02) 3 380 13,6	1,02 (1,01-1,03) 1,01 (1,00-1,02) 993 8,6
	Ուղիղ աղի	ՎԴԹ ՎՄ %	2 386 18 780 9,1	276 4,4
Ֆիզիկական ակտիվություն	n attributable ≤ 21 MET/ժ./շաբաթ FA %		463 3,5	439 3,8

Աղյուսակ 4. ՎՄ վերագրելի մասնաբաժին, ՎՍԾ5 %՝ 95 % վստահելիության միջակայք, ՄՋԻ՝ մարմնի զանգվածի ինդեքս, 1 MET/ժ.՝ 02-ի սպառում մեկ ժամում՝ հանգիստ նստած դիրքում (MET – Metabolic Equivalent of Task), ՎԴԹ՝ վերագրելի դեպքերի թիվը 2015 թ. Ֆրանսիայի բնակչության համար, ՀՈ՝ հարաբերական ռիսկ:

հարազատների դեպքում հարաբերական ռիսկը (ՀՈ) կախված է ախտահարված հարազատների թվից և զրոյական հիվանդի քաղցկեղի ախտորոշման տարիքից (ՀՈ = 1,5-ի, եթե զրոյական հիվանդի քաղցկեղն ախտորոշվել է 60 տարեկանից հետո, 1,9 է, եթե ախտորոշվել է մինչև 60 տարեկանը, 3,2՝ մինչև 50 տարեկանը, և 4՝ եթե առնվազն երկու ազգական է հիվանդ)⁹: Հաստ և ուղիղ աղիների քաղցկեղի անձնական անամնեզը նույն քաղցկեղով ավելի ուշ հիվանդանալու չափավոր վտանգ է ներկայացնում՝ 1,5¹⁰: Աղետոմա ունեցող հիվանդների առաջին աստիճանի հարազատների համար հաստ և ուղիղ աղիների քաղցկեղի վտանգը մեծանում է, եթե զրոյական հիվանդի մոտ մինչև 60 տարեկանը զարգացել է մեկ աստիճանորից մեծ աղետոմա (ՀՈ = 3,0), և շատ չափավոր է (ՀՈ = 1,15), եթե զրոյական պացիենտը 60 տարեկանն անց է եղել աղետոմայի հայտնաբերման պահին¹¹:

Աղետոմայի անձնական պատմությունը տալիս է հաստ և ուղիղ աղիների քաղցկեղի չափավոր հարաբերական ռիսկ՝ 1,3-1,8՝ կախված դիտարկված աղետոմաների առանձնահատկություններից և հաստ և ուղիղ աղիների քաղցկեղի ընտանեկան պատմությունից: Ռիսկը հիմնականում կախված է այս հիվանդների էնդոսկոպիկ հսկողությունից, բարձր վտանգավորության աղետոմայի հեռացումից հետո հաստ և ուղիղ աղիների քաղցկեղի հարաբերական ռիսկը 1 է կանոնավոր հսկողության ենթարկվող հիվանդների դեպքում և 4,4՝ հետագա հսկողության բացակայության դեպքում¹²: Հաստ և ուղիղ աղիների քաղցկեղի վտանգը, որը կապված է ԱԲԲՀ-ի հետ, լավ հայտնի է. այն 1,5-ի կարգի է և կախված է հաստ աղու ախտահարվածության աստիճանից, հիվանդության սկզբում տարիքից ու հիվանդության տևողությունից¹³:

Միջին ռիսկ ունեցող բնակչության խումբը (հաստ և ուղիղ աղիների քաղցկեղի դեպքերի 80%-ը) ներառում է անամ- նեզում առանց հիվանդությունների անձանց, որոնք չունեն ախտանշաններ. քաղցկեղների ճնշող մեծամասնությունը ի հայտ է գալիս նախկինում գոյություն ունեցող ադենոմանե- րից, որոնց զարգացման բնական ընթացքը լավ հայտնի է: Հաստ աղիքի ադենոմաները տարածված են, դրանց միայն փոքր մասն է վերածվում քաղցկեղի: Այստեղ ևս ադենո- մայի քաղցկեղի փոխակերպման վրա ազդող գործոններն են չափերը, թավիկային բաղադրիչը և բարձր աստիճանի դիսպլազիան: Ադենոմա-քաղցկեղ հաջորդականությունը վաղուց ի վեր լավ ուսումնասիրված է¹⁴. ադենոմաների մոտ 10%-ը զարգանում է՝ հասնելով 1 սմ-ի կամ գերազանցելով այն, որից հետո քաղցկեղի վերածվելու վտանգը մեծանում է՝ հասնելով 5%-ի՝ տասը տարվա առումով, և 25%-ի՝ քսան տարվա առումով:

Վտանգի յուրաքանչյուր մակարդակի համար սքրինինգի համապատասխան ռազմավարություն

Կանոնավոր քրոմոկոլոնոսկոպիան, կանխարգելիչ վիրա- հատությունը՝ կախված ռիսկից, և ուռուցքազենետիկական խորհրդատվությունը շատ բարձր ռիսկ ներկայացնող բնակ- չության համար են: Կանոնավոր կոլոնոսկոպիան կիրառ- վում է բարձր ռիսկ ունեցող բնակչության շրջանում: Վերջա- պես, միջին ռիսկ ներկայացնող խմբերի համար ցուցված է կղանքում արյան ներկայությունը (անզեն աչքի համար անտեսանելի) որոշող հետազոտություն՝ իմունաբանական թեստի միջոցով, որի դրական լինելու դեպքում կատարվում է կոլոնոսկոպիա:

Բացահայտվել են ապրելակերպի և շրջակա միջավայ- րի հետ կապված ռիսկի գործոններ, ինչպիսիք են ալկոհո- լը, ծխախոտը, նստակյացությունը, ավելորդ քաշը, բարձր

կայրիականությամբ սննդակարգը կամ կարմիր մսի օգ- տագործումը¹⁵: Այս գործոնների հետ կապված՝ հաստ և ուղիղ աղիների քաղցկեղի հարաբերական ռիսկերը տա- տանվում են 1.1-ից մինչև 1.4 (աղյուսակ 4): Հակասական արդյունք- ներ տվող ուսումնասիրությունների պատճառով ներկայումս հնարավոր չէ այս գործոնները հաշվի առնել սքրինինգա- յին ռազմավարություններում: Այնուամենայնիվ, կարելի է կիրառել սննդակարգային և ֆիզիկական ակտիվությանը վերաբերող որոշ խորհուրդներ:

ՍՔՐԻՆԻՆԳԸ ԲԱՎԱՐԱՐ ՉԷ

Թեև հաստ և ուղիղ աղիների քաղցկեղի դեպքերը Ֆրան- սիայում նվազում են, իսկ ապրելիությունը կայուն բարելավ- վում է արդեն ավելի քան քսան տարի, արագ առաջընթաց կարելի է արձանագրել նաև՝ մասնավորապես բարելավե- լով զանգվածային սքրինինգի ծրագրի արդյունավետու- թյունը: Հաստ և ուղիղ աղիների քաղցկեղների ճնշող մեծա- մասնությունը դեպքից դեպք հանդիպում են և ի հայտ են գալիս միջին ռիսկ ներկայացնող բնակչության խմբերում: Կղանքում անտեսանելի արյան առկայությունը որոշող իմունաբանական հետազոտությունը հնարավորություն է տալիս այն հայտնաբերելու վաղ փուլում կամ նախաքաղ- կեղային ախտահարման (ադենոմա) փուլում՝ այդպիսով արագորեն նվազեցնելով մահացությունը, իսկ միջնաժամ- կետ հեռանկարում՝ հիվանդացությունը¹⁶: Այնուամենայնիվ, Ֆրանսիայում այս սքրինինգին մասնակցությունը բավա- րար չէ՝ մոտ 30%-ի կարգի, որը շատ ցածր է Եվրոպական հանձնաժողովի կողմից որպես սքրինինգային ծրագրի արդյունավետության նվազագույն շեմ սահմանված 45%-ից: Մասնակցությունը մեծացնելուն ուղղված բոլոր հնարավոր միջոցները պետք է ձեռնարկվեն: Սննդակարգային և կեն- սակերպի գործոնների ներգրավումը հետագայում կդառնա քաղցկեղի կանխարգելման և ս մեկ կարևոր բաղադրիչ:

RÉSUMÉ ÉPIDÉMIOLOGIE, FACTEURS DE RISQUE ET ÉTAT DU DÉPISTAGE ACTUEL DU CANCER DU RECTUM

Les données d'incidence et de survie du réseau des registres de cancers Francim ont permis d'estimer l'incidence nationale du cancer du rectum et son pronostic, jusqu'à vingt ans après le diagnostic. En 2018, 13744 nouveaux cas de cancers du rectum ont été diagnostiqués en France. Son incidence a très légèrement diminué depuis 1990. Le sexe-ratio H/F a régulièrement diminué au cours du temps, passant de 2,1 à 1,8. 47% des cancers étaient diagnostiqués à un stade d'extension locale, 20% à un stade d'extension régionale et 34% à un stade avancé. Les sujets à risque moyen de cancer du rectum sont les individus des deux sexes de plus de 50 ans. La survie nette à cinq ans était de 60% chez l'homme et de 59% chez la femme. À dix ans, elle était respectivement de 54% et 47% pour les personnes âgées de 50 ans et de 70 ans au moment du diagnostic. Cinq ans après le diagnostic, l'excès de risque avait presque disparu. La surmortalité liée au cancer survenait principalement dans la première année suivant le diagnostic. Le taux de mortalité en excès diminuait jusqu'à dix ans après le diagnostic, puis restait stable. En France, l'utilisation du test immunologique de recherche de saignement occulte dans les selles, de l'ordre de 30%, se situe bien en deçà des 45% nécessaires pour assurer l'efficacité d'un programme de dépistage.

SUMMARY EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS AND CURRENT SCREENING IN RECTAL CANCER

Incidence and survival data from the Francim Cancer Registry Network allowed an estimate of the national incidence of rectal cancer and its prognosis up to 20 years after diagnosis. In 2018, 13744 new cases of rectal cancer were diagnosed in France. Its incidence slightly decreased since 1990. The M/F sex ratio has steadily decreased over time from 2.1 to 1.8. Forty-seven percent of cancers were diagnosed at a local extension stage, 20% at a regional extension stage and 34% at an advanced stage. Individuals of both sexes over 50 years of age are at medium risk for rectal cancer. Five-year net survival was 60% in men and 59% in women. At 10-year, it was 54% for individuals aged 50 and 47% for those aged 70 at time of diagnosis. Excess mortality related to cancer mostly occurred within the first year after diagnosis. It decreased up to 10 years after diagnosis and remained stable. The use of the immunological test for fecal occult bleeding in France is not efficient because of a participation too low, of the order of 30%, well below the 45% required to ensure the efficiency of the screening program.

ՉԳՈՒՄՆԵՐ

1. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides [en ligne]. 2019. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud>
2. Defossez G, Uhry Z, Delafosse P, Dantony E, d'Almeida T, Plouvier S, et al. Cancer incidence and mortality trends in France over 1990–2018 for solid tumors: the sex gap is narrowing. *BMC Cancer* 2021;21:726.
3. Uhry Z, Dantony E, Roche L, Fauvernier M, Lecoffre C, Lafay L, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989–2018 – Matériel et méthodes [en ligne]. 2020. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-materiel-et-methodes>
4. Remontet L, Uhry Z, Bossard N, Iwaz J, Belot A, Danieli C, et al. Flexible and structured survival model for a simultaneous estimation of non-linear and non-proportional effects and complex interactions between continuous variables: Performance of this multidimensional penalized spline approach in net survival trend analysis. *Stat Methods Med Res* 2019;28:2368–84.
5. Fauvernier M, Roche L, Uhry Z, Tron L, Bossard N, Remontet L, et al. Multidimensional penalized hazard model with continuous covariates: applications for studying trends and social inequalities in cancer survival. *J R Stat Soc C* 2019;68:1233–57.
6. Launoy G, Cariou M, Bouvier AM, Bouvir V, Lecoffre C, Lafay L, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989–2018 – Côlon et rectum [en ligne]. 2020; Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-colon-rectum/documents/enquetes-etudes/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-colon-et-rectum>
7. Bouvier A, Trétarre B, Delafosse P, Grosclaude P, Jehannin-Ligier K, Marrer E, et al. Stade au diagnostic des cancers du sein, du côlon et du rectum : Étude réalisée à partir des registres des cancers du réseau Francim [en ligne]. 2018. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/stade-au-diagnostic-des-cancers-du-sein-du-colon-et-du-rectum-etude-realisee-a-partir-des-registres-des-cancers-du-reseau-francim>
8. Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R, et al. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
9. Butterworth AS, Higgins JPT, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2006;42:216–27.
10. Bouvier AM, Latournerie M, Jooste V, Lepage C, Cottet V, Fèvre J. The lifelong risk of metachronous colorectal cancer justifies long-term colonoscopic follow-up. *Eur J Cancer* 2008; 44:522–7.
11. Cottet V, Pariente A, Nalet B, Lafon J, Milan C, Olschwang S, et al. Colonoscopic screening of first-degree relatives of patients with large adenomas: increased risk of colorectal tumors. *Gastroenterology* 2007;133:1086–92.
12. Cottet V, Jooste V, Fournel I, Bouvier AM, Fèvre J, Bonithon-Kopp C. Long-term risk of colorectal cancer after adenoma removal: a population-based cohort study. *Gut* 2012;61:1180–6.
13. Peyrin-Biroulet L, Lepage C, Jooste V, Gueant JL, Fèvre J, Bouvier AM. Colorectal cancer in inflammatory bowel diseases: A population-based study (1976–2008). *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2247–51.
14. Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, MacCarty RL. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology* 1987;93:1009–13.
15. Centre international de recherche sur le cancer. Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine [en ligne]. 2018. Disponible sur: https://gco.iarc.fr/includes/PAF/PAF_FR_report.pdf
16. Giorgi Rossi P, Vicentini M, Sacchettini C, Di Felice E, Caroli S, Ferrari F, et al. Impact of Screening Program on Incidence of Colorectal Cancer: A Cohort Study in Italy. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1359–66



Santé Arménie

Բժշկել, կրթել և կառուցել Չայաստանում

Ուղիղ աղու քաղցկեղի նախնական գնահատում և փուլավորում Բազմափուլ ախտորոշում՝ ուռուցքը բնութագրելու համար անհրաժեշտ ու նաև ոչ պարտադիր փուլերով

Յաստ և ուղիղ աղիների քաղցկեղների մեկ երրորդը ուղիղ աղու ախտահարումներն են: Դրանք մարտոդակաև համակարգի քաղցկեղներից ամենատարածվածն են: Ուղիղ աղու քաղցկեղը կարող է ախտորոշվել հուշող ախտանշաններով (ուղիղ աղու արյունահոսություն, աղիքային անցանելիության խանգարումներ, ուղիղաղիքային համախտանիշ և այլն) կամ հաստ և ուղիղ աղիների քաղցկեղների սքրինինգի շրջանակում (կղանքի մեջ արյան առկայությունը որոշող իմունաբանական թեստ՝ միջին ռիսկային խմբի բուժառուների համար, կամ կոլոնոսկոպիա՝ բարձր կամ շատ բարձր ռիսկային խմբի բուժառուների համար): Բոլոր դեպքերում՝ ուղիղ աղու մատնային զննումը կլինիկական հետազոտության հիմնական տարրն է: Այն հնարավորություն է տալիս գնահատելու սեղմամկանի (սֆինկտեր) և ուռուցքի ստորին բևեռի միջև հեռավորությունը, Նորագոյացության շարժուն կամ ամրագրված բնույթը և աղիքի պատին ներառման շրջագիծը: Մատնային զննումը հարկավոր է համակարգված կերպով իրականացնել ուղիղ աղու արյունահոսության դեպքում և մինչև կոլոնոսկոպիան:

Այնուհետև ուղիղ աղու ուռուցքի ախտորոշման համար առաջին շարքի լրացուցիչ հետազոտություն է կոլոնոսկոպիան՝ բիոպսիայի իրականացմամբ: Պատկերային ախտորոշման մեթոդները կիրառվում են երկրորդ փուլում՝ ճշտելու համար հիվանդության տեղային, մոտակա և, հնարավոր է, հեռահար տարածումը, ինչով պայմանավորում են բուժման եղանակները

Էնդոսկոպիաներ՝ մակրոսկոպիկ և միկրոսկոպիկ հետազոտություն

Կոլոնոսկոպիան, ընդհանուր անզգայացմամբ, առաջին շարքի հետազոտություն է ուղիղ աղու արյունահոսության շատ դեպքերում: Եթե, այդպիսով, հայտնաբերվում է ուղիղ աղու ուռուցք, ապա անմիջապես կամ ավելի ուշ այն կարելի է լրացնել կոշտ (չճկվող խողովակով) ռեկտոսկոպիայով, որը հնարավորություն կտա ավելի ստույգ գնահատելու ուռուցքի ստորին բևեռի և հետանցքի եզրի (ամենավերարտադրելի չափումը) և/կամ սեղմամկանի վերին բևեռի միջև հեռավորությունը: Էնդոսկոպիկ հետազոտությունը նաև հնարավորություն է տալիս նկարագրելու ուղիղ աղու

Նորագոյացությունը (չափը, մակրոսկոպիկ տեսքը, աղիքի պատին ներառման շրջագիծը) և ախտորոշման համար անհրաժեշտ բազմաթիվ նմուշառումներ կատարելու (պատկեր 1 և 2):

Ուղիղ աղին եռամակարդակ է. ստորին ուղիղ աղի՝ հետանցքի եզրից 0-5 սմ [0-5] կամ 2 սմ կամ պակաս սեղմամկանի վերին եզրից, միջին ուղիղ աղի՝ հետանցքի եզրից 5-10 սմ [5-10] կամ սեղմամկանի վերին եզրից 2-7 սմ [2-7], և վերին ուղիղ աղի՝ հետանցքի եզրից 10-15 սմ [10-15] կամ սեղմամկանի վերին եզրից ավելի քան 7 սմ:

Նշենք, որ վերին ուղիղ աղու ուռուցքներն իրենց հերթին ստորաբաժանվում են երկու խմբի՝ ըստ որովայնամզի՝ աղին պատելու ստորին սահմանագծի նկատմամբ՝ դիրքի, որից ներքև տեղակայվածները բուժվում են որպես ուղիղ աղու ուռուցքներ, իսկ վերև տեղակայվածները՝ որպես հաստ աղու քաղցկեղներ: Ուղիղ աղու քաղցկեղի փուլավորումը կատարվում է ըստ Union for International Cancer Control-ի դասակարգման (Քաղցկեղի դեմ պայքարի միջազգային միություն (UICC) TNM, 8-րդ հրատարակություն, հրատարակված 2017 թ.)՝ (աղյուսակ 1):

Ուղիղ աղու ուլտրաձայնային էնդոսկոպիկ հետազոտություն՝ նոր սկզբով ախտահարումների համար

Ուղիղ աղու ուլտրաձայնային էնդոսկոպիկ հետազոտությունը ցուցված է, եթե քաղցկեղը հայտնաբերվել է վաղ փուլում: Այն հնարավորություն է տալիս տարբերակելու լորձաթաղանթով սահմանափակված ախտահարումները արդեն ենթալորձաթաղանթում տարածված ախտահարումներից (համապատասխանաբար, T1 և T2) և այդպիսով ընտրելու այն ուռուցքները, որոնք հասանելի են հետանցքային ճանապարհով էնդոսկոպիկ կամ վիրաբուժական հեռացմանը (ռեզեկցիա) (դրանցից է էնդոսկոպիկ հետանցքային ճանապարհով միկրովիրաբուժությունը)՝: Այս իրավիճակում այն ավելի արդյունավետ է, քան մագնիսական ռեզոնանսային շերտագրությունը (ՄՌՃ):

ՄՌՃ-ն հակացուցումը ուլտրաձայնային էնդոսկոպիկ հետազոտություն իրականացնելու երկրորդ պոտենցիալ ցուցումն է: Ավշային հանգույցների ախտահարումը գնահատելու համար ուլտրաձայնային էնդոսկոպիկ հետազոտության և ՄՌՃ-ի զգայունությունն ու առանձնահատկությունը նույնն են:

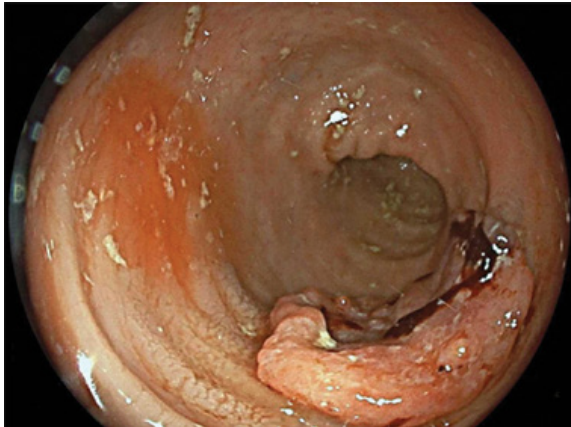
Ինզրիկ Ֆաուզի՝ Օլիվիե Լյուսիդարմ

Մասնագիտացված և հրատապ պատկերային ախտորոշման ծառայություն, Լա Փիտիե-Սալվետրիեր հիվանդանոց, Պետական օժանդակության փարիզյան հիվանդանոցների միավորում (AP-HP), Փարիզ, Ֆրանսիա ** Լա Փիտիե-Սալվետրիեր հիվանդանոց, Պետական օժանդակության փարիզյան հիվանդանոցների միավորում (AP-HP), Սորբոնի համալսարան, CNRS (ՉԳՄԿ), Inserm (Առողջապահության և բժշկական հետազոտությունների ազգային ինստիտուտ), Կենսաբժշկական պատկերային ախտորոշման լաբորատորիա (LIB), Փարիզ, Ֆրանսիա

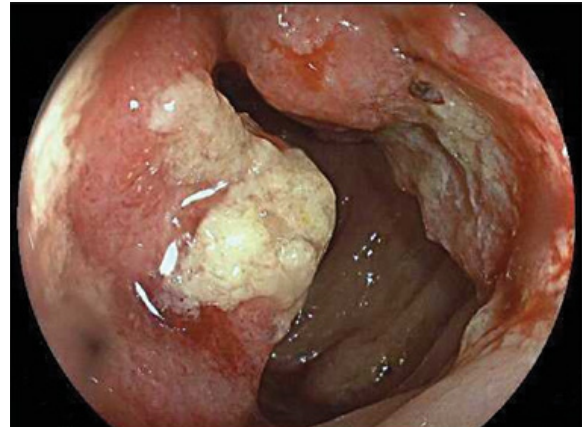
olivier.lucidarme @upmc.fr

ՈՒՂԻՂ ԱՂՈՒ ՔԱՂՑԿԵՂ

Ի. Ֆաուցին հայտարարում է, որ այս հրապարակմամբ որևէ շահ չի հետապնդում: Օ. Լյուսիդարմը հայտնում է, որ «Ռոշ» և «Բրակո» լաբորատորիաների հետ մասնակցել է որոշ ծրագրերի (մանկավարժական դասընթացներ):



Պատկեր 1. Ուղիղ աղու քիչ տարածուն ուռուցքի էնդոսկոպիկ պատկերը՝ խոցոտված ախտահարում, որ ներառում է լուանցքի շրջագծի մոտավորապես 25%-ը:



Պատկեր 2. Ուղիղ աղու տարածուն ուռուցքի էնդոսկոպիկ պատկերը. փակում է լուանցքի գրեթե ամբողջ շրջագիծը, բողբոջող է, լուանցքը նեղացնող և խոցոտված:

ՔԱՂՑԿԵՂԻ ԴԵՆ ՊԱՅՔԱՐԻ ՄԻՋԱԶԳԱՅԻՆ ՄԻՈՒԹՅԱՆ (UICC) ԴԱՍԱԿԱՐԳՈՒՄԸ¹

T փուլ	
T1	Ենթալորձաթաղանթը ախտահարած ուռուցք
T2	Մկանային շերտն ախտահարած ուռուցք
T3	Ենթաշճային շերտը կամ որովայնամզով չպատված շուրջուղիաղիքային հյուսվածքները ախտահարած ուռուցք
T4	
T4a	Ընդերային որովայնամիզը թափաժակող ուռուցք
T4b	Ուղղակիորեն այլ օրգաններ կամ հարակից կառույցներ ախտահարած ուռուցք
N փուլ	
N0	Մոտակա հանգույցների մետաստազ չկա
N1	Մետաստազներ 1-3 մոտակա ավշային հանգույցներում*
N1a	Մետաստազներ 1 մոտակա ավշային հանգույցում
N1b	Մետաստազներ 2-3 մոտակա ավշային հանգույցներում
N1c	Ուռուցքային հանգուցիկ(ներ), արբանյակ(ներ) հաստ աղու ենթաշճային շերտում կամ որովայնամզով չպատված շուրջհաստաղիքային կամ շուրջուղիաղիքային հյուսվածքներում՝ առանց մոտակա ավշահանգույցների մետաստազի
N2	Մետաստազներ առնվազն 4 մոտակա ավշային հանգույցներում
N2a	Մետաստազներ 4-6 մոտակա ավշային հանգույցներում
N2b	Մետաստազներ 7 կամ ավելի մոտակա ավշային հանգույցներում
M փուլ	
M0	Մետաստազ չկա
M1	Հեռավոր մետաստազ(ներ)ի առկայություն
M1a	Մեկ օրգանում տեղակայված մետաստազ(ներ)՝ լյարդ, թոք, ձվարան, ոչ մոտակա ավշային հանգույց(ներ)
M1b	Մետաստազներ մեկից ավելի օրգաններում
M1c	Մետաստազներ որովայնամզում՝ այլ օրգանների ախտահարմամբ կամ առանց դրանց ախտահարման

Աղյուսակ 1. * Մոտակա ավշային հանգույցները ներառում են ուղիղ աղին շրջապատող բջջանքի, ներքին զստային, նախասրբոսկրային և կողքային սրբոսկրային, ստորին միջընդերային հանգույցները և ածուկային ավշային հանգույցները հետանցքային խողովակի ախտահարման դեպքում: Այլ ավշահանգույցների ախտահարումները (մասնավորապես՝ արտաքին զստային և փականցքային հանգույցները) դասվում են M+ փուլի:

Ուղիղ աղու ՄՌՇ-ի նշագիսի գործելակարգ

Հակացուցման բացակայության դեպքում ուղիղ աղու ՄՌՇ-ն իրականացվում է համակարգված կերպով, քանի որ դրա արդյունքով է պայմանավորված նախնական բուժման ընտրությունը: Առաջարկվում է կիրառել 1,5 կամ 3 տեսլա հզորության ՄՌՇ՝ մակերևութային ալիքների տեղային ակտիվացումով:

Գործելակարգը հարմարեցված է ուռուցքի տեղակայմանը և ներառում է առնվազն T2 ռեժիմում արված պատկերներ (առանց ճարպային ազդանշանի հագեցման) երեք տարածական հարթություններում (ճակատային և լայնական հարթությունները, համապատասխանաբար, զուգահեռ և ուղղահայաց են ուռուցքի առանցքին, իսկ շերտագրման կտրվածքի առավելագույն հաստությունը չի գերազանցում 3 մմ-ը), և դիֆուզիա ռեժիմում, լայնական հարթությունում արված շերտապատկերներ (դիֆուզիայի գրադիենտի նվազագույն արժեքը՝ $b = 800$)՝ տեսանելի դիֆուզիայի գործակցի (S₇-Գ՝ apparent diffusion coefficient - ADC) քարտեզագրմամբ:

Հեռադիր ուռուցքի դեպքում հարկավոր է նաև իրականացնել հետանցքային խողովակին զուգահեռ, ճակատային հարթությունով անցնող (T2 ռեժիմում) շերտապատկերներ՝ գնահատելու համար նրա տեղագրական առանձնահատկությունները սեղմամկանային ապարատի համեմատ: Ըստ բուժաստատությունների՝ ՄՌՇ-ից առաջ կարելի է կիրառել հոգնա, ուղիղ աղու ամպուլայի մեջ կոնտրաստային գելի ներմուծում և կծկանքայուն ծարիր: դեղամիջոցներ, սակայն այս մեթոդների կիրառության վերաբերյալ վերջին հանձնառություններում համաձայնություն ձեռք չի բերվել³:

ՄՌՇ-ի եզրակացության մեջ պետք է ներառվեն տարբեր տարրեր³

- Տեղային տարածման չափանիշներն են՝
 - ուռուցքի ստորին բևեռի և հետանցքի եզրի և/կամ ներքին սեղմամկանի վերին եզրի միջև հեռավորությունը (պատկեր 3),
 - ուռուցքի կազմաբանությունը, չափը և տեղակայումը ժամանակային թվատախտակի վրա,
 - փաստարկների առկայություն կամ բացակայություն հոգուտ լորձային (կոլոիդ)՝ ավելի վատ կանխատեսման հյուսվածաբանության (զերազդանշանում T2 ռեժիմում)⁴ (պատկեր 4),
 - T փուլ (բացառությամբ փոքր, ներպատային տարածման մակերեսային ուռուցքների, որոնց համար ուլտրաձայնային էնդոսկոպիան թույլ է տալիս ավելի լավ տարբերակել տարածման T1 և T2^{2,3} փուլերը, և որոնց ՄՌՇ-ի արդյունքը, անհամապատասխանության դեպքում, չպետք է կասկածի տակ դնի ուլտրաձայնային էնդոսկոպիայով ստացված T փուլը),
 - ցածր տեղակայված ուռուցքների համար, եթե ներսեղմականային հեռացումը հնարավոր է. տեղագրական հարաբերակցությունը սրբանը բարձրացնող մկանների (m. levator ani), վերջինիս ցայքա-ուղիղաղիքային ոտիկի և հետանցքի արտաքին/ներքին սեղմամկանների հետ, ինչպես նաև ներքին սեղմամկանի պոտենցիալ ախտահարման մակարդակը (բարձրությունը):

Ուղիղ աղին շրջապատող բջջանքի և որովայնամզի ախտահարումը բնութագրվում է.

ԱՎՁԱՆԵՆԳՈՒՑԱԾԻՆ ՏԱՐԱՄԱՆ ՉԱՓԱՆԻՇՆԵՐԸ ՄՌՇ-ՈՒՄ

Համարվում են ախտաբանական

- հանգույցներ, որոնց փոքր առանցքը ≥ 9 մմ
- հանգույցներ, որոնց փոքր առանցքը 5-8 մմ է՝ առնվազն երկու կասկածելի կազմաբանական չափանիշների համակցությամբ
- հանգույցներ, որոնց փոքր առանցքը ≤ 5 մմ՝ երեք կասկածելի կազմաբանական չափանիշների համակցությամբ
- լորձային ազդանշանով բոլոր հանգույցները՝ անկախ չափից

Կասկածելի կազմաբանական չափանիշներ

- կլոր ձև
- անկանոն եզրագծեր
- տարասեռ ազդանշան

Աղյուսակ 2. Այս չափանիշները մշակվել են ուղիղ աղին շրջապատող բջջանքի հանգույցների համար, սակայն կարող են կիրառվել նաև այլ տեղայնացումների դեպքում (հատկապես՝ փականցքային և զստային)³:

- շրջեզրային տարածությամբ՝ ամենակարճ հեռավորությունը (միլիմետրերով), որ գտնվում է մի կողմից՝ ուռուցքի արտաքին եզրի կամ ախտահարված ավշահանգույցի, ուռուցքային հանգույցիկի, արտապատային անոթային էմբոլիայի և մյուս կողմից՝ fascia recti-ի (ուղիղ աղու փակեղ) միջև, ինչպես նաև դրա տեղակայումը ժամային թվատախտակի վրա (պատկեր 3),

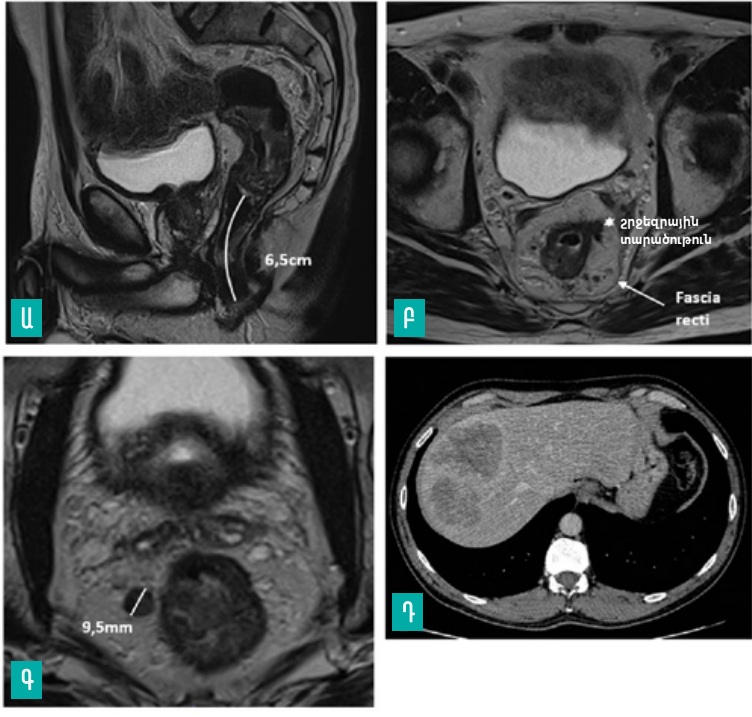
- բարձր տեղակայված ուռուցքների համար՝ ուռուցքի կողմից որովայնամզի՝ աղին պատելու սահմանագծի հնարավոր ախտահարմամբ:

Նաև պետք է նշվեն ավշային հանգույցների ախտահարումը (N փուլ), ուռուցքային «կուտակումները» ուղիղ աղին շրջապատող բջջանքում, արտապատային (աղու պատից դուրս) անոթային ախտահարման (վատ կանխատեսման անկախ գործոն⁵) և հնարավոր մետաստազների առկայությունը կամ բացակայությունը, մասնավորապես՝ առաջնային տեղակայման մոտակա տարածքից դուրս գտնվող ախտահարված ավշահանգույցները (պատկեր 5):

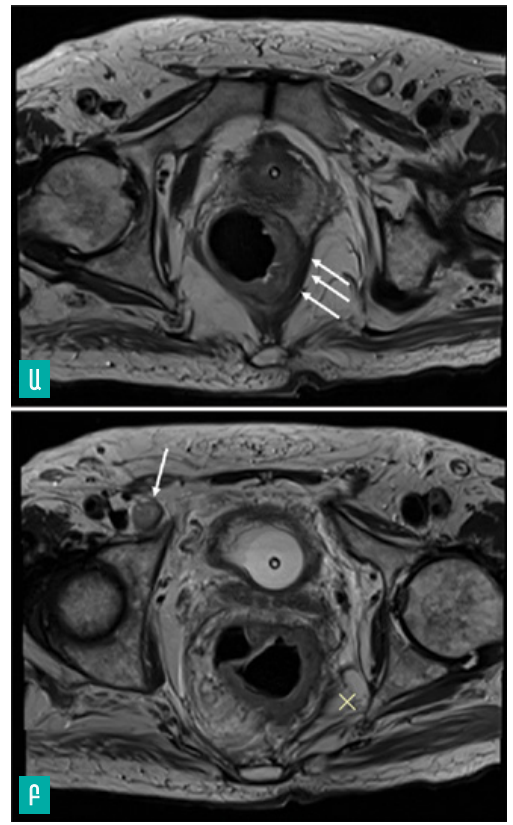
Որոշ պարզաբանումներ

- T փուլի վերաբերյալ. T3 փուլը կարող է բաժանվել չորս ենթափուլերի՝ կախված ուղիղ աղին շրջապատող բջջանքում տարածումից՝ T3a՝ 1 մմ-ից պակաս, T3b՝ 1-5 մմ, T3c՝ 5-15 մմ, T3d՝ 15 մմ-ից ավելի: Այս տարբերակումն արտահայտվում է բուժման ընտրության մեջ՝ եվրոպական վերջին խորհրդատվական փաստաթղթերին համապատասխան²:

- Հանգուցային տարածման վերաբերյալ. ավշային հանգույցի 8 մմ-ից մեծ փոքր առանցքը մեծապես կանխատեսում է ուռուցքային ախտահարման մասին: Այնուամենայնիվ, ախտահարված հանգույցների կեսից ավելի չափը 5 մմ-ից փոքր է⁶: Ուստի, չափի չափանիշն ինքնին բավարար չէ գնահատելու համար ուռուցքային ախտահարումը^{7,8}. հարկավոր է հաշվի առնել չարորակությունը կանխատեսող կազմաբանական չափանիշներ (աղյուսակ 2):

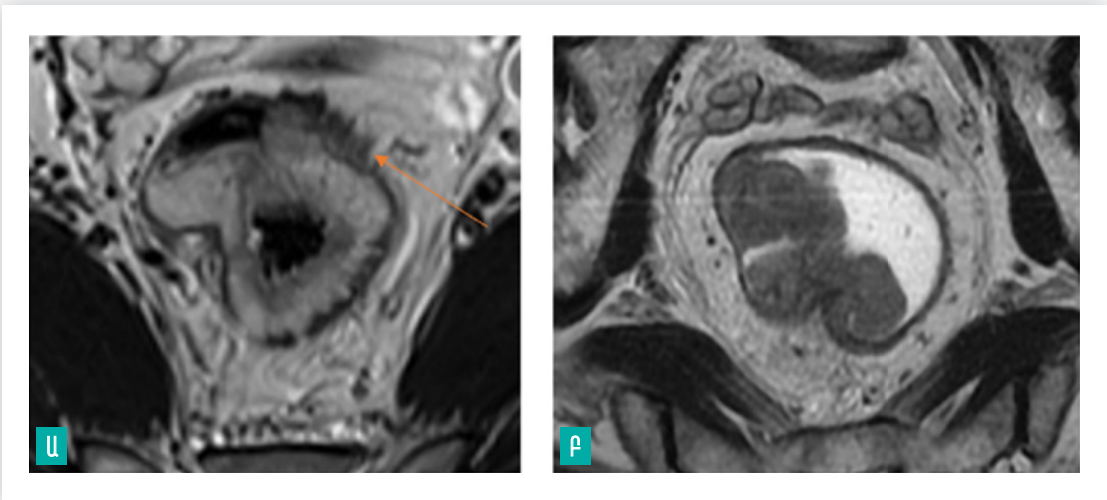


Պատկեր 3. Միջին ուղիղ աղու ուռուցք T3: ՄՌՏ-ի T2 ռեժիմում կատարված շերտապատկերներ՝ առանց ճարպային ազդանշանի հագեցման, առաջահետային (Ա) և լայնական (Բ, Գ) հարթություններում: Կոնտրաստային նյութով 3Ճ-բ ստացված լայնական հարթության շերտապատկեր, որն անցնում է լարդի գմբեթով (Գ): Ախտահարում, որի ստորին բևեռը գտնվում է հետանցքի եզրից 5-10 սմ հեռավորության վրա (Ա), տարածված է 6 սմ դեպի վեր, պատի շրջագծային ախտահարմամբ, և ուռուցքային հանգուցիկ, որը զարգացել է ժամային թվատախտակի ժամը մեկին համապատասխանող շառավղով: Շրջեզրային տարածություն: Ներպատային հանգուցիկի և fascia recti-ի (ուղիղ աղու փակեր) միջև հեռավորությունը (Բ) այստեղ 7 սմ է: Ախտահարված արբանյակային ավշահանգույց ուղիղ աղին շրջապատող բջջանքում (չափը ավելի քան 9 մմ և կլոր ձև) (Գ): 3Ճ՝ մետաստազներ լարդում: Քնորոշ տեսք, հետևաբար, ախտորոշումը հաստատելու համար որևէ լրացուցիչ հետազոտություն անհրաժեշտ չէ (Գ):



Պատկեր 5. Գեռակա հանգույց: T2 ռեժիմում լայնական շերտապատկերներ՝ ուղղահայաց ուռուցքի հարթությանը: միջին ուղիղ աղու կիսաշրջագծային ախտահարում T2 ռեժիմում միջանկյալ ինտենսիվության ազդանշանում, շփման մեջ է մտնում սրբանը բարձրացնող ձախ մկանի հետ (Ա): Աջից արտաքին զստային ավշահանգույցի չափերի կասկածելի մեծացում (Բ), որը հիվանդությունը դասակարգում է որպես M+ փուլի, եթե հաստատվի հանգույցի ուռուցքային ախտահարումը (TNM դասակարգում):

Պատկեր 4. Լորձային (կլորիդ) և ոչ լորձային ուռուցքներ: T2 լայնական կտրվածքներ՝ ուռուցքի հարթությանը ուղղահայաց (երկու բուժառույժի դեպքում): Լորձային ուռուցք՝ գերազդանշանում T2 ռեժիմում (Ա) դասակարգված որպես T3 ասեղանման ելուստների առկայության պատճառով (սլաք): Ոչ լորձային ուռուցք՝ T2 ռեժիմում միջանկյալ ինտենսիվության ազդանշանով (Բ) դասակարգված որպես T2 (ուղիղ աղին շրջապատող բջջանքում չի տարածված):



Կրծքավանդակա-որովայնա-կոնքային ՅՇ-ը գնահատում է հեռավոր հյուսվածքներում տարածումը

Կրծքավանդակա-որովայնա-կոնքային ՅՇ-ն հնարավորություն է տալիս իրականացնելու ուղիղ աղու քաղցկեղի՝ հեռավոր հյուսվածքներում տարածման գնահատում՝ մասնավորապես լյարդում և թոքերում մետաստազներ փնտրելով: Այն պետք է ներառի յոդ պարունակող կոնտրաստային նյութի ներարկում, որի հակացուցման դեպքում (օրինակ՝ ծանր երիկամային անբավարարություն) այլընտրանք է լյարդի ՄՌՇ-ն և կրծքավանդակի ՅՇ-ը՝ առանց կոնտրաստային նյութի ներարկման⁹:

ՅՇ-ը զգալիորեն պակաս արդյունավետ է, քան ՄՌՇ-ն ուղիղ աղու քաղցկեղի տեղային տարածման գնահատման համար, հատկապես՝ քիչ տարածված ուռուցքների¹⁰:

Պատկերային այլ հետազոտություններ

Լյարդի ՄՌՇ-ն և պոզիտրոնային արտանետման շերտագրությունը (ՊԱՇ) [18F]-ֆտորդեզօքսիդոպլուկոզայի ներարկմամբ ՅՇ-ի համակցությամբ (18F-ՖՆԳ-ով ՊԱՇ) կատարվում է որոշակի ցուցումներով:

Լյարդի ՄՌՇ-ի կիրառման երկու հանգամանք

Այն կարող է կատարվել յոդ պարունակող կոնտրաստային նյութի ներարկման հակացուցման (տես վերը Նշվածը) և/կամ լյարդի ախտահարման դեպքում, որը կրծքավանդակա-որովայնա-կոնքային ՅՇ-բ հնարավոր չէ բնութագրել, ինչը գործնականում հաճախ է լինում փոքր՝ սանտիմետրից պակաս չափերով ախտահարումների դեպքում:

Դիֆուզիայի ռեժիմի կիրառումը պետք է համակարգային լինի, և իդեալական է լյարդին հատուկ կոնտրաստա-

յին նյութի կիրառումը: Ապացուցվել է, որ այս երկու տարրերի համադրությունը ավելի շահավետ է լյարդի մետաստազների ախտորոշման համար¹¹:

ՊԱՇ՝ կասկածի դեպքում կամ բուժումը սկսելուց առաջ

18F-ՖՆԳ-ով ՊԱՇ-ը նույնպես ցուցված է երկու հանգամանքում: Մի կողմից՝ ախտահարման մետաստատիկ բնույթի վերաբերյալ կասկածի դեպքում, մյուս կողմից՝ նախաբուժական նպատակով մինչև համապատասխան (ուռուցքի ծավալին) ճառագայթային բուժումը՝ համադրելով դրա տվյալները ՄՌՇ-ի տվյալների հետ⁹:

ՊԱՇ-ը հնարավորություն չի տալիս ինքնուրույն իրականացնելու ախտահարման տեղային գնահատում: Դրա տարածական փոքր թողատվությունը սահմանափակում է T, N փուլերի ու շրջագրային տարածության որոշումը և սեղմամկանային ապարատի հետ տեղագրական հարաբերակցությունների գնահատումը: Այն նաև պակաս արդյունավետ է լրոծային ուռուցքների դեպքում, քանի որ լրոծանյութը թույլ կերպով որսում է հետագծիչը:

ԵՐԵՔ ԱՆՆՈՒՄԱՓԵԼԻ ՉԵՏԱՋՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

Ուղիղ աղու քաղցկեղի տարածման գնահատումը հիմնված է երեք անհրաժեշտ հետազոտությունների վրա՝ կոլոնոսկոպիա՝ դրական ախտորոշման համար, ուղիղ աղու ՄՌՇ տեղային և մոտակա տարածումը գնահատելու համար, և կրծքավանդակա-որովայնա-կոնքային ՅՇ՝ հեռավոր հյուսվածքներում տարածումը գնահատելու համար:

Ախտահարման ճշգրիտ նկարագրությունը, հատկապես ՄՌՇ-ի միջոցով, բուժման վճռորոշ տարր է, քանի որ պայմանավորում է տեղային բուժման եղանակները:

Պատկերային այլ հետազոտություններ համակարգված կերպով չեն իրականացվում և առանձին քննարկվում են յուրաքանչյուր դեպքի համար:

RÉSUMÉ BILAN INITIAL ET STADIFICATION DU CANCER DU RECTUM

Les cancers du rectum font partie des cancers digestifs les plus fréquents. Ils peuvent être diagnostiqués en cas de symptômes évocateurs ou dans le cadre du dépistage organisé. Après un examen clinique comportant systématiquement un toucher rectal, l'examen complémentaire de première intention est la coloscopie, avec des biopsies pour confirmer le diagnostic.

Les examens d'imagerie interviennent dans un second temps, afin de préciser l'extension locorégionale et à distance de la maladie. Ce bilan comporte deux examens indispensables: l'imagerie par résonance magnétique (IRM) rectale pour l'extension locorégionale et le scanner thoraco-abdomino-pelvien pour l'extension à distance. Le protocole d'IRM est standardisé, et son compte-rendu doit préciser un certain nombre d'éléments guidant la prise en charge, en particulier la localisation tumorale, la présence d'éléments de mauvais pronostic locaux et l'extension ganglionnaire. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien recherche en particulier des métastases hépatiques et pulmonaires. Les autres examens d'imagerie (écho-endoscopie et tomographie par émission de positons (TEP-scan) sont en revanche réservés à certains cas particuliers.

SUMMARY INITIAL STAGING OF RECTAL CANCER

Rectal cancers are one of the most frequent digestive cancers. Most of them are diagnosed during organized cancer screening or based on evocative symptoms. After a thorough clinical examination including rectal examination, the next step is to confirm the diagnosis by colonoscopy with biopsies.

Once diagnosis is confirmed, other imaging exams are necessary to assess loco-regional extension and metastatic spread. Rectal magnetic resonance imaging (MRI) and thoracic-abdominal-pelvic computed tomography (CT) are the modalities of choice, respectively for loco-regional and metastatic spread. MRI protocol is standardized, and its report must provide specific information to guide surgical and non-surgical management options (especially tumor localization, local poor prognosis factors and node involvement). Thoraco-abdominal-pelvic CT especially seeks for liver and lung metastasis. Other imaging modalities (such as endoscopic ultrasound and positron emission tomography scan) are reserved for specific cases.

ՀՊՈՒՄՆԵՐ

1. Union for International Cancer Control (UICC). TNM classification of malignant tumours [en ligne], 8e éd. Wiley. 2017 [cité le 10 octobre 2021]. Disponible sur: www.wiley.com/en-au/TNM+Classification+of+Malignant+Tumours%2C+8th+Edition-p-9781119263579
2. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:iv22-iv40.
3. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Curvo-Semedo L, et al. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol* 2018;28:1465-75.
4. Horvat N, Hope TA, Pickhardt PJ, Petkovska I. Mucinous rectal cancer: concepts and imaging challenges. *Abdom Radiol (NY)* 2019;44:3569-80.
5. Ale Ali H, Kirsch R, Razaz S, Jhaveri A, Thippavong S, Kennedy ED, et al. Extramural venous invasion in rectal cancer: overview of imaging, histopathology, and clinical implications. *Abdom Radiol (NY)* 2019;44:1-10.
6. Kim JH, Beets GL, Kim MJ, Kessels AGH, Beets-Tan RGH. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size? *Eur J Radiol* 2004;52:78-83.
7. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology* 2003;227:371-7.
8. Kotanagi H, Fukuoka T, Shibata Y, Yoshioka T, Aizawa O, Saito Y, et al. The size of regional lymph nodes does not correlate with the presence or absence of metastasis in lymph nodes in rectal cancer. *J Surg Oncol* 1993;54:252-4.
9. Cotte E, Artru P, Bachet JB, Bibeau F, Christou N, Conroy T, et al. Cancer du rectum. *Thésaurus national de cancérologie digestive* [en ligne]. 2021 [cité le 10 octobre 2021]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/5-cancer-du-rectum>
10. Muthusamy VR, Chang KJ. Optimal methods for staging rectal cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:6877s-84s.
11. Zech CJ, Korpphong P, Huppertz A, Denecke T, Kim MJ, Tanomkiat W, et al. Randomized multicentre trial of gadoxetic acid-enhanced MRI versus conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg* 2014;101:613-21.
12. Heo SH, Kim JW, Shin SS, Jeong YY, Kang H-K. Multimodal imaging evaluation in staging of rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20:4244-55.



Santé Arménie

Soigner, former et bâtir en Arménie

Նախնական քիմիաթերապիայի դերը ուղիղ աղու քաղցկեղի բուժման ընթացքում

Վերջերս իրականացված III փուլի երկու հետազոտությունն փոխել են բուժման չափորոշիչները

Ուղիղ աղու քաղցկեղը մարտոդական համակարգի ամենատարածված քաղցկեղներից է. հաստ և ուղիղ աղու քաղցկեղների մոտ մեկ երրորդը բաժին է ընկնում այս տեսակին: Տարիներ շարունակ կլինիկական փորձարկումների հիմնական բուժական նպատակն էր ուռուցքի տեղային և մոտակա հատվածներում նվազեցնել կրկնության վտանգը: Ուղիղ աղու՝ տեղային տարածում ունեցող քաղցկեղի (T3-4 և/կամ N+) բուժման երկու հիմնական նվաճումները՝ ուղիղ աղու հատումը՝ այն շրջապատող բջջանքի ամբողջական հեռացմամբ, և նախափրահատական ռադիոթերապիան, նվազեցրել են տեղային և մոտակա հատվածներում կրկնության վտանգը մինչև մոտ 5-7%: Մշակվել է նախափրահատական ռադիոթերապիայի երկու սխեմա՝

- կարճատև ռադիոթերապիայի սխեմա (ԿՌՄ) 25 Գր՝ 5 չափամասով, 5 օր անընդմեջ, այնուհետև՝ վիրահատություն 7-10 օր հետո,
- երկարատև քիմիառադիոթերապիայի (ԶՌԹ) սխեմա՝ ընդհանուր 45-50 Գր՝ շաբաթական 5-անգամյա ռիթմով՝ օրական 1.8-2 Գր (ֆտորպիրիմիդինով), այնուհետև՝ վիրահատություն 6-8 շաբաթ անց:

Այս երկու սխեմաները զուգորդվում են քաղցկեղի տեղային և մոտակա հատվածներում կրկնության վտանգի զգալի նվազումով, սակայն ԿՌՄ-ն չի փոքրացնում ուռուցքի չափը, և նախապատվությունը պետք է տրվի ԶՌԹ-ի երկարատև սխեմային, եթե կա հավանականություն, որ աղու վիրաբուժական հատումը թերի կլինի (R1) շրջեզրային տարածության ախտահարման պատճառով, որ տեսանելի է ՄՌՇ պատկերներում¹: ԶՌԹ-ից հետո ախտաբանական ամբողջական արձագանքը (ԱԱա) 15%-ի կարգի է: Սա կանխատեսող գործոն է՝ կապված քաղցկեղի տեղային ու մոտակա հատվածներում և մետաստազների կրկնության վտանգի նվազման, նաև առանց ախտակրկնության ու ընդհանուր ապրելիության մեծացման հետ²:

Բուժման այս ռազմավարությունը, որը համատեղում է նախափրահատական ռադիոթերապիան և ուղիղ աղին շրջապատող բջջանքի ամբողջական հեռացումը, չի նվազեցնում մետաստազների կրկնության վտանգը: Ի տարբերություն հաստ աղու քաղցկեղի, հետվիրահատական քիմիաթերապիայի կիրառման արդյունավետությունը ուղիղ աղու ստորին և միջին հատվածների քաղցկեղի բուժման ընթացքում երբեք պաշտոնապես չի ապացուցվել III փուլի հետա-

զոտություններում՝ չնայած մի շարք համընկնող փաստարկներին^{1,3,4}: Այսպիսի հաջորդական բուժման ընթացքում նկատվող հիվանդացությունը մասամբ բացատրում է այս արդյունքները: Հետազոտություններում, որոնք ռանդոմիզացրել են հիվանդներին ախտորոշման ժամանակ (ցանկացած բուժումից առաջ), նրանց միայն 50-70%-ն է կարողացել ստանալ հետվիրահատական քիմիաթերապիա^{1,3,4}:

Վերջապես, ապացույցների լավագույն մակարդակ հնարավոր եղավ ապահովել II փուլի ADORE հետազոտությամբ, որին մասնակցող բուժառուները ռանդոմիզացվել են հետվիրահատական շրջանում՝ ըստ ypTNM փուլի (II կամ III փուլ ԶՌՄ-ից հետո) FUFOL գործելակարգի (5-ՖՈՒ (5-ֆտորուրացիլ) և ֆլուպիդոն, Մայո հիվանդանոց) և պարզեցված FOLFOX4-ի միջև⁵ (4 ամիս տևողությամբ): FOLFOX4-ը զգալի բարելավում է ապահովել առանց ախտակրկնության ապրելիության (վտանգի հարաբերակցությունը [ՎՀ] = 0.66, վստահելիության միջակայքը՝ 95% [95% ՎՄ]՝ 0.43-0.99) և ընդհանուր ապրելիության առումով (ՎՀ = 0.46, 95% ՎՄ՝ 0.21-0.97): Օգտավետությունը հիմնականում նկատվել է ypN+ ենթախմբի ուռուցքների դեպքում, որոնց համար FOLFOX4-ով հետվիրահատական քիմիաթերապիան դիտարկվում է որպես բուժման տարբերակ^{1,5}:

Վերջերս մի շարք հետազոտություններ գնահատել են բուժման նոր սխեմաներ, որոնք ներառում են նախափրահատական միջև ընկած ժամանակահատվածի երկարացված III փուլի երկու դրական հետազոտություն հնարավորություն են տվել փոխելու բուժման չափորոշիչները:

Ռադիոթերապիայի և վիրահատության միջև ընկած ժամանակահատվածի երկարաձգման ազդեցությունը

Մի քանի հետահայաց հետազոտությունների արդյունքներով ենթադրվում է, որ ռադիոթերապիայի ավարտի և վիրահատության միջև ընկած ժամանակահատվածի երկարացումը կապված է ԱԱա-ի մակարդակի աճի հետ: Այս տվյալները ստացվել են ԿՌՄ-ով կամ ԶՌԹ-ով բուժվող հիվանդների բուժման ընթացքի դիտարկումներից: Հարցը դիմահայաց գնահատվել է III փուլի հետազոտություններում:

III փուլի STOCKHOLM III փորձարկման ընթացքում համեմատվել է բուժման երեք խումբ՝ ԿՌՄ «դասական» խումբ (վիրահատություն 7-10 օր անց), ԿՌՄ «երկարաձգված» խումբ

ժան-Բատիստ Բաշե
Սորբոնի համալսարան, Պիեռ և Մարի Կյուրի համալսարան, Քաղցկեղի համալսարանական ինստիտուտ, Փարիզ Ֆրանսիա, Պետական օժանդակության փարիզյան հիվանդանոցների միավորում (AP-HP), հեպատոգաստրոէնտերոլոգիայի և մարտոդական ուռուցքաբանության բաժանմունք, Լա Պիթիե Սալպետրիեր հիվանդանոցային խումբ, Փարիզ, Ֆրանսիա
jean-baptiste.bachet@aphp.fr

Հեղինակը հայտնում է, որ ոչ կանոնավոր կերպով համագործակցում է Amgen, AstraZeneca, Bayer, Merck Serono, Pierre Fabre, Roche, Sanofi, Servier, la Lettre du cancérologue, Olimpe, Fréquence médicale կազմակերպությունների հետ, և որ Bayer, Merck Serono, Roche,

ՈՒՂԻՂ ԱՂՈՒ ՔԱՂՅԿԵՂ

Sanofi, Servier ընկերությունները ֆինանսավորել են իր մասնագիտական ճամփորդությունները:

PRODIGE 23, RAPIDO ԵՎ STELLAR ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐՈՒՄ ԼԵՐԱՎԱՅԻ ԲՈՒԺԱՌՈՒՆԵՐԻ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ՔՆՈՒՅՄԱՅԻՆ ԵՎ ԱՆՅԿԱՑՎԱԾ ԲՈՒԺՈՒՄՆԵՐԻ ԸՆԹԱՍՔՔ						
	PRODIGE 23		RAPIDO		STELLAR	
	ՓԽ	ՍԽ	ՓԽ	ՍԽ	ՓԽ	ՍԽ
Բնութագրերը ներառվելիս						
Բուժառուների թիվը	231	230	462	450	298	293
Տարիքային մեդիանը (տարի)	61	62	62	62	55	56
Արական սեռ	65 %	68 %	65 %	69 %	73 %	70 %
ԱՅԿ/ԱՅՈՒԻ ԱՑ						
0	78 %	81 %	80 %	79 %	86 %	85 %
1	22 %	19 %	20 %	21 %	14 %	15 %
Հետանցքային եզրագծից հեռավորությունը						
< 5 սմ	38 %	36 %	22 %	26 %	48 %	49 %
5-10 սմ	49 %	51 %	39 %	34 %	51 %	51 %
> 10 սմ	13 %	13 %	32 %	34 %	1 %	0 %
չպարզված	-	-	7 %	7 %	-	-
Փոկ T4 ^α	18 %	16 %	32 %	30 %	15 %	12 %
Փոկ N+ ^α	89 %	90 %	91 %	92 %	86 %	84 %
Ախտահարված ձեռք	26 %	28 %	62 %	60 %	56 %	56 %
Ստացած բուժումները^β						
FOLFIRINOX՝ 6 շրջափուլ	90 %	-	-	-	-	-
ԿՈՒ	-	-	-	-	nr	-
CAPOX՝ 6 շրջափուլ կամ FOLFOX՝ 9 շրջափուլ	-	-	99 %	-	-	-
CAPOX 4 շրջափուլ	-	-	85 %	-	80 %	-
ՔՈԹ	95 %	99 %	-	98 %	-	95 %
Ներառման և վիրահատության միջև ընկած ժամանակահատվածը (շաբաթ)	23-26	6-8	-	6-10	15-17	6-8
Վիրահատություն	92 %	95 %	23-27	89 %	79 %	78 %
Հրտվիրահատական քիմիաթերապիա	70 %	69 %	92 %	42 %	47 %	38 %

Աղյուսակ 2. ՍԽ՝ ստուգիչ խումբ, ՓԽ՝ փորձարարական խումբ, ՔՈԹ՝ քիմիաթերապիա, ձեռք՝ հատման շրջագծային եզր, ԱՅԿ՝ Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպություն, ԱՅՈՒԻ՝ Արևելյան համագործակցային ուռուցքաբանական խումբ (ECCO), ԱՑ՝ ԱՅԿ-ի ակտիվության ցուցանիշ (PS), ԿՈՒ՝ կարճատև ռադիոթերապիայի սխեմա, ՔՈԹ՝ քիմիաթերապիա, ^α ախտորոշիչ ՄՌձ, ^β բուժման մտադրությամբ վերլուծություն:

Փորձարարական խմբեր՝

- PRODIGE 23՝ FOLFIRINOX-ի 6 շրջափուլ, այնուհետև՝ ՔՈԹ, այնուհետև՝ վիրահատություն:
- RAPIDO՝ ԿՈՒ, այնուհետև՝ CAPOX-ի 6 կամ FOLFOX-ի 9 շրջափուլ:
- STELLAR՝ ԿՈՒ, այնուհետև՝ CAPOX-ի 4 շրջափուլ:
- FOLFIRINOX՝ օքսալիպլատին՝ 85 մգ/մ² ներերակային (ՆԵ)՝ 1-ին օր, ֆոլաթթու՝ 400 մգ/մ² ՆԵ՝ 1-ին օր, իրինոտեկան՝ 180 մգ/մ² 1-ին օր, այնուհետև՝ 5-ֆտորուրացիլ (5-ՖՈՒ)՝ 2400 մգ/մ² շարունակաբար 46 ժամվա ընթացքում: 1 շրջափուլ՝ յուրաքանչյուր 14 օրը մեկ:
- FOLFOX՝ օքսալիպլատին՝ 85 մգ/մ² ՆԵ՝ 1-ին օր, ֆոլաթթու՝ 200 մգ/մ² ՆԵ՝ 1-ին և 2-րդ օր, այնուհետև՝ 5-ՖՈՒ՝ 400 մգ/մ² բոլոր, որին հաջորդում է 600 մգ/մ² 5-ՖՈՒ՝ շարունակաբար 22 ժամվա ընթացքում՝ 1-ին և 2-րդ օր: 1 շրջափուլ՝ յուրաքանչյուր 14 օրը մեկ:
- CAPOX՝ օքսալիպլատին՝ 130 մգ/մ² ՆԵ՝ 1-ին օր, և կապեցիտաբին՝ 1000 մգ/մ² օրական երկու անգամ՝ 1-ից մինչև 14-րդ օրը: Ձուրաքանչյուր 21 օրը մեկ՝ 1 շրջափուլ:

III փուլի 3 հետազոտությունների ստուգիչ խմբեր՝ ՔՈԹ 50-50,4 Գր ընդհանուր չափաբաժին՝ 1,8- 2 Գր չափամասերով, գումարած օրական 1,600-1,650 մգ/մ² կապեցիտաբին:

Հետվիրահատական քիմիաթերապիա՝

- PRODIGE 23՝ FOLFOX-ի 12 շրջափուլ կամ կապեցիտաբինի 8 շրջափուլ ՍԽ-ում և FOLFOX-ի 6 շրջափուլ կամ կապեցիտաբինի 4 շրջափուլ ՓԽ-ում:
- RAPIDO՝ FOLFOX-ի 12 շրջափուլ կամ CAPOX-ի 8 շրջափուլ ՍԽ-ում՝ կախված կենտրոնի ընտրությունից, հետվիրահատական քիմիաթերապիայի բացակայություն ՓԽ-ում:
- STELLAR՝ CAPOX-ի 6 շրջափուլ ՍԽ-ում և CAPOX-ի 2 շրջափուլ ՓԽ-ում:

PRODIGE 23, RAPIDO ԵՎ STELLAR ԲՈՒԺԱԿԱԼ ՆՊԱՏԱԿՈՎ ԴԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԴԻՍԵՆԱԿԱԼ ՈՒՌՈՒՑՔԱԲԱՆԱԿԱԼ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ

	PRODIGE 23		RAPIDO		STELLAR	
	ՓԽ	ՍԽ	ՓԽ	ՍԽ	ՓԽ	ՍԽ
Բուժառուների թիվը	231	230	462	450	298	293
Վիրաբուժություն						
Ապաքինման նպատակով վիրաբուժություն	92 %	93 %	92 %	94 %	79 %	78 %
Առաջային հատում	73 %	70 %	58 %	55 %	37 %	41 %
Ներսեղմամկանային հատում	6 %	10 %	-	-	-	-
Որովայնաշեղքային հատում	13 %	13 %	34 %	39 %	36 %	32 %
Չարթմանի միջամտություն	-	-	5 %	3 %	4 %	3 %
Սյլ	-	-	-	-	2 %	2 %
Ախտաբանություն						
Ուղիղ աղի շրջապատող բջջանքի ամբողջական հեռացում	79 %	81 %	78 %	85 %	-	-
RO հատում	86 %	88 %	83 %	80 %	72 %	69 %
Փոկ չրT0	26 %*	12 %	28 %*	15 %	13 %	11 %
Փոկ չրN0	76 %*	64 %	69 %*	61 %	56 %	54 %
Ախտաբանական ամբողջական արձագանք	26 %*	11 %	26 %*	13 %	13 %	9 %
Դսկողություն						
ԱՂԱ կամ ՉԲԶԲԱ 3 տարվա կտրվածքով	75,7 %*	68,5 %	76,3 %*	69,6 %	64,5 %	62,3 %
ԱՄետԱ 3 տարվա կտրվածքով	78,8 %*	71,7 %	80,0 %*	73,2 %	76,8 %	75,0 %
Տեղային ու մոտակա հատվածներում կրկնությունը	4,8 %	7,0 %	8,3 %	6,0 %	8,5 %	11,1 %
ԸԱ 3 տարվա կտրվածքով	91 %	88 %	89 %	89 %	86,5 %*	75,1 %

Աղյուսակ 2. ՍԽ՝ ստուգիչ խումբ, ՓԽ՝ փորձարարական խումբ, ՉԲԶԲԱ՝ հիվանդության հետ կապված բուժման ծախսերի բացակայությամբ ապրելիություն, ԱՂԱ՝ առանց հիվանդության ապրելիություն, ԱՄետԱ՝ առանց մետաստազների ապրելիություն, ԸԱ՝ ընդհանուր ապրելիություն՝ չր՝ վիրահատությունից հետո: * Վիճակագրորեն նշանակալի տարբերություն

(վիրահատություն 4-8 շաբաթ անց) և ռադիոթերապիայի խումբ (50 Գր առանց ուղեկցող քիմիաթերապիայի, վիրահատություն 4-8 շաբաթ անց): ԿՌՍ «դասական» խմբի համեմատ՝ երկարաձգված զուգորդվել է ԱԱ-ի զգալի աճով (10% ընդդեմ <1%, p < 0,0001), սուր թունավորության պատճառով հոսպիտալացումների աճով (7% ընդդեմ <1%, p < 0,0001), սակայն վիրաբուժական հիվանդացության նվազմամբ (41% ընդդեմ 53%-ի, p = 0,001)⁶: Չնայած ԱԱ-ի մակարդակի աճին՝ տեղային, մոտակա և մետաստազային ախտակրկնության մակարդակը, ինչպես նաև առանց ախտակրկնության ապրելիության ու ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշները նույնն են եղել երեք խմբում⁶:

GRECCAR-6՝ III փուլի հետազոտության ընթացքում ԶՌԹ-ի ավարտի և վիրահատություն միջև ընկած ժամանակահատվածի երկարացումը 7-ից 11 շաբաթի չի զուգորդվում ԱԱ-ի մակարդակի աճի հետ (համապատասխանաբար 15% ընդդեմ 17%-ի, p=0,60)⁷: Միևնույն ժամանակ այս երկարացումը ուղեկցվում է հետվիրահատական հիվանդացության աճով (44,5% ընդդեմ 32%-ի, p = 0,04) և ուղիղ աղի շրջապատող բջջանքի ամբողջական հեռացման ավելի ցածր որակով (79% ընդդեմ 90%-ի, p=0,016): Տեղային, մոտակա և մետաստազային ախտակրկնության մակարդակը, ինչպես նաև առանց ախտակրկնության ապրելիությունը և ընդհանուր ապրելիությունը երկու խմբում նույնական են⁷:

Եզրափակելով վերոնշյալը փաստենք, որ ռադիոթերապիայի ավարտի և վիրահատության միջև ժամանակահատվածի երկարացումը մեծացնում է կարճատև ռադիոթերապիայի սխեմայով բուժումից հետո ախտաբանական ամբողջական արձագանքման մակարդակը, բայց ոչ՝ քիմիաթերապիայից հետո: STOCKHOLM III հետազոտության արդյունքներով ԱԱ-ի մակարդակի աճը չի զուգորդվում ապրելիության բարելավման հետ:

Քիմիաթերապիայի ազդեցությունն ուղիղ աղու ուռուցքի վրա

Ինդուկցիոն քիմիաթերապիայի արդյունավետությունն ուղիղ աղու առաջնային ուռուցքի վրա ցուցադրվել է II փուլի մի քանի հետազոտությունում՝ տեղային տարածված կամ մետաստազային վիճակներում: Դրանցում գնահատական է տրվել քիմիաթերապիայի մի քանի գործելակարգերի՝ FOLFOX, CAPOX և FOLFIRINOX: Այդ բոլոր հետազոտություններում, անկախ կիրառվող գործելակարգից, համակարգային քիմիաթերապիան հնարավորություն է տվել ավելի քան 95% դեպքերում հասնելու ուռուցքի վերահսկելիության, օբյեկտիվ արձագանքների և հիվանդների ավելի քան 90%-ի ուղիղ աղու քաղցկեղի ախտանշանների արագ բարելավման⁴:

Ստացված արդյունքները, ռադիոթերապիայի ավարտի և վիրահատության միջև ընկած ժամանակահատվածի երկարաձգման հնարավորությունը, ինչպես նաև հետվիրահատական քիմիոթերապիայի ընդունման հետ կապված դժվարությունները մի քանի հետազոտող թիմերի դրդել են մշակել սխեմաներ, որոնք ներառում են նախավիրահատական ինդուկցիոն քիմիոթերապիա (ռադիոթերապիայից առաջ) կամ ամրապնդող քիմիոթերապիա (ռադիոթերապիայի և վիրահատության միջակայքում):

Կարճատև ռադիոթերապիայի սխեմա և ամրապնդող քիմիոթերապիա

II փուլի մի քանի հետազոտություն գնահատել են ԿՌՍ-ից հետո նշանակված ամրապնդող քիմիոթերապիայի օգտավետությունը: Բոլոր հետազոտություններում քիմիոթերապիայի գործելակարգի հիմքում ֆտորպիրիմիդինի և օքսալիպտինի համադրությունն է:

III փուլի POLISH II փորձարկման ընթացքում համեմատել են փորձարարական խումբը, որում բուժումն իրականացվել է ԿՌՍ-ով, այնուհետև՝ FOLFOX-ի երեք շրջափուլով (վիրահատություն 11 շաբաթ առաջ), և ԶՌՍ-ով բուժվող (50.4 Գր, միաժամանակ կապեցիտաբին + օքսալիպտին, վիրահատություն 6-8 շաբաթ անց) ստուգիչ խումբը:

Չնայած ԿՌՍ + FOLFOX խմբում ցուցանիշների ավելի բարձր լինելուն RO հատումների (77% ընդդեմ 71%-ի) և ԱՄա-ի (16% ընդդեմ 12%-ի) մակարդակներն էականորեն չեն տարբերվել: ԿՌՍ+FOLFOX խմբում բուժումն ավելի դյուրատար է եղել (թունավորության բոլոր տեսակներ՝ 83% ընդդեմ 75%-ի, $p = 0.006$), սակայն 3-4 աստիճանի թունավորության մակարդակը կամ մահացությունը, ինչպես նաև հետվիրահատական և ավելի ուշ ի հայտ եկող բարդությունները երկու խմբերում էլ չեն տարբերվել: Տեղային, մոտակա և մետաստազային կրկնությունների մակարդակները ինչպես նաև առանց ախտակրկնության ապրելիության ու ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշները միանման են եղել երկու խմբերում⁸:

III փուլի STELLAR «ոչ պակաս արդյունավետ, քան» չափանիշով փորձարկումը ԿՌՍ-ով և դրան հաջորդող CAPOX-ի 4 շրջափուլով բուժվող (վիրահատությունը 15-17 շաբաթ անց) փորձարարական խումբը համեմատել է ԶՌՍ-ով բուժման հետ (50 Գր՝ կապեցիտաբինով, վիրահատությունը 6-8 շաբաթ անց)⁹: Երկու խմբում էլ նախատեսվում էր հետվիրահատական քիմիոթերապիա՝ 2 շրջափուլ՝ ԿՌՍ-ով բուժվող խմբում և CAPOX-ի 6 շրջափուլ՝ ԶՌՍ-ով բուժվող խմբում (աղյուսակ 1): 3-4 աստիճանի թունավորության մակարդակը նախավիրահատական բուժման ընթացքում զգալիորեն բարձր է եղել ԿՌՍ+CAPOX խմբում (26.5% ընդդեմ 12.6%-ի, $p < 0.001$), իսկ հետվիրահատական բարդությունների մակարդակը միանման (14.0% ընդդեմ 15.7%-ի, $p = 0.625$): ԱՄա-ի մակարդակը աննշան բարձրացել է ԿՌՍ+ CAPOX խմբում (16.6% ընդդեմ 11.8%-ի): 35 ամիս մեդիանով հսկողությունից հետո երկու խմբերում անցկացված բուժումների միմյանց համեմատ ոչ պակաս արդյունավետ լինելը ցույց է տրվել առանց ախտակրկնության ապրելիության ցուցանիշի համար ($\chi^2=0.88$, 95% վՄ՝ 0.70-1.13, $p < 0.001$) (աղյուսակ 2): Առանց մետաստազների կրկնության, ինչպես նաև առանց տեղային ու մոտակա

հատվածներում վերաճի ապրելիությունը եռամյա կտրվածքով չի տարբերվել 2 խմբում էլ⁹:

«Դասական» քիմիառադիոթերապիայի համեմատ՝ ռադիոթերապիայի կարճ սխեման, որին հաջորդում է ամրապնդող քիմիոթերապիան՝ FOLFOX-ի 3 (6 շաբաթ) կամ CAPOX-ի 4 շրջափուլով (12 շաբաթ), էականորեն չի բարելավում առանց ախտակրկնության ապրելիությունը:

Քիմիառադիոթերապիա և ինդուկցիոն կամ ամրապնդող քիմիոթերապիա

CAPOX կամ FOLFOX ինդուկցիոն քիմիոթերապիաների արդյունավետությունը նախքան ԶՌՍ-ն գնահատվել է II փուլի մի քանի հետազոտությունում⁴: Ինդուկցիոն շրջափուլերի քանակը տատանվել է 1-ից 4, և ԶՌՍ-ն զուգահեռաբար ներառել է օքսալիպտին: Ըստ «բուժման մտադրությամբ» վերլուծության՝ ԱՄա-ի մակարդակը տատանվել է 14-ից մինչև 25%՝ ըստ տարբեր հետազոտությունների⁴:

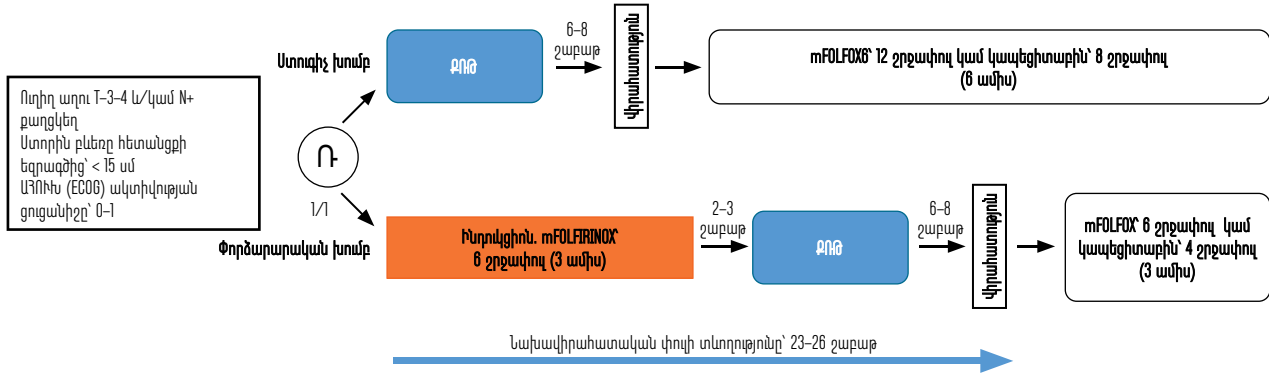
II փուլի GCR-3 ռանդոմիզացված հետազոտությունում համեմատվել է երկու խումբ, որոնցում CAPOX տիպի քիմիոթերապիան (4 շրջափուլ) կիրառվել է կամ որպես ինդուկցիա, կամ վիրահատությունից հետո¹⁰: Առաջին դեպքում CAPOX-ն ավելի դյուրատար է եղել, դեղաչափ-ինտենսիվություն ցուցանիշը ավելի բարձր (միավոր ժամանակում ներարկված դեղաչափ): RO հատման, ԱՄա-ի մակարդակները, նաև առանց ախտակրկնության ու ընդհանուր ապրելիությունները միանման են եղել:

ԶՌՍ-ից հետո նշանակվող FOLFOX տեսակի ամրապնդող քիմիոթերապիայի օգտավետությունը գնահատելու նպատակով նույնպես իրականացվել են II փուլի հետազոտություններ^{11,12}: Գնահատվել է մի քանի խումբ, որոնցում FOLFOX-ի շրջափուլերի քանակը տատանվում էր 2-ից մինչև 6՝ նույնքանով ավելացնելով ԶՌՍ-ի ավարտի ու վիրահատության միջև ժամանակահատվածը: ԱՄա-ի մակարդակը զգալիորեն բարձրացել է FOLFOX-ի շրջափուլերի ավելացմանը զուգընթաց՝ 25%՝ երկու շրջափուլից հետո, 30%՝ 4, 38%՝ 6 շրջափուլից հետո ($p = 0.0036$): 3-4 աստիճանի երկրորդային ազդեցությունների մակարդակը նույնպես աճել է ընդունած շրջափուլերի քանակի ավելացմանը զուգահեռ, բայց վիրահատության դժվարությունները և հետվիրահատական բարդությունների մակարդակը գրեթե միանման են եղել¹¹:

II փուլի CAO/ARO/AIO-12 հետազոտության ընթացքում համեմատվել է երկու խումբ, որոնց բուժման մեջ ներառվել է նախավիրահատական քիմիոթերապիա՝ ինդուկցիոն կամ ամրապնդող (FOLFOX-ի 3 շրջափուլ): ԶՌՍ-ի 3-4-րդ աստիճանի թունավորությունը եղել է ավելի ցածր, իսկ բուժման հետևողական իրականացումը ավելի լավ, երբ ԶՌՍ-ն առաջին և իրականացվել (ամրապնդման խումբ): ԱՄա-ն ավելի բարձր է եղել ամրապնդման խմբում (25% ընդդեմ 17%-ի), և միայն այս խումբն է հասել նախասահմանված վիճակագրական վարկածին: Ամրապնդման այդ խումբը ներկայումս գնահատվում է III փուլի ռանդոմիզացված հետազոտությամբ. համեմատվում է ԶՌՍ-ով բուժման արդյունքների հետ (CAO/ARO/AIO-18):

Ամփոփենք՝ այս հետազոտությունների արդյունքները հաստատում են նախնական քիմիոթերապիայի և երկա-

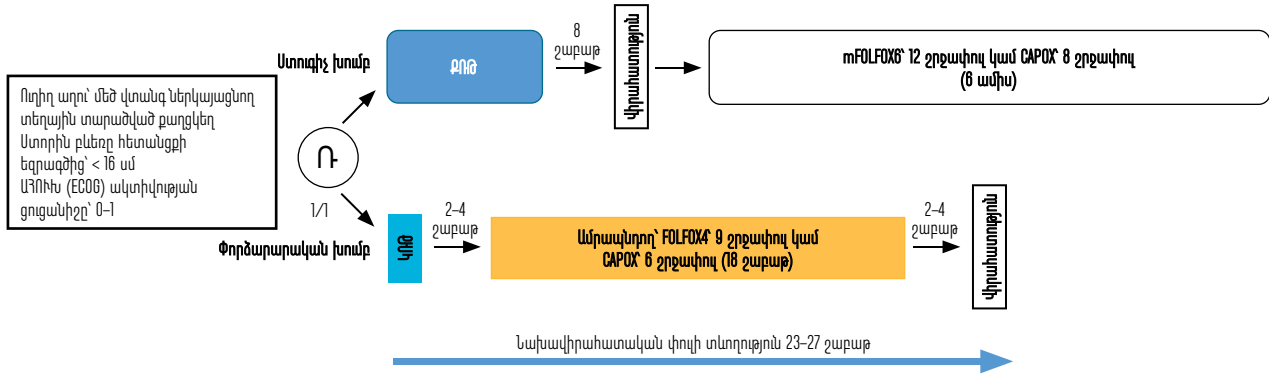
PRODIGE 23 ՅԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆ



Դատողության հիմնական չափորոշիչը՝ ապրելիություն առանց ախտակրկնության

Պատկեր 1. III փուլի PRODIGE 23 հետազոտության սխեմա: FOLFIRINOX՝ 1 օր օքսալիպլատին՝ 85 մգ/մ², ֆոլաթթու՝ 400 մգ/մ², իրինոտեկան՝ 180 մգ/մ², ապա՝ 5-ֆտորուրացիլ՝ 2400 մգ/մ² 46 ժամ անդադար կաթիլային ներարկում, մեկ շրջափուլ՝ յուրաքանչյուր 14 օրը մեկ (առանց 5-ֆտորուրացիլային բուլուաի): ՔՐՈՑ՝ քիմիառադիոթերապիա՝ 50,4 Գր 5,5 շաբաթում + կապեցիտաբին՝ օրական 1600 մգ/մ² 5 աշխատանքային օր: Նետվիրահատական քիմիաթերապիա՝ FOLFOX կամ կապեցիտաբին՝ կենտրոնի ընտրությամբ:

RAPIDO ՅԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆ



Դատողության հիմնական չափորոշիչը՝ հիվանդության առնչվող բուժման ձախողում

Պատկեր 2. III փուլի RAPIDO հետազոտման սխեմա: Ուղիղ աղու՝ մեծ վտանգ ներկայացնող տեղային տարածված քաղցկեղ՝ սահմանված որպես T4a/b, արտապատային անոթային տարածմամբ, N2, շրջափուլի ընթացքի փակեղի ախտահարմամբ, կողմնային ավշային հանգույցների գերաճով: Յիվանդության առնչվող բուժման ձախողում՝ հեռահար մետաստազների առկայություն, տեղային և մոտակա տարածման բուժման ձախողում, նոր առաջնային ուղիղ և հաստ աղիների քաղցկեղ կամ բուժման հետ կապված մահ: ԿՐՈՑ՝ կարճատև ռադիոթերապիա՝ 25 Գր՝ 5 Գր-ոց 5 չափամասով՝ 5 օր: FOLFOX4՝ 1 օր օքսալիպլատին՝ 85 մգ/մ², 1-ին և 2-րդ օր ֆոլաթթու՝ 200 մգ/մ², 5-ֆտորուրացիլ՝ 400 մգ/մ² 1-ին և 2-րդ օրը որպես բուլուա, և այնուհետ՝ երկրորդ օրը՝ 5-ֆտորուրացիլ՝ 600 մգ/մ² 22 ժամ շարունակ՝ կաթիլային, 1 շրջափուլ յուրաքանչյուր 14 օրը մեկ: CAPOX: օրական 2000 մգ/մ² կապեցիտաբին՝ 1-14-րդ օր, օքսալիպլատին՝ 130 մգ/մ² 1-ին օր, 1 շրջափուլ յուրաքանչյուր 21 օրը մեկ: ՔՐՈՑ՝ քիմիառադիոթերապիա՝ 50 Գր (25 չափամասով՝ 2 Գր-ով) կամ 50.4 Գր (28 չափամասով՝ 1.8 Գր-ով) 5-6 շաբաթում + կապեցիտաբին՝ օրական 1650 մգ/մ² 5 աշխատանքային օր: Ոչ կարտադիր հետվիրահատական քիմիաթերապիա՝ կենտրոնի ընտրությամբ:

րատև քիմիաառաջնորդությամբ զուգորդման իրագործելի և պոտենցիալ օգտակար լինելը: Ամրապնդող քիմիաթերապիայի նշանակումը ըստ երևույթին, պայմանավորված է ախտաբանական ամբողջական արձագանքման ավելի բարձր մակարդակով՝ համեմատած ինդուկցիոն քիմիաթերապիայի հետ: Չարկ է ընդգծել, որ թեև ախտաբանական ամբողջական արձագանքին հասնելը կանխատեսիչ գործոն է, սակայն խոսքը չի վերաբերում առանց ախտակրկնության և ընդհանուր ապրելիությանը փոխարինող չափանիշի:

Մետաստազային կրկնության վտանգի նվազեցում III փուլի վերջերս իրականացված երկու հետազոտությունում

Նախնական քիմիաթերապիայի օգտավետությունը վերջերս ի ցույց է դրվել III փուլի երկու ուսումնասիրությունում: Երկուսում էլ գնահատվել են տարբեր փորձարարական սխեմաներ, բայց կիրառվել է միևնույն ստուգիչ խումբը (ՔՌԹ՝ 50,4 Գր կապեցիտաբինով):

PRODIGE 23 հետազոտության ընթացքում գնահատվել է FOLFIRINOX-ի (6 շրջափուլ) կիրառմամբ ինդուկցիոն քիմիաթերապիա, որին հաջորդել է ՔՌԹ: Չետվիրահատական քիմիաթերապիան եղել է երկու խմբում կիրառված բուժման սխեմայի մաս՝ 6 ամիս՝ ստուգիչ խմբում, և 3 ամիս՝ փորձարարական խմբում (պատկեր 1):

RAPIDO-ի հետազոտության ընթացքում գնահատվել է ԿՌՍ, որին հաջորդել է ամրապնդող քիմիաթերապիա՝ CAPOX-ով (6 շրջափուլ) կամ FOLFOX-ով (9 շրջափուլ): Չետվիրահատական քիմիաթերապիան իրականացվել է կենտրոնի ընտրությամբ՝ ստուգիչ խմբում, սակայն փորձարարական խմբում ներառված չի եղել (պատկեր 2, աղյուսակ 1):

PRODIGE 23 հետազոտություն

PRODIGE 23-ում ընդգրկվել են ուղիղ աղու տեղային տարածում ունեցող քաղցկեղով (T3-4 և/կամ N+) հիվանդներ: Չետազոտությունն անցկացվել է բացառապես Ֆրանսիայում: FOLFIRINOX-ի նկատմամբ տանելիության պրոֆիլը ընդունելի է եղել, և հիվանդների 90%-ը ստացել է նախատեսված բոլոր 6 շրջափուլերը: Ռադիոթերապիայի չափաբաժինը երկու խմբում նույնն է եղել, բայց ՔՌԹ-ն ավելի դժվար տանելի է եղել FOLFIRINOX-ից հետո՝ կապեցիտաբինի դաշարով (8,3% ընդդեմ 3,1%-ի, $p < 0,02$) և 3-4 աստիճանի նեյտրոպենիայով (2,8% ընդդեմ 0%-ի, $p < 0,02$), որոնք զգալիորեն բարձր են եղել այս խմբում: Վիրահատությունից առաջ գնումը պարզել է, որ ապաքինման ենթակա ոչ վիրահատելի հիվանդների թիվը զգալիորեն մեծ էր ստուգիչ խմբում (8 ընդդեմ 0-ի, $p = 0,007$): Ինչ վերաբերում է վիրահատական միջամտությանը, հետվիրահատական հիվանդացությունը, վերահոսպիտալացման և վերավիրահատության հաճախականությունը և հետվիրահատական մահացությունը չեն տարբերվել երկու խմբում: Միայն 60 օրվա կտրվածքով հետվիրահատական մահացությունն է զգալիորեն բարձր եղել ստուգիչ խմբում (2,8% ընդդեմ 0%-ի, $p = 0,03$): Չետվիրահատական քիմիաթերապիայի տանելիությունը և դեղաչափ-ինտենսիվությունն ցուցանիշը ավելի լավ արդյունքներ են գրանցել փորձարարական խմբում, քան ստուգիչում: Երկու խմբերի միջև կյանքի որակի առումով տարբերություն չի նկատվել:

46,5 ամիս մեդիանով հսկողությունից հետո իրականացված հետազոտությունը ցույց է տվել, որ PRODIGE 23-ը դրական արդյունք է արձանագրել նախասահմանված դատողության հիմնական չափանիշի առումով, այն է՝ զգալիորեն բարձր՝ առանց ախտակրկնության եռամյա ապրելիություն FOLFIRINOX-ով ինդուկցիոն քիմիաթերապիայի խմբում (միաչափ վերլուծությունում [ՎՅ=0,69, 95% ՎՄ՝ 0,49-0,97, $p = 0,034$] և բազմաչափ վերլուծությունում [ՎՅ = 0,68, 95% ՎՄ: 0,48-0,97; $p = 0,03$]): Առանց մետաստազների եռամյա ապրելիության մակարդակը (ՎՅ = 0,64, 95% ՎՄ՝ 0,44-0,93, $p = 0,017$) էականորեն բարձր է եղել փորձարարական խմբում, իսկ տեղային և մոտակա հատվածներում ախտակրկնության մակարդակը՝ ավելի ցածր (4,8% ընդդեմ 7,0%-ի) (աղյուսակ 2)¹⁵:

RAPIDO-ի հետազոտություն

RAPIDO-ում ընդգրկվել են ուղիղ աղու տեղային տարածված բարձր վտանգի խմբում ներառված քաղցկեղով հիվանդներ (պատկեր 2): Նրանց մեծ մասը Նիդերլանդներից էր (39%), Շվեդիայից (36%) և Իսպանիայից (13%): CAPOX-ով ամրապնդող քիմիաթերապիայի գործելակարգը կիրառվել է հիվանդների ճնշող մեծամասնությանը (99%) բուժելիս: Տանելիությունը բավարար է եղել, հիվանդների 85%-ը ստացել է նախատեսված բոլոր շրջափուլերը, 44%-ի համար դեղաչափը նվազեցվել է: 3 կամ ավելի աստիճանի երկրորդային ազդեցությունների մակարդակը նախնական քիմիաթերապիայի ընթացքում ավելի բարձր է եղել փորձարարական խմբում, քան ստուգիչում (48% ընդդեմ 25%-ի): Նախավիրահատական գնահատման պահին մետաստազներ ունեցող մարդկանց թիվը երկու խմբում էլ նույնն է եղել (3 ընդդեմ 2-ի): Վիրահատության իրականացման ձևի և հետվիրահատական բարդությունների տեսանկյունից՝ երկու խմբերի միջև որևէ տարբերություն չի եղել, սակայն վիրահատության ընթացքում արյան կորուստը և հիվանդանոցային բուժման տևողությունը զգալիորեն մեծ են եղել փորձարարական խմբում, իսկ ուղիղ աղի շրջապատող բջջանքի ամբողջական հեռացումը՝ էականորեն ցածր (78% ընդդեմ 85%; $p=0,032$): Ստուգիչ խմբի հիվանդների 42% տոկոսի բուժման ընթացքում կիրառվել է հետվիրահատական քիմիաթերապիա:

55,2 ամիս մեդիանով հսկողությունից հետո իրականացված հետազոտությունը ցույց է տվել, որ RAPIDO-ն դրական արդյունք է արձանագրել նախասահմանված դատողության հիմնական չափանիշի առումով, այն է՝ եռամյա՝ զգալիորեն բարձր ապրելիություն՝ առանց բուժման ձախողումների ԿՌՍ + CAPOX խմբում (ՎՅ = 0,75, ՎՄ՝ 0,60-0,95, $p = 0,019$): Առանց մետաստազների եռամյա ապրելիությունը (ՎՅ=0,69, 95% ՎՄ՝ 0,54-0,90, $p = 0,0048$) զգալիորեն բարձր է եղել ԿՌՍ + CAPOX խմբում, նաև՝ տեղային ու մոտակա հատվածներում ախտակրկնության մակարդակը (8,3% ընդդեմ 6,0%-ի) (աղյուսակ 2)¹⁶:

STELLAR ՉԵՏԱՋՈՏՈՒԹՅՈՒՆ ՆՈՐ ՏԿՅԱՆՆԵՐ Ե ՏՐԱՍՏԻՐՈՍ

Չնայած բուժման չափազանց տարբեր սխեմաներին՝ III փուլի PRODIGE 23 և RAPIDO հետազոտությունները տվել են դրական արդյունք հիմնական խնդրի լուծման առումով՝ նախնական քիմիաթերապիայի շնորհիվ մետաստազային

կրկնության վտանգի զգալի նվազեցում: Բուժման երկու սխեմաները՝ երկարատև քիմիառադիոթերապիայից առաջ ինդուկցիոն քիմիառադիոթերապիա կամ կարճատև ռադիոթերապիայից հետո՝ ամրապնդող, դյուրատար են թունավորության հայտնի ու կառավարվող պրոֆիլներով: Բուժման տևողությունը, ընդհանուր առմամբ, նույնն է երկու սխեմաներում: Թեև ընդգրկված հիվանդների բնութագրերը ամբողջությամբ համադրելի չեն, ուռուցքաբանական արդյունքները երեք տարի անց շատ նման են:

RAPIDO-ի հետազոտության շրջանակներում ուղիղ աղու ուռուցքների տեղային տարածվածության բարձր աստիճանը հիվանդներին այս կամ այն փորձարարական խմբերում ներառելիս և մասնակից երկրների վիրաբուժական սովորույթները բացատրում են որովայնաշեքային հատումների մեծ հաճախականությունը (մեկ երրորդը և ավելին): RAPIDO-ի փորձարարական խմբում լայարոտոմիայի անցման, արյան կորստի և ուղիղ աղին շրջապատող բջջանքի վերքերի զգալի բարձր մակարդակը տեղիք են տալիս ենթադրելու, որ վիրաբուժական հեռացումը կարող է ավելի բարդ լինել 18-20 շաբաթ անց¹⁵:

Ընդհանուր ապրելիության վերաբերյալ տվյալները դեռևս ավարտուն տեքստ չունեն, և անհրաժեշտ է հետագա ուսումնասիրություն՝ այդ սխեմաների ազդեցությունն ընդհանուր ապրելիության վրա գնահատելու համար:

Բուժման այս երկու սխեմաները, այնուամենայնիվ, բուժման նոր չափորոշիչներ են, և ներկայումս խորհուրդ են տրվում որպես նախնական բուժում ուղիղ աղու տեղային տարածված (mT3-4 կամ N+) քաղցկեղով հիվանդներին. A աստիճանի ցուցում FOLFIRINOX, այնուհետև՝ քիմիառադիոթերապիա սխեմայի դեպքում և B աստիճանի ցուցում կարճ սխեմայով ռադիոթերապիային հաջորդող CAPOX կամ FOLFOX սխեմայի դեպքում¹⁶: Ոչ բոլոր հիվանդներին է կարելի նշանակել FOLFIRINOX, ուստի բուժման այս կամ այն սխեման նշանակելուց առաջ հարկավոր է բազմամասնագիտական քննարկում՝ հաշվի առնելով հիվանդի տարբեր բնութագրեր (տարիք, ուղեկցող հիվանդություններ և այլն):

RAPIDO սխեմայի կիրառման դեպքում, ըստ վերջերս իրականացված STELLAR փորձարկման արդյունքների, առաջարկվում է պահպանել քիմիառադիոթերապիայի շրջափուլերի քանակը՝ բուժման արդյունավետությունը ապահովելու համար:

RÉSUMÉ APPORT DE LA CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE DANS LE CANCER DU RECTUM

Chez les patients dont le cancer du rectum est localement avancé, la radiothérapie préopératoire et l'exérèse complète du mésorectum ont permis de réduire le risque de récurrence locorégionale. Ces traitements n'ont en revanche pas permis de réduire le risque de récurrence métastatique, et le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante n'a jamais été formellement démontré. L'efficacité de la chimiothérapie sur la tumeur rectale, ainsi que les difficultés à administrer une chimiothérapie adjuvante après proctectomie, ont amené au développement de schémas thérapeutiques incluant une chimiothérapie néoadjuvante. Deux études de phase III ayant évalué une chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX suivie d'une chimioradiothérapie pour l'une et une radiothérapie courte puis d'une chimiothérapie de consolidation pour l'autre sont positives pour leur objectif principal et constituent de nouveaux standards thérapeutiques.

SUMMARY CONTRIBUTION OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN RECTAL CANCER

In patients with locally advanced rectal cancer, preoperative radiotherapy and complete mesorectal excision have reduced the risk of locoregional recurrence. However, these treatments have not reduced the risk of metastatic recurrence and the benefit of adjuvant chemotherapy has never been formally demonstrated. The chemotherapy efficacy on the rectal tumor as well as the difficulties to administer adjuvant chemotherapy after proctectomy has led to the development of treatment regimens with neoadjuvant chemotherapy. Two phase III studies evaluating induction chemotherapy with FOLFIRINOX followed by chemoradiotherapy for one and short radiotherapy followed by consolidation chemotherapy for the other are positive for their main objective and constitute new therapeutic standards.

ԳՂՈՒՆԵՐ

1. UGlynne-Jones R, Wyrwicz L, Turet E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl_4):iv22-iv40.
2. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, L-J Kuo, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010;11:835-44.
3. Bachet JB, Rougier P, de Gramont A, André T. Rectal cancer and adjuvant chemotherapy: which conclusions? *Bull Cancer* 2010;97:107-22.
4. Bachet JB, Benoist S, Mas L, Huguët F. Neoadjuvant treatment for rectal cancer. *Bull Cancer* 2021;108:855-67.
5. Hong YS, Nam BH, Kim KP, Kim JE, Park SJ, Park YS, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1245-53.
6. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, Berglund Å, Cedermark B, Radu C, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18:336-46.
7. Lefèvre JH, Mineur L, Cachanado M, Denost O, Rouanet P, de Chaisemartin C, et al. Does a longer waiting period after neoadjuvant radio-chemotherapy improve the oncological prognosis of rectal cancer?: Three years' follow-up results of the Greccar-6 randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2019;270:747-54.
8. Ciseł B, Pietrzak L, Michalski W, Wyrwicz L, Rutkowski A, Kosakowska E, et al. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 x 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol* 2019;30:1298-303.
9. Jin J, Tang Y, Hu C, Cai Y, Zhu Y, Cheng G, et al. A multicenter, randomized, phase III trial of

short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR): The final reports. *J Clin Oncol* 2021;39:3510.

10. Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C, Maurel J, Aparicio J, Montagut C, et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial. *Ann Oncol* 2015;26:1722-8.
11. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, Marcet JE, Cataldo PA, Varma MG, et al. Effect of adding mFOLFFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase II trial. *Lancet Oncol* 2015;16:957-66.
12. Fokas E, Allgauer M, Polat B, Klautke G, Grabenbauer GG, Fietkau R, et al. Randomized

phase II trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: CAD/ARO/AIO-12. *J Clin Oncol* 2019;37:3212-22.

13. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, François E, Mesgouez-Nebout N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:702-15.
14. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy,

TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:29-42.

15. van der Valk MJM, Marijnen CAM, van Etten B, Dijkstra EA, Hilling DE, Kranenbarg EM, et al. Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer – Results of the international randomized RAPIDO-trial. *Radiother Oncol* 2020;147:75-83.
16. Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE), Société savante des maladies et cancers de l'appareil digestif. *Cancer du rectum* [en ligne]. 2021. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/5-cancer-du-rectum#ancre3248>



Santé Arménie

Caring, training and building in Armenia

Յեռանկար. ուղիղ աղու քաղցկեղի դեպքում հնարավոր է բուժական «բեռնաթափում»

Օպտիմալացնել ուռուցքաբանական արդյունքները՝ միաժամանակ սահմանափակելով բուժման կողմնակի ազդեցությունները

Ուղիղ աղու քաղցկեղի հիմնական բուժումն ուղիղ աղու «ուռուցքաբանական» հեռացումն է (ուղիղ աղին շրջապատող բջջանքի հեռացում): Այս մոտեցումը, որը 1980-ականների սկզբին առաջարկել է Ռ.Ջ. Յիլդը, զգալիորեն բարելավել է ուռուցքաբանական արդյունքները¹: Տեղային տարածում ունեցող (T3T4 և/կամ N+) ուռուցքների դեպքում 2000-ականներից կիրառվում է մինչվիրահատական ռադիոքիմիաթերապիա՝ հիվանդության առաջնային տեղակայման շրջանի վերահսկողությունը բարելավելու և տեղային ու մոտակա հատվածներում կրկնության հետագա վտանգը նվազեցնելու համար^{2,3}: Վիրաբուժական տեխնիկաների՝ վերջին երեսուն տարիների զգալի առաջընթացը հնարավորություն է տալիս մեծացնելու սեղանակալի (սֆինկտեր) պահպանման ցուցանիշը և նվազեցնելու հետբուժական հիվանդացությունը պակաս միջամտական մեթոդների կիրառման միջոցով (լապարասկոպիա, ռոբոտային վիրաբուժություն)⁴:

Այդուհանդերձ, վիրահատության և ռադիոքիմիաթերապիայի համակցումն ունի որոշակի թերություններ: Նախ՝ ռադիոքիմիաթերապիան չի նվազեցնում մետաստազների կրկնության վտանգը և չի երկարացնում ուղիղ աղու քաղցկեղի վիրահատության տարած հիվանդների ապրելիությունը⁵: Վիրահատություն-ռադիոքիմիաթերապիա հաջորդակալությունը, ի տարբերություն միայն վիրահատության, կապված է կարճաժամկետ բարդությունների վտանգի հետ (ընդհանուր հիվանդացություն՝ 30%, ծանր հիվանդացություն՝ 10-15%)⁶ և մեծացնում է մարսողական (ուղիղ աղու առաջային հատման համախտակիչ մշտական ստոմաներ) ու միզասեռական համակարգերի երկարատև գործառույթային խանգարումների վտանգը⁷: Այս համակցված բուժման համակարգված կիրառումն էլ հանգեցնում է հիվանդների զգալի մասի գերբուժման: Ահա թե ինչու են ի հայտ գալիս նոր ռազմավարություններ, որոնց նպատակն է օպտիմալացնել ուռուցքաբանական արդյունքները՝ միաժամանակ կրճատելով երկարաժամկետ ու կարճաժամկետ հիվանդացությունը:

Տեղային բուժումն ընդունելի է մակերեսային և բարորակ ուռուցքների դեպքում: Այսօր կիրառվում են տեղային տարածում ունեցող՝ ուղիղ աղու քաղցկեղի բուժման նոր մոտեցումներ, որոնց հիմքում ընկած է օրգանի պահպանումը, կրկնի ճառագայթման բացառումը կամ էլ բուժման անհատականացումը:

Ուղիղ աղու պահպանում. այլընտրանք ուղիղ աղու հեռացմանը

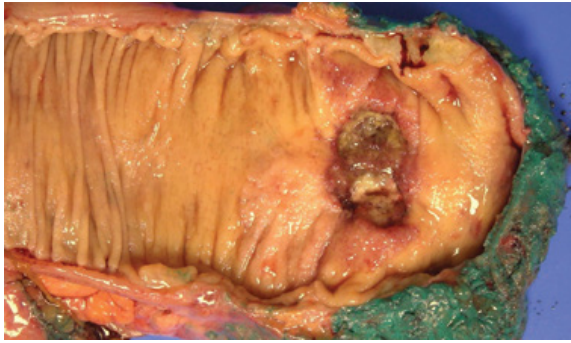
Ուղիղ աղու միջին և ստորին հատվածների տեղային տարածում ունեցող քաղցկեղի բուժումը հիմնված է ուղիղ աղին շրջապատող բջջանքի ամբողջական հեռացմանը նախորդող ռադիոքիմիաթերապիայի վրա (պատկեր 1): 2000-ականներին բազմաթիվ հետազոտություններ են արվել բուժմանը ուղիղ աղու քաղցկեղի հյուսվածաբանական արձագանքի վերաբերյալ: Հավաքված տվյալների վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ կրկնի՝ 50 Գր ճառագայթման և կապեցիտաբիկ (5-ՖՈՒ [ֆտորուրացի]) հաքի տեսքով համակցումն ուղեկցվում է ուռուցքի 15-25% «ստերջացմամբ»⁸:

2004-ին Ա. Հաբր-Գամայի աշխատանքային թիմը հիվանդներին, որոնք լավ էին արձագանքում ռադիոքիմիաթերապիային, առաջարկեց խուսափել հեռացման վիրահատությունից, այնպես, ինչպես արվում էր հետանցքի տափակ բջջային (էպիդերմոիդ) կարցինոմայի դեպքում⁹: Նախնական աշխատանքներից ու «Դիտարկել և սպասել» («watch and wait»)՝⁹⁻¹¹ ռազմավարության նկարագրությունից հետո ի հայտ եկավ օրգանի կամ ուղիղ աղու պահպանման հայեցակարգը: Թեև այս մոտեցումը վերացնում է բուժման ծանր փոփոխից մեկը՝ վիրահատականը, սակայն պարունակում է նաև հիվանդության տեղային անբավարար վերահսկողության և բուժումից հետո ախտակրկնման վտանգ^{10,11}: Իրականում, ուղիղ աղու քաղցկեղի դեպքում, ռադիոքիմիաթերապիային արձագանքելու առումով հյուսվածաբանական և կլինիկական արձագանքների միջև կատարյալ համապատասխանություն գոյություն չունի: Ինչպիսին էլ լինեն կիրառված ախտորոշիչ միջոցները (ուղիղ աղու մատնային զննում, ուղիղ աղու տեսազննում՝ բիոպսիայով, ուլտրաձայնային հետազոտմամբ ուղեկցվող էնդոսկոպիա, ՄՌԾ), կլինիկական դրական պատասխանի հիման վրա հյուսվածաբանական պատասխանի մասին եզրահանգում կազմելու ախտորոշիչ ճշգրտությունը բավարար չէ^{11,12}: Ներկայումս ռիսկը դեռևս չափվում է ուռուցքի նախնական չափերի և զարգացման փուլի հիման վրա, և այդ գործոնները կիրառվում են ուղիղ աղու պահպանման ռազմավարությամբ բուժվելիք պոտենցիալ թեկնածուներին ընտրելիս: «Դիտարկել և սպասել» ռազմավարությամբ առաջնորդվող բուժումից

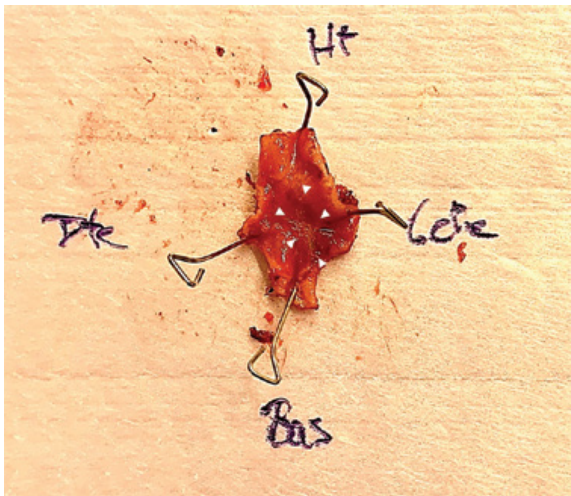
Անտուան Բրուքե
Մարտոզական համակարգի և ուռուցքաբանական վիրաբուժության բաժանմունք, Բիսետր հիվանդանոց, Փարիզ-Յարավ համալսարանական հիվանդանոցների խումբ, Պետական օժանդակության վարիզյան հիվանդանոցների միավորում (AP-HP), Կրեմյեն-Բիսետր, Ֆրանսիա, Փարիզ-Սակլայ համալսարանի, Փարիզ-Յարավ բժշկության ֆակուլտետ, Լը Կրեմյեն-Բիսետր, Ֆրանսիա

antoine.brouquet@aphp.fr

Գեղինակը հայտնում է, որ Biom'up, Roche, Win'Up Surgical, Intuitive Surgical գիտատեղյակներին իր մասնակցության ծախսերը հոգացել են Takeda, Merck Serono, AbbVie, Roche, Amgen, Janssen Cilag կազմակերպությունները:



Պատկեր 1. Ուղիղ աղի իր շրջապատող բջջանքի (թանաքով ընդգծված) ամբողջական հեռացմամբ:



Պատկեր 2. Ռադիոքիմիաթերապիայից հետո ուղիղ աղու ուռուցքի հատման թարմ նմուշ՝ գնդաստղներով ամրացված և ուղղված:

հետո cT1T2 ուռուցքների տեղային վերածի վտանգը կազմում է 19 %, cT1T2 ուռուցքներինը՝ 31%, իսկ cT4-ներինը՝ 37 %¹¹: Ուռուցքի տեղային վերածի դեպքում առաջարկվում է շտկիչ վիրահատություն, որը մեծ մասամբ ուղիղ աղու որովայնա-շեքային հեռացումն է¹³:

Ուղիղ աղու պահպանման մեթոդի բարելավման նպատակով այլ թիմեր, մասնավորապես՝ Բորդոյի խումբը, առաջարկել են մոտեցում, ըստ որի՝ ռադիոքիմիաթերապիայից հետո կատարվում է սպիի տեղային հատում՝ հյուսվածաբանորեն հավաստելու համար բուժման լավ արձագանքը (պատկեր 2): Այդ մոտեցումը փորձարկվել է GRECAR II ռանդոմիզացված հետազոտության III փուլում, որը պաշտոնապես վավերացրել է ուղիղ աղու պահպանման սկզբունքը տեղային տարածում ունեցող քաղցկեղը բուժելիս¹⁴: Վերոհիշյալ հետազոտության շրջանակում հիվանդները, որոնք ունեին ուղիղ աղու տեղային տարածում ունեցող, 4 սմ-ից փոքր քաղցկեղ՝ դասակարգված որպես cT2T3 (բուժումը սկսելուց առաջ), ստանում էին ստանդարտ ռադիոքիմիաթերապիա: Լավ պատասխանի դեպքում, այն է՝ մնացորդային ուռուցքը

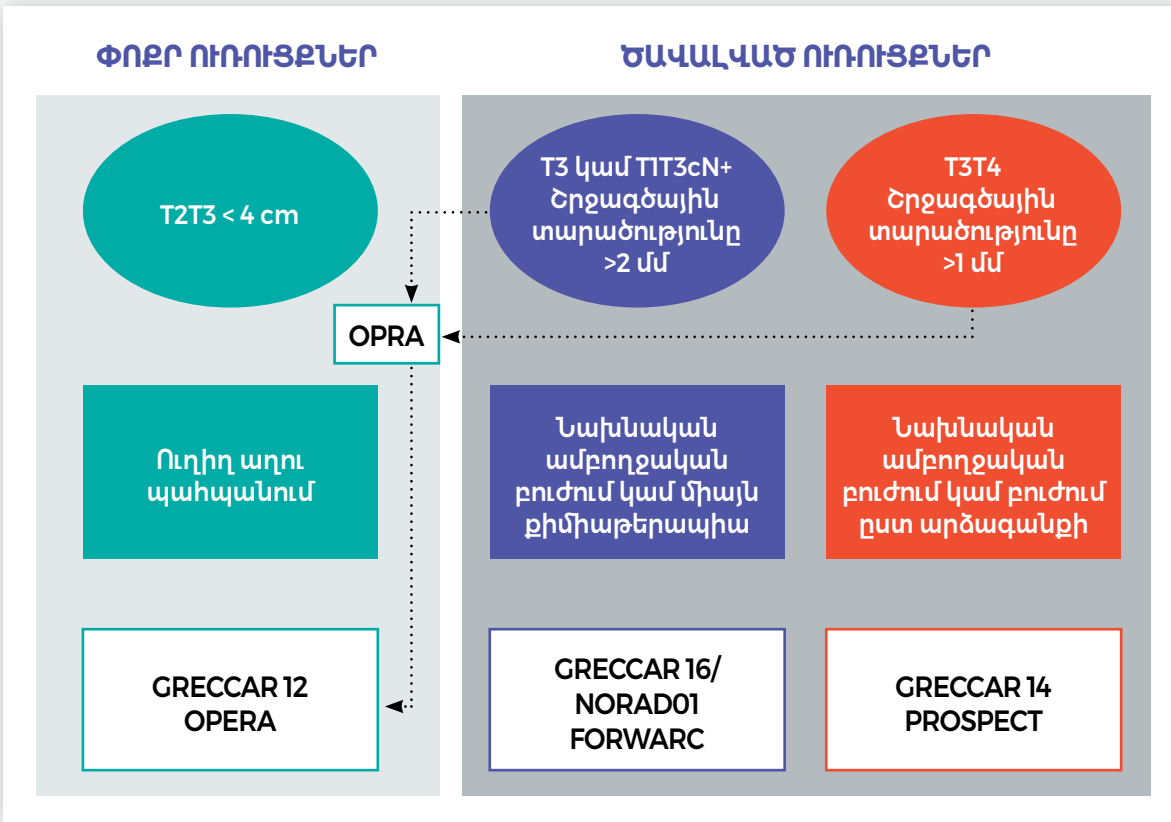
2 սմ-ից փոքր, բուժառուները ռանդոմիզացվել էին կամ սպիի տեղային հատման, կամ ստանդարտ բուժման, այսինքն՝ ուղիղ աղու հատումը նրան շրջապատող բջջանքի ամբողջական հեռացումը զուգակցող խմբերում: Շտկիչ վիրահատություն առաջարկվել էր սպիի տեղային հատման խմբում հյուսվածաբանական արձագանքի անբավարար (մնացորդային ուռուցքը՝ ypT2T3) կամ ոչ լիարժեք R1 հատման դեպքում (R1 մանրադիտակային հետազոտությունը ցույց է տալիս, որ հատման եզրերը պարունակում են քաղցկեղային բջիջներ): Հետազոտության հիմնական չափորոշիչը բաղադրիչային էր, ներառյալ՝ հետվիրահատական ծանր հիվանդացությունը, տեղային ախտակրկությունը, մահացությունը և հեռահար անցանկալի ծանր երևույթները:

Հետազոտությանը մասնակցել էր 145 հիվանդ, որոնցից 74-ը՝ ուղիղ աղու պահպանման խմբում, նրանցից 39-ը (53 %) ուներ նվազագույն մնացորդային ախտահարում՝ ypT0T1 և կարող էր օգտվել հսկողության հնարավորությունից՝ առանց հաստ աղու լրացուցիչ վիրաբուժական հատման: Հետազոտությունը ցույց է տվել, որ ուղիղ աղու պահպանմամբ և սպիի հատմամբ մոտեցումը ուռուցքաբանորեն անվտանգ է, քանի որ, տեղային ախտակրկության հաճախականության (5% ընդդեմ 6%-ի; $p = 0.68$), առանց ախտակրկության երկամյա ապրելիության (78 % ընդդեմ 76 %-ի, $p = 0.45$) և երկամյա ընդհանուր ապրելիության (92% ընդդեմ 92%-ի, $p = 0.92$) առումներով, երկու խմբերի միջև որևէ տարբերություն չի գրանցվել^{14,15}: Մինչդեռ հիմնական չափանիշի առումով՝ հետազոտությունը բացասական գնահատական է տվել (56 % դեպքեր փորձարարական խմբում ընդդեմ ստուգիչ խմբի 46 %-ի, $p = 0.43$): Իրապես, ուղիղ աղու պահպանման խմբի հիվանդները, որոնք հետագայում շտկիչ վիրահատության են ենթարկվել, ունեցել են ավելի վատ հետվիրահատական արդյունքներ՝ հիվանդացության տեսակետից:

Ամփոփելով վերոնշյալը՝ կարելի է ասել, որ ստացված տվյալները ցույց են տալիս, որ օրգանի (ուղիղ աղու) պահպանման հաջողված ռազմավարությունը, անշուշտ, օգտավետ է, սակայն ձախողման դեպքում (անբավարար արձագանք կամ ոչ լիարժեք վիրաբուժական հեռացում, կամ էլ տեղային վերած) բուժառուները տուժում են, եթե համեմատում ենք դասական ռազմավարության կիրառման հետ^{15,16}: Այսպիսով՝ օրգանի պահպանման ռազմավարությունն ընդունելի է ուղիղ աղու տեղային տարածում ունեցող՝ 4 սմ-ից փոքր քաղցկեղների դեպքում¹⁶:

Այժմ տեսնենք, թե մինչև վիրահատական բուժման ինտենսիվացումը (նախքան ստանդարտ ռադիոքիմիաթերապիան ինդուկցիոն քիմիաթերապիայի կամ ռադիոքիմիաթերապիայից հետո ամրապնդող քիմիաթերապիայի կիրառումը) արդյոք հնարավորություն կտա՞ բարելավելու ուղիղ աղու պահպանման տոկոսը¹⁷:

Ուղիղ աղու պահպանում կարելի է նաև առաջարկել քաղցկեղի ավելի խորացած ձևերի դեպքում, սակայն չափանիշների ընդլայնումը, այն է՝ թիրախային բուժառուների, կարող է հանգեցնել շտկիչ վիրահատության կիրառման շատացմանը, որի արդյունքները հուսադրող չեն¹⁴: Ներկայումս բազմաթիվ հետազոտություններ են իրականացվում այս նոր հարցադրումների պատասխանները գտնելու համար (GRECCAR 12, OPERA և OPRA փորձարկումներ)¹⁷ (պատկեր 3):



Պատկեր 3. Տեղային տարածում ունեցող քաղցկեղների բուժման զարգացումն ու ընթացքի մեջ գտնվող ուսումնասիրությունները:

Երկարաժամկետ թունավոր ազդեցությունը կրճատելու նպատակով խուսափել կոնքի ճառագայթումից

Մինչվիրահատական ռադիոքիմիաթերապիան կիրառվում է ուղիղ աղու տեղային տարածում ունեցող քաղցկեղների տեղային ախտակրկնության նվազեցման համար:

Յոլանդական Ducth TME հետազոտությունը համեմատել է միայն վիրահատությունը և կոնքի ճառագայթմանը հաջորդած վիրահատությունը: Երկրորդ III փուլի քաղցկեղների համար, 10 տարվա կտրվածքով, նվազեցրել է տեղային ախտակրկնությունը 19%-ից մինչև 9%-ի՝ չազդելով առանց մետաստազների ախտակրկնության ռիսկի վրա⁵: Կոնքի ճառագայթումն ավելացնում է մարսողական (կղազատման հաճախացում, կղազատման հրատապություն, անկղապահություն) և միզասեռական համակարգերի գործառնության բարդությունների վտանգը (էրեկցիայի խանգարում, հեշտոնցի տրոֆիկական խանգարումներ, անմիզապահություն)^{5,7}: Այս միջոցի համակարգված կիրառությունը հանգեցրել է բավականին մեծ թվով հիվանդների գերբուժմանը: Բացի դրանից՝ ուռուցքի T փուլը և ուռուցքի շրջեզային տարածության չափը (ուռուցքի արտաքին եզրի և ուղիղ աղու փակելի միջև ընկած տարածությունը) սերտորեն կապված են տեղային և մոտակա ախտակրկնության վտանգի հետ և կարող

են արժանահավատորեն ու վերարտադրելիորեն գնահատվել նախաբուժական ախտորոշիչ ՄՌԾ-ով¹⁸:

Վերջերս ցույց է տրվել, որ ռադիոքիմիաթերապիային նախորդող (ինդուկցիոն) կամ հաջորդող (ամրապնդող) քիմիաթերապիաները նվազեցնում են մետաստազների վերաճը: Այսպես կոչված՝ նախնական ամբողջական բուժման (ՆԱԲ) երկու (ինդուկցիոն և ամրապնդող) սխեմաները փորձարկվել ու համեմատվել են ավանդական մինչվիրահատական CAP50 ռադիոքիմիաթերապիայի հետ III փուլի երկու հետազոտությունում, ինչը հաստատել է այդ մոտեցման արդյունավետությունը մետաստազային վտանգի առումով^{19,20}:

Ուղիղ աղու տեղային տարածում ունեցող քաղցկեղով 912 հիվանդի մասնակցությամբ RAPIDO միջազգային հետազոտության ընթացքում կիրառվել է ամրապնդող սխեման կարճատև 5 × 5 Գր ռադիոքիմիաթերապիայով, որին հաջորդել է FOLFOX քիմիաթերապիայի 9 շրջափուլ կամ CAPOX-ի՝ 6:

461 հիվանդի ներառող PRODIGE 23 ֆրանսիական հետազոտությունը կիրառել է FOLFIRINOX ինդուկցիոն քիմիաթերապիայի 6 շրջափուլ, որին հաջորդել է ավանդական CAP50 ռադիոքիմիաթերապիան²⁰: Ինտենսիվացման այս վերջին սխեման ներկայումս ֆրանսիայում ընդունվել է որպես տեղային տարածում ունեցող քաղցկեղների բուժման նոր ստանդարտ: Բուժման այս նոր ռազմավարությամբ՝ մետաստազային ախտակրկնության վտանգի նվազումը, կարծես, կապվում է քիմիաթերապիայի հետ, սակայն այն ուղեկցվում

է թունավոր ազդեցության ավելացմամբ՝ անկախ բուժման սխեմայից^{19,20}: Առանց կոնքի խոռոչի ճառագայթման մինչ-վիրահատական քիմիաթերապիան նույնպես նվազեցնում է մետաստազների վերածի վտանգը միաժամանակ սահմանափակելով թունավոր ազդեցությունը: Չինական FORWARD հետազոտության III փուլի առաջին փորձարկումը, որը ներառել է 444 հիվանդի, ցույց է տվել, որ FOLFOX-ով մինչվիրահատական քիմիաթերապիայի դեպքում ապրելիությունը նույնքան է, որքան ստանդարտ բուժման դեպքում՝ առանց տեղային ախտակրկնության վտանգի ավելացման²¹:

NORAD01/GREC-CAR 16 ֆրանսիական միջխմբային հետազոտությունը ներկայումս համեմատում է միայն FOLFIRINOX-ով քիմիաթերապիան ՆԱԲ-ի հետ (FOLFIRINOX + ռադիոքիմիաթերապիա՝ բուժման նոր ստանդարտ ուղիղ աղու տեղային տարածում ունեցող քաղցկեղի դեպքում)²²: Խոսքը ուռուցքաբանական, այսպես կոչված, «ոչ պակաս արդյունավետ, քան» չափակիչի (առանց ախտակրկնության ապրելիություն) գնահատման մասին է, որի նպատակն է, սակայն, հստակորեն ցույց տալ վերը բերված մոտեցման առավելությունները երկարաժամկետ հետևանքների վտանգի տեսակետից, և որը, հետևաբար, համապատասխանում է բուժական «բեռնաթափման» ռազմավարությանը²² (պատկեր 3):

Անհատականացում. վերլուծել բուժմանը արձագանքը գերբուժումից խուսափելու համար

Ուղիղ աղու տեղային տարածում ունեցող քաղցկեղի բուժման ընթացքում մինչվիրահատական բուժումներն ուղեկցվում են ուռուցքի որոշակի արձագանքով: Այն կարելի է չափել պատկերային հետազոտության միջոցով, մասնավորապես՝ բուժումից հետո ուղիղ աղու ՄՌԸ-ով հետաճի աստիճանին համապատասխան (mrTRC)²³: Ուռուցքի արձագանքի ինտենսիվությունը կարող է փոխել բուժման հետագա ռազմավարությունը, ինչպիսին էլ լինի հիվանդության սկզբնական փուլը: Դրա օրինակն է ուղիղ աղու պահպանման ռազմավարությունը, քանի որ շատ լավ պատասխանի դեպքում հնարավոր է խուսափել ամբողջական հեռացման վիրահատությունից: Ավելի ու ավելի հաճախ կիրառվող ինդոլցիոն քիմիաթերապիան ևս քննարկման առարկա է դարձնում հաջորդող ռադիոքիմիաթերապիայից խուսափելու հնարավորությունը, նույնիսկ՝ հիվանդության ամենախորացած ձևերի պարագայում, եթե բուժմանը եղել է շատ լավ արձագանք:

II փուլի GRECCAR4 հետազոտությունում առաջին անգամ գնահատվել է ռազմավարությունը, որը հարմարեցվել

է ուղիղ աղու տեղային տարածում ունեցող և, ըստ կանխատեսման, զրոյական (0 մմ) շրջագրային տարածությամբ քաղցկեղների (հետևաբար՝ ի սկզբանե հեռացման չենթարկվող) արձագանքին FOLFIRINOX-ով ինդոլցիոն քիմիաթերապիային²⁴: Թեև այս ուսումնասիրությունը չէր կարող ներառել բոլոր հիվանդներին, այն հաստատել է, որ քիմիաթերապիային շատ լավ արձագանքի դեպքում (ուռուցքի չափերի փոքրացում ավելի քան 75%-ով) հնարավոր է իրականացնել վիրահատություն առանց մինչվիրահատական ճառագայթման (կոնքի ընտրանքային ճառագայթում)²⁴: Այս մոտեցման օգտավետությունը հաստատելու համար ներկայումս իրականացվում է III փուլի մի քանի հետազոտություն:

Յուսիսամերիկյան PROSPECT^{25,26} և II-III փուլերի GRECCAR 14 հետազոտությունները փորձարկել են մինչվիրահատական բուժման անհատականացման ռազմավարությունը և ռադիոքիմիաթերապիայի ընտրանքային կիրառությունը ինդոլցիոն քիմիաթերապիային (FOLFOX՝ ամերիկյան հետազոտությունում, FOLFIRINOX՝ ֆրանսիականում) լավ արձագանքով ուղիղ աղու տեղային տարածում ունեցող քաղցկեղի դեպքում: Եթե այդ հետազոտությունները դրական արդյունք տան, կհաստատեն ուղիղ աղու անհատականացված բուժման հայեցակարգը և կդառնան բուժական «բեռնաթափման» օրինակ (պատկեր 3):

ՀԱՄԱԿՑՎԱԾ ԲՈՒԺՈՒՄՆԵՐ ԵՎ ԲՈՒԺՄԱՆ «ԹԵԹԵՎԱՑՈՒՄ»

Վերջին երկու տասնամյակների ընթացքում ուղիղ աղու քաղցկեղի բուժումը նշանավորվել է վիրաբուժության հետ համակցվող բուժման տարբեր մեթոդների աճող կիրառմամբ: Մինչվիրահատական ռադիոքիմիաթերապիան հնարավորություն է տվել բարելավելու տեղային հսկողությունը, իսկ քիմիաթերապիան՝ որպես նախնական ամբողջական բուժման մաս, նվազեցնելու մետաստազների վերածի վտանգը: Բացասական կողմը թունավոր ազդեցության ավելացումն է և՛ կարճաժամկետ, և՛ երկարաժամկետ առումով: Մինչդեռ այս տարբեր լուծումների արդյունավետությունն ու ավելի լավ վերահսկողությունը, ազդելով ուռուցքի վրա, առաջացնում են արձագանք, որի ինտենսիվությունից կախված հնարավոր է դառնում բուժական «բեռնաթափումը»: Ուղիղ աղու քաղցկեղների բուժումը ներկայումս զարգանում է այս ուղղությամբ: Հաշվի առնելով բոլոր նոր մոտեցումները, որոնք կարող են առաջարկվել, անհրաժեշտ է բազմամասնագիտական քննարկում բուժառուների վարումն օպտիմալացնելու համար:

RÉSUMÉ PERSPECTIVES : VERS UNE DÉSESCALADE THÉRAPEUTIQUE DANS LE CANCER DU RECTUM ?

Le traitement de référence des cancers du rectum repose sur l'exérèse carcinologique (exérèse totale du mésorectum). En cas de tumeur localement évoluée (cT3T4 et/ou N+), une radiochimiothérapie précédée ou suivie d'une chimiothérapie est utilisée en préopératoire pour améliorer le contrôle local et réduire le risque de récurrence métastatique ; sa combinaison à une chirurgie lourde est associée à une toxicité à court et à long termes, avec un risque de séquelles fonctionnelles digestives et génito-urinaires. Actuellement, la prise en charge évolue vers une désescalade thérapeutique. En cas de tumeur T2T3 de petite taille (inférieure à 4 cm) répondant bien au traitement, une stratégie de préservation rectale évitant la chirurgie d'exérèse peut se discuter. Pour les tumeurs plus évoluées, une chirurgie d'exérèse précédée d'une chimiothérapie, sans irradiation pelvienne, pourrait limiter les séquelles à long terme. En cas de tumeur non résécable d'emblée, une démarche personnalisée, fondée sur l'intensité de la réponse tumorale à la chimiothérapie, permettrait un recours sélectif à l'irradiation pelvienne. Compte tenu des nombreuses nouvelles approches qui peuvent être proposées, une discussion pluridisciplinaire est absolument nécessaire pour optimiser la prise en charge des patients.

SUMMARY RECTAL CANCER: IS THE ERA FOR DE-ESCALATION ARRIVED?

The reference treatment of rectal cancer relies on carcinologic resection including total mesorectal excision. In patients with locally advanced rectal cancer (cT3T4 and/or cN+), preoperative treatment is used to improve outcome and includes radiochemotherapy to optimize local control and systemic chemotherapy to decrease metastatic recurrence. The combination of these treatments with rectal cancer surgery induces short term and long-term toxicities potentially leading to treatment related sequelae on digestive and genitourinary function. Lastly, time is coming for de-escalation for the treatment to rectal cancer. For patients with small tumors (cT2T3 < 4 cm) who respond to radiochemotherapy, organ preservation avoiding rectal resection can be discussed. In patients with locally advanced resectable rectal cancer, preoperative chemotherapy without pelvic irradiation could be used before total mesorectal excision to decrease the risk of long-term side effects. In patients with more advanced, primarily non resectable rectal cancer, a tailored strategy based on tumor response to chemotherapy could be used to rationalize the use of preoperative irradiation. New treatment strategies are constantly proposed and the optimal treatment option should be decided on a per patient basis during multidisciplinary discussion.

ԳՂՈՒՆԵՐ

1. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1:1479–82.
2. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638–46.
3. van Gijn W, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Putter H, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011;12:575–82.
4. van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, Fürst A, Lacy AM, Hop WC, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:210–8.
5. Abdalla S, Benoist S, Lefèvre JH, Penna C, Brouquet A. New treatment strategies for non-metastatic rectal cancer. *J Visc Surg* 2021;158:497–505.
6. Wiltink LM, Marijnen CAM, Meershoek-Klein Kranenbarg E, van de Velde CJH, Nout RA. A comprehensive longitudinal overview of health-related quality of life and symptoms after treatment for rectal cancer in the TME trial. *Acta Oncol* 2016;55:502–8.
7. Chen TY, Wiltink LM, Nout RA, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Laurberg S, Marijnen CAM, et al. Bowel function 14 years after preoperative short-course radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *Clin Colorectal Cancer* 2015;14:106–14.
8. Rödel C, Martus P, Papadoupolos T, Füzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8688–96.
9. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240:711–7; discussion 717–8.
10. van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Beets GL, Figueiredo NL, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *Lancet* 2018;391:2537–45.
11. Chadi SA, Malcomson L, Ensor J, Riley RD, Vaccaro CA, Rossi GL, et al. Factors affecting local regrowth after watch and wait for patients with a clinical complete response following chemoradiotherapy in rectal cancer (InterCoRe consortium): an individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:825–36.
12. Moszkowicz D, Peschard F, El Hajjam M, Julié C, Beauchet A, Penna C, et al. Can we predict complete or major response after chemoradiotherapy for rectal cancer by noninvasive methods? Results of a prospective study on 61 patients. *Am Surg* 2014;80:1136–45.
13. van der Sande ME, Figueiredo N, Beets GL. Management and outcome of local regrowths in a watch-and-wait prospective cohort for complete responses in rectal cancer. *Ann Surg* 2021;274:e1056–62.
14. Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, Valverde A, Lelong B, Rivoire M, et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:469–79.
15. Rullier E, Vendrely V, Asselineau J, Rouanet P, Tuech JJ, Valverde A, et al. Organ preservation with chemoradiotherapy plus local excision for rectal cancer: 5-year results of the GRECCAR 2 randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:465–74.
16. Cotte E, Artru P, Bachet JB, Bibeau F, Christou N, Conroy T, et al. « Cancer du rectum ». *Thésaurus national de cancérologie digestive [en ligne]*. 2021. Disponible sur : <http://www.tncd.org>
17. Fokas E, Appelt A, Glynne-Jones R, Beets G, Perez R, Garcia-Aguilar J, et al. International consensus recommendations on key outcome measures for organ preservation after (chemo)radiotherapy in patients with rectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18:5–816.
18. Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, Beyene J, Victor JC, Schmocker S, et al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2212–23.
19. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:29–42.
20. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, François E, Mesgouez-Nebout N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:702–15.
21. Deng Y, Chi P, Lan P, Wang L, Chen W, Cui L, et al. Modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil and leucovorin with radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: initial results of the chinese FOWARC trial, open-label, randomized three-arm phase III trial. *J Clin Oncol* 2016;34:3300–7.
22. Brouquet A, Bachet JB, Huguet F, Karoui M, Artru P, Sabbagh C, et al. NORAD01-GRECCAR16 multicenter phase III non-inferiority randomized trial comparing preoperative modified FOLFIRINOX without irradiation to radiochemotherapy for resectable locally advanced rectal cancer (intergroup FRENCH-GRECCAR-PRODIGE trial). *BMC Cancer* 2020;20:485.
23. Siddiqui MRS, Gormly KL, Bhoday J, Balyanskova S, Battersby NJ, Chand M, et al. Interobserver agreement of radiologists assessing the response of rectal cancers to preoperative chemoradiation using the MRI tumour regression grading (mrTRG). *Clin Radiol* 2016;71:854–62.
24. Rouanet P, Rullier E, Lelong B, Maingon P, Tuech JJ, Pezet D, et al. Tailored Treatment Strategy for Locally Advanced Rectal Carcinoma Based on the Tumor Response to Induction Chemotherapy: Preliminary Results of the French Phase II Multicenter GRECCAR4 Trial. *Dis Colon Rectum* 2017;60:653–63.
25. Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, Gonen M, Hollywood E, Cercek A, et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol* 2014;32:513–8.
26. Schrag D, Weiser M, Saltz L, Mamon H, Gollub M, Basch E, et al. Challenges and solutions in the design and execution of the PROSPECT Phase II/III neoadjuvant rectal cancer trial (NCCTG N1048/Alliance). *Clin Trials* 2019;16:165–75.

Ուղիղ աղու՝ ապաքինման նկատառումներով վիրահատված քաղցկեղ. հսկողություն, երկրորդային կանխարգելում, ուշ ի հայտ եկող բարդություններ

Մարսողական համակարգի ուռուցքաբանության ազգային գիտադարան՝ վարվելակարգ-ուղեցույց

Քոմ Լզպաժ
Inserm U1231
հետազոտական կենտրոն, Յամա-ճարակաբանություն և մարսողական օրգանների ուռուցքների կլինիկական հետազոտություններ, Մարսողական համակարգի քաղցկեղի բուրգանդական գրանցամատյան, Բուրգանդիայի համալսարան, Ֆրանս-Քոնտե, Դիժոնի համալսարանական հիվանդանոց, Ֆրանսիա

come.lepage@u-bourgogne.fr

Հեղինակը հայտնում է, որ մասնակցել է AAA, Pierre Fabre, Amgen կազմակերպությունների որոշակի միջոցառումների, և որ իր ճանաչարհաձախները հոգացել են Ipsen, Amgen ընկերությունները:

Եվրոպայում 2018 թվականին ախտորոշվել էր ուղիղ և հաստ աղու ավելի քան 272 000 քաղցկեղ, որոնց մոտ 1/3-ը՝ ուղիղ աղու¹: 1990-ականների կեսերից ուղիղ աղու քաղցկեղի բուժումը զարգացում է ապրել՝ հետվիրահատական ռադիոթերապիայից աստիճանաբար անցնելով նախավիրահատական ռադիոթերապիայի, իսկ այնուհետև՝ նախավիրահատական ռադիոթերապիայի²: Զուգահեռաբար, ուղիղ աղու հատման դասական վիրահատությունը փոխարինվել է ուղիղ աղին շրջապատող բջջանքի (մեզոռեկտում) ամբողջական հեռացման մեթոդով: Այս ռազմավարությունները հնարավորություն են տվել նվազեցնելու ախտակրկնությունների թիվը կլինիկական փորձարկումներում^{3,4,2,5}: Ապաքինմանն ուղղված նախնական բուժումից հետո տեղային ախտակրկնության կամ ներքին օրգաններում հեռահար մետաստազների ի հայտ գալը հիվանդների ապրելիության որոշիչ գործոն է:

Գիտական հակրությունը խորհուրդ է տալիս կիրառել ակտիվ հսկողության գործելակարգեր հետվիրահատական առաջին 5 տարիների համար^{6,7}: Հետվիրահատական հսկողության տևողությունը կարևոր է ախտակրկնությունը վաղ փուլում հայտնաբերելու համար^{8,9}: Ֆրանսիայում քաղցկեղների վարումն իրականացվում է շատ ապակենտրոնացված առողջապահական համակարգով՝ տարբեր առողջապահական կենտրոններում և բազմաթիվ տարատեսակ բժշկական կառույցներում:

Չնայած կանխատեսման բարելավմանը՝ ապրելիության մակարդակը շարունակում է անմիջականորեն կախված լինել հիվանդության փուլից: 5-ամյա զուտ ապրելիությունը տատանվում է 96 %-ից՝ I փուլի դեպքերի համար, մինչև 71 %՝ III փուլի համար¹⁰: Դա բացատրվում է, մասնավորապես, այն հանգամանքով, որ I փուլի 12 %, II փուլի 30 % և III փուլի 54 % դեպքերը ոչ միաժամանակ են զարգանում (մետաքրոն ձևով որոշ ժամանակ անց ի հայտ եկող), կամ՝ հետվիրահատական առաջին 5 տարիների ընթացքում գրանցվում են ախտակրկնություններ (տեղային ու մոտակա հատվածներում կամ մետաստազային)¹⁰: Հիվանդության վերադարձի այս բարձր վտանգն արդարացնում է համապատասխան հսկողության սահմանումը, որի նպատակն ապրելիությունը բարելավելն է վաղ հայտնաբերման ու բուժման շնորհիվ:

Ուռուցքի այլ օջախների որոնումը

Ուղիղ աղու քաղցկեղի՝ ապաքինման նկատառումներով վիրահատությանը հաջորդող հսկողությունը ներառում է աղիների նոր ախտահարումների և մետաստազների որոնում:

Աղիների ոչ համաժամանակյա ախտահարումներ և տեղային ախտակրկնություններ

Աղետումներով տարեկան հիվանդացությունը 3-5 % է, իսկ ոչ համաժամանակյա քաղցկեղի միագումար վտանգը բավականին ցածր է: Ուղիղ աղու քաղցկեղի տեղային ախտակրկնություններ լինում են հիվանդների 25-35 %-ի շրջանում¹¹, իսկ դրանց մոտ 50 %-ը ուղեկցվում է մետաստազային տարածումով: Վերջապես, ուղիղ աղու առաջնային վիրահատությունից 5-10 տարի անց տեղային ախտակրկնության հավաքական տոկոսը ցածր է՝ 3 %¹²: Այդպիսով ամենամյա կոլոնոսկոպիան, դասական 1, այնուհետև 3 տարի անց իրականացվող կոլոնոսկոպիայի համեմատ, չի փոփոխում տեղային ախտակրկնությունների հայտնաբերման ո՛չ հաճախականությունը, ո՛չ ժամկետը¹³: Կլինիկական զննումը, մասնավորապես՝ կոնքային ներքին շոշափումը (մատնային զննում), ավելի պարզ է, ոչ թանկ, վերարտադրելի և անհրաժեշտ¹⁴: Ուղիղ աղու տեսազննում (չճկվող տեսազննիչով), եթե սեղմամկանը (կամ ուղիղ աղին) պահպանված է, նույնպես հարկ է նախատեսել, երբ ախտակրկնության կասկած կա: Ներկայումս տեղային ախտակրկնությունների մոտ 50 %-ը հնարավոր է վիրահատել ապաքինման նկատառումներով, քանի որ դրանք ախտորոշվել են ժամանակին¹⁵:

Մարսողական համակարգի ուռուցքաբանության ազգային գիտադարանի⁷ (Thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD)) խորհրդատվությունը հիմնված է Աղետամրջապալին Էնդոսկոպիայի Եվրոպական ընկերակցության (ESGE - European Society of Gastrointestinal Endoscopy) տվյալների վրա¹⁶: Հետվիրահատական 6 ամսվա ընթացքում ցուցվում է ամբողջական կոլոնոսկոպիա, եթե այն ոչ լիարժեք կամ ոչ բավարար որակի է իրականացվել նախավիրահատական շրջանում: Հետագայում հարկավոր է ծրագրել կոլոնոսկոպիա վիրահատությունից 1 տարի, 3 տարի անց, այնուհետև հինգ տարին մեկ: Երեք սովորական կոլոնոսկոպիաներից

ՈՒՂԻՂ ԱՂՈՒ ՔԱՂՑԿԵՂ

ԳԻՏԱԿԱՆ ԸՆԿԵՐԱԿՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ՝ ՂՄԿՈՂՈՒԹՅԱՆ ՎԵՐԱԲԵՐՑԱԼ ԽՈՐՂՐԴԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Չետազոտություններ	Մարտողական համակարգի ուռուցքաբանության ազգային գիտադարան 2021 ⁷	Կլինիկական ուռուցքաբանության ամերիկյան ընկերակցություն 2013 ⁸
Կլինիկական	Ամեն 3-4 ամիսը մեկ՝ 3 տարվա ընթացքում, հետո՝ ամեն 6 ամիսը մեկ՝ 2 տարվա ընթացքում	Ամեն 3-6 ամիսը մեկ՝ 3 տարվա ընթացքում, հետո՝ ամեն 6 ամիսը մեկ՝ 2 տարվա ընթացքում
ՔՍԳ	Ոչ	Ամեն 3-6 ամիսը մեկ՝ 3 տարվա ընթացքում, հետո՝ ամեն 6-12 ամիսը մեկ՝ 2 տարվա ընթացքում
Թոքերի ռենտգեն հետազոտություն	Տարին 2 անգամ, 5 տարվա ընթացքում	Ցուցված չէ
Որովայնի ուլտրաձայնային հետազոտություն	Ամեն 3 ամիսը մեկ՝ 3 տարվա ընթացքում, հետո ամեն 6 ամիսը մեկ՝ 2 տարվա ընթացքում	Չի առաջարկվում
Կրծքավանդակա-որովայնա-կոնքային ՂՃ	Կասկածի կամ ախտանշանի դեպքում	Ամեն 6-12 ամիսը մեկ՝ 3 տարվա ընթացքում, հետո ամեն 12 ամիսը մեկ՝ 2 տարվա ընթացքում
Կոլոնոսկոպիա	1 տարի անց, 3 տարի անց, հետո 5 տարին մեկ*	1 տարի անց, 3 տարի անց, հետո 5 տարին մեկ*
ՊԱՃ	Ախտակրկնության կասկածի դեպքում	
Երկրորդային կանխարգելում	Ֆիզիկական ակտիվություն և մարմնի «համապատասխան» քաշի պահպանում Միսեղուց հրաժարվել Ալկոհոլի չչարաշահում	Ֆիզիկական ակտիվություն և մարմնի «համապատասխան» քաշի պահպանում Միսեղուց հրաժարվել Ալկոհոլի չչարաշահում

Աղյուսակ. * Բացի անկանոնություններից կամ 3-ից ավելի աղեկոմաններից, որոնցից մեկը 1 սմ-ից մեծ է կամ թավիկավոր բաղադրիչ, կամ բարձր կարգի դիսպլազիա, կամ՝ in situ կարցինոմա:

հետո հսկողությունը կարող է ունենալ ավելի երկար դադարներ և ընդհատվել այն հիվանդների համար, որոնց ապրելու հավանականությունը 10 տարուց պակաս է (մասնագիտական համաձայնեցված որոշմամբ): Երբ հայտնաբերվում է 3-ից ավելի աղեկոմա կամ վտանգ ներկայացնող աղեկոմա (1 սմ-ից մեծ կամ թավիկավոր, կամ՝ բարձր աստիճանի դիսպլազիա, կամ՝ in situ կարցինոմա), անհրաժեշտ է մինչև հնգամյա պարբերականության անցնելը, հսկողություն իրականացնել ուղիղ աղու ամբողջական հեռացումից 1 տարի, այնուհետև՝ 3 տարի անց:

Որոնել մետաստազային ախտակրկնություն

Ախտակրկնությունների 80 %-ը մետաստազային է, և դեպքերի գրեթե 80 %-ում դրանք ի հայտ են գալիս վիրահատությունից հետո առաջին 3 տարիների ընթացքում: Որքան առաջնային փուլը խորացած է, այնքան վաղ են դրանք զարգանում^{11,17}: Ներկայումս մետաստազային ախտակրկնությունների 25 %-ը վիրահատվում է ապաքինման նկատառումներով, քանի որ ժամանակին են ախտորոշվել: Վերջապես, ուղիղ աղու քաղցկեղի առաջնային վիրահատությունից հետո 5-10 տարի ժամանակահատվածում մետաստազային ախտակրկնության միագումար մակարդակը ցածր է (3,4 %)՝, ինչի հետևանքով խորհուրդ չի տրվում հսկողությունը երկարաձգել հինգ տարուց ավելի:

Ավելի ինտենսիվ հսկողությունը բարելավում է ընդհանուր ապրելիությունը

Բազմաթիվ մետավերլուծությունների^{18,19,20} համաձայն՝ ապրելիությունը բարելավվում է «ավելի ինտենսիվ» հսկողու-

թյամբ: Այդ վերլուծությունները համընկնում են, քանի որ ամեն անգամ միավորում են հսկողության վերաբերյալ հիմնական հրապարակված հետազոտությունները: Այդ պատճառով զարմանալի չէ, որ դրանց արդյունքները համահունչ են: Եթե 2007-ի մետավերլուծությունը ցույց էր տվել, որ ինտենսիվ հսկողությունը 20 %-ով նվազեցնում է մահացությունը և ապահովում ախտակրկնության ավելի վաղ ախտորոշում, վերջին հրապարակումները նվազ հստակ են՝ ներառված հետազոտությունների տարաբնույթ լինելու պատճառով: Վերջին մետավերլուծության մեջ՝ իրականացված 1995-2016 թթ. ռանդոմիզացված հետազոտությունների անհատական տվյալների հիման վրա, ընդհանուր ապրելիության որևէ առարկայական տարբերություն չի նկատվել: Սակայն այդ հետազոտություններն իրականացվել են բոլորովին վերջերս, և նպատակադրումները շատ տարբեր են (հսկողության հաճախականություն, ձև կամ տեսակ):

Ինչ հետազոտություններ իրագործել

Վերը բերված ուսումնասիրությունների տարաբնույթ լինելը հնարավորություն չի տալիս սահմանելու պատկերային ինչ հետազոտություններ է հարկավոր իրականացնել և ինչ պարբերականությամբ:

ՉԾ-ն ապացուցել է արդյոք իր պիտանելիությունը

Ախտակրկնության վաղ հայտնաբերումը և վիրաբուժական հատման հնարավորությունը, ամենայն հավանականությամբ, բարելավում են ապրելիությունը: Թեև ՉԾ-ն ուլտրաձայնային հետազոտությունից կրկնակի զգայուն է, սակայն,

հսկողության առումով, կրծքավանդակա-որովայնա-կոնքային շերտագրությունն առավելություն չունի: Նույնը վերաբերում է կրծքավանդակի ՅՇ-ը՝ թոքերի ռենտգեն պատկերավորման համեմատ: Այսպես՝ Կլինիկական ուռուցքաբանության ամերիկյան ընկերակցության (American Society of Clinical Oncology)²¹ խորհրդատվական փաստաթղթերում կրծքավանդակի համակարգչային շերտագրությունը ընտրվել է փորձագիտական կարծիքի հիման վրա: Այդուհանդերձ, III փուլի մի հետազոտություն ցույց է տվել, որ ՅՇ-ն, թոքային ռենտգեն պատկերման համեմատ, ապրելիության բարելավման տեսակետից որևէ առավելություն չունի, երբ խոսքը ոչ մանրբջջային թոքի քաղցկեղի՝ ապաքինման նկատառումներով վիրահատությունից հետո հսկողության մասին է²²:

Վերջապես, հարկավոր է նաև հիշել, որ շերտագրությունը հիմնված է ճառագայթման վրա, և, երրորդ հետազոտությունից սկսած, չափաբաժինը մեծացնում է ճառագայթա-հարույց քաղցկեղի առաջացման վտանգը²³:

Ըստ ITEP հետազոտության²⁴ ուղիղ և հաստ աղու քաղցկեղի՝ ապաքինման նկատառումներով վիրահատությունից հետո հսկողության նպատակով պոզիտրոնային արտանետման շերտագրության (ՊԱԸ) կիրառումն անօգուտ է:

Հարկավոր է որոշել քաղցկեղա-սաղմնային հակազենի (CEA) կոնցենտրացիան

1998 թվականին Փարիզի կոնսենսուսային համաժողովում¹⁰ փորձագետները, ապացույցների բացակայության պատճառով, որոշեցին պահպանել քաղցկեղա-սաղմնային հակազենի (ՔԱՀ) կոնցենտրացիայի ոչ պարտադիր որոշումը: Ախտակրկնությունների հայտնաբերման առումով՝ ՔԱՀ-ի զգայունությունը ամենաբարձրն է լյարդի մետաստազների, քան տեղային և մոտակա ախտակրկնությունների դեպքում: Առանձնահատուկ նշիչ չէ, իսկ կոնցենտրացիայի կրկնվող որոշման ազդեցությունն ապրելիության վրա չի ապացուցվել: Մետավերլուծությունները ցույց չեն տալիս ՔԱՀ-ի օգտավետությունը¹⁹: Այս լաբորատոր հետազոտությունն այլևս արդիական չէ մարտոկական համակարգի ուռուցքաբանության ազգային գիտադարանի⁷ (TNCD) համար:

2022. հսկողության ռազմավարությունը հիմնվում է երեք հետազոտության վրա

III փուլի եվրոպական երեք հետազոտությամբ փորձ է արվել սահմանելու ուղիղ աղու քաղցկեղի՝ ապաքինման նկատառումներով վիրահատությունից հետո հսկողության լավագույն ռազմավարությունը, որը համակցում է ՔԱՀ-ի չափաբաժնի հաշվարկը և պատկերային հետազոտությունները: Գործնականում հանձնառությունները միատեսակ չեն կատարվում:

III փուլի FACS անգլիական հետազոտությունը

FACS հետազոտությունը²⁵ ներառել է I, II կամ III փուլի կոլո-ռեկտալ քաղցկեղով 1202 հիվանդի՝ վիրահատված 39 կենտրոնում: Համեմատվել է հետվիրահատական հսկողության չորս մեթոդ՝

- Նվազագույն 12-18 ամիսների ընթացքում իրականացված 1 ՅՇ-ով,
- միայն ՅՇ՝ յուրաքանչյուր 6-12 ամիսը մեկ,

- ՔԱՀ-ի կոնցենտրացիայի կանոնավոր որոշում՝ ամեն 3-6 ամիսը մեկ,

- ՔԱՀ-ի կոնցենտրացիայի կանոնավոր որոշում՝ համակցված ՅՇ-ի հետ՝ ամեն 6-12 ամիսը մեկ:

Հիմնական նպատակը, որը սկզբնապես ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշն էր, ընթացքում փոխարինվել է ախտակրկնությունների՝ ապաքինման նկատառումներով բուժման անհրաժեշտության ցուցանիշով՝ սպասվող իրադարձությունների ցածր թվի պատճառով:

Հրապարակված արդյունքները ցույց են տվել, որ վիրահատական հատման հաճախականությունը եռակի մեծ է եղել այն խմբերում, որտեղ կրկնել են ՔԱՀ-ի որոշումը կամ ՅՇ-ն, կամ էլ համակցել են այդ երկու մեթոդները: Արդյունքների վերջին թարմացման ժամանակ Նույնիսկ 8,7 տարի մեդիանով հսկողությունից հետո ընդհանուր ապրելիությունը չի տարբերվել, և սա՝ չնայած ապաքինման նկատառումներով վիրահատությունների ավելի նշանակալի համամասնությանն այն երեք խմբերում, որոնցում, նվազագույն հսկողության համեմատ, ավելի ինտենսիվ հսկողություն էր սահմանվել (6,7 %, 8,0 % և 6,6 % համապատասխանաբար, միայն ՔԱՀ, միայն ՅՇ և ՅՇ+ՔԱՀ խմբերում՝ ընդդեմ նվազագույն հսկողության խմբի 2,3 %-ի, p=0,02): Ծանսերի ճշգրտված հարաբերությունները (odds ratio - շանսերի հարաբերություն՝ ԾՅ) համապատասխանաբար, կազմել էին 3,0 (վստահելիության միջակայքը՝ 95 % 1,2-7,3), 3,6 (ՎՄ 95 % 1,5-8,7) և 3,1 (ՎՄ 95 % 1,1-8,7): Գործնական վերլուծության մեջ ճշգրտված ԾՅ-ները կազմել էին, համապատասխանաբար, 2,1 % (ՎՄ 95 % -0,6-7,8 %) ՔԱՀ-ով հսկողության դեպքում, և 2,4 % (ՎՄ 95 % 0,6-8,8 %) ՅՇ-ի կրկնությամբ հսկողությունների համար:

Ինչ վերաբերում է ախտակրկնությունների բուժմանը՝ հիվանդների 42 %-ը ստացել է հետվիրահատական քիմիաթերապիա (որից 9,8 %-ը՝ նաև ռադիոթերապիա): Ընդհանուր առմամբ, ախտակրկնություն ունեցած հիվանդների 66 %-ը 4,4 տարի հետո դեռ ողջ է եղել: Նվազագույն հսկողության խմբի (ստուգիչ) հիվանդների համեմատ՝ ՔԱՀ-ի կոնցենտրացիայի որոշմամբ հսկողության խմբում 2,9 անգամ շատ են եղել ապաքինման նկատառումներով վիրահատությունները (ՎՄ 95 %՝ 1,0-8,14): Այդ ցուցանիշը եղել է, համապատասխանաբար, 2,1 (ՎՄ 95 %՝ 0,7-6,1) և 3,1 (ՎՄ 95 %՝ 1,1-8,7) միայն ՅՇ կամ ՅՇ+ՔԱՀ ցուցանիշներով վերահսկվող խմբերում: Հեղինակները եզրակացրել են, որ ՅՇ-ն և ՔԱՀ-ի կոնցենտրացիայի որոշման համակցությամբ իրականացվող հսկողությունը որևէ առավելություն չունի, և առաջարկել են ՔԱՀ որոշմամբ հսկողություն՝ միայն մեկ ՅՇ-ով՝ առաջնային քաղցկեղի հեռացման վիրահատությունից հետո 12-18 ամսվա ընթացքում:

CEA Watch ուսումնասիրությունը

Հետազոտության մեջ²⁶ ներգրավվել են ուղիղ և հաստ աղիների քաղցկեղի I, II և III փուլերով հիվանդներ: Սխեման փորձարկել է երկու ամիսը մեկ ՔԱՀ-ի կոնցենտրացիայի որոշմամբ հսկողությունը, ի հակադրություն նիդերլանդական ազգային խորհրդատվության, ըստ որի՝ անհրաժեշտ է մեկ տարվա ընթացքում ամեն 6 ամիսը մեկ ուլտրաձայնային հետազոտություն իրականացնել, այնուհետև՝ հինգ տարի շարունակ ամեն տարի՝ զուգորդված մեկ ՔԱՀ-ի

կոնցենտրացիային որոշմանը՝ ամեն 3-6 ամիսը: Այս ուսումնասիրության մեջ ԶՄ-ի առնվազն 20 % աճի դեպքում ցուցվել է կոնցենտրացիայի վերստուգիչ որոշում մեկ ամսվա ընթացքում, այնուհետև՝ կրծքավանդակա-որովայնային ՅՇ, եթե ԶՄ-ի աճը հաստատվել է:

Ընդհանուր առմամբ, հիվանդների 7,5 %-ն ունեցել է փսխարի, այդ թվում՝ 57 %-ը՝ փորձարկվող խմբում: Ախտակրկնություններով հիվանդների 37 %-ը ենթարկվել է ապաքինման նկատառումներով վիրահատության (30 %-ը՝ ստուգիչ խմբից և 42 %-ը՝ փորձարարական): Արդյունքները ցույց են տվել, որ ինտենսիվ հսկողությունը նպաստում է վիրաբուժական միջամտության դիմելուն: Սակայն դեռևս չկան ապրելիության վերաբերյալ տվյալներ: Իրականում, այս տեղեկությունները հայտնի էին 1994 թվականին իրականացված Northover²⁷ հետազոտությունից, որը խմբերի միջև որևէ տարբերություն չէր արձանագրել: Վերջապես, բազմաթիվ քաղցկեղներ կրկնվում են առանց ԶՄ-ի ավելացման: Տվյալ ենթախմբի հիվանդների վերաբերյալ տվյալները բացակայում են:

Վերջապես, PRODIGE 13 հետազոտությունը

Մարսողական համակարգի ուռուցքաբանության ֆրանսախոս դաշնության օժանդակությունը վայելող PRODIGE 13²⁸ հետազոտությունը գնահատում է, մի կողմից, եռամսյակային ԶՄ-ի որոշման առավելությունը ԶՄ-ի հսկողության բացակայության նկատմամբ, մյուս կողմից՝ ուժեղացված պատկերային հետազոտությամբ հսկողության (եռամսյակային ՅՇ և ուլտրաձայնային հետազոտություն՝ հաջորդաբար) առավելությունը «դասական» պատկերային հետազոտությամբ հսկողության (6 ամիսը մեկ կրծքավանդակի ռենտգեն հետազոտություն և եռամսյակային ուլտրաձայնային հետազոտություն) նկատմամբ: Հետազոտության ընթացքում դրանում ներառված 2009 հիվանդից 339-ը ուղիղ աղու քաղցկեղի բուժման փուլում է եղել (79,5 %-ը՝ 75 տարեկան և ցածր): Նրանց 56 %-ը, ըստ վիրահատական հատման ընթացքում կատարված նմուշառման, ունեցել է II փուլի քաղցկեղ, 59 %-ն ընդունել է նախնական ռադիոթերապիա՝ քիմիաթերապիայով կամ առանց դրա, իսկ 25 %-ը՝ հետվիրահատական քիմիաթերապիա: 6,5 տարի մեդիանով հսկողության ընթացքում քաղցկեղի օրինակային փոփոխությունները 26,3 %-ի մոտ: Ախտակրկնությունների 19,3 %-ը եղել է տեղային, 65 %-ը՝ մետաստազային, 15,7 %-ը՝ միաժամանակ և՛ տեղային, և՛ մետաստազային: Մետաստազային ախտակրկնությունները հիմնականում եղել են յարդում (38,9 %), ավշային հանգույցներում (9,3 %) և թոքերում (48,2 %): Այս ախտակրկնությունները բուժվել են ապաքինման նկատառումներով, համապատասխանաբար, 50 %, 53,7 % և 38,5 % դեպքերում: Ապաքինման նկատառումներով վիրահատությունները կազմել են 42,9 % նվազագույն հսկողության խմբում, 57,9 % ԶՄ-ի որոշման և ստանդարտ պատկերային հետազոտության խմբում, 55 % առանց ԶՄ-ի որոշման միայն ՅՇ հետազոտության խմբում, 47,8 %՝ առավելագույն հսկողության խմբում (ոչ էական): Հսկողության մեթոդներից և ոչ մեկը տարբերություն չի արձանագրել՝ հնգամյա ընդհանուր ապրելիության կամ ուղիղ աղու հատման դեպքում առանց ախտակրկնության ապրելիության առումով: ԶՄ-ի որոշմամբ կամ առանց դրա ռազմավարությունները համեմատելիս Նշվել է ընդհա-

նուր և առանց ախտակրկնության ապրելիությունների կրթերի կատարելապես համադրելի լինելը Այս արդյունքները հաստատում են նախորդ հետազոտությունների և այս հարցով վերջին մետավերլուծության արդյունքները¹⁹:

Գիտական ընկերակցությունների խորհրդատվությունը...

Գիտական տարբեր ընկերակցությունների հրապարակած խորհրդատվություններից յուրաքանչյուրը հիմնված է մի քանի հրապարակված ռանդոմիզացված հետազոտությունների և հատկապես, տարակարծություններից ելնելով, փորձագիտական շրջանակների կարծիքի վրա: Մինչև 2005 թվականը դրանք տարբերվում էին միմյանցից, սակայն, վերջին հրապարակումների հիման վրա թարմացվելով, ներդաշնակեցման միտում ունեն: Տարբերությունները պահպանվում են, մասնավորապես՝ պատկերային հետազոտության այս կամ այն եղանակի ընտրության հարցում (աղյուսակ): Մարսողական համակարգի ուռուցքաբանության ազգային գիտադարանի խորհրդատվությունը հիմնված է 1998 թ. ֆրանսիական կոնսենսուսային համաժողովի և PRODIGE 13-ի արդյունքների վրա:

... գործնականում

2005 թվականին հրապարակված «իրական կյանքում» իրականացված հետազոտությունը ցույց է տվել, որ խորհրդատվությանը գործնականում քիչ են հետևում²⁹: Հսկողության մեթոդները համեմատվել են 1998 թ. ֆրանսիական կոնսենսուսային համաժողովի խորհրդատվության հետ, որի համեմատ՝ հիվանդների գրեթե կեսը (47 %) անբավարար հսկողություն է ունեցել, քառորդը (24 %)՝ համարժեք, իսկ 29 %-ը՝ գերհսկողություն: Հսկողության ինտենսիվությունը կախված է եղել տարիքից, ուռուցքի փուլից և քիմիաթերապիա կամ ռադիոթերապիա ստանալուց:

Մարսողական, միզասեռական ու չի հայտ եկող հետևանքների բուժումը

Մարսողական խորոզվակի վերջնամասի վիրահատությունը համակարգված ձևով առաջացնում է գործառույթային հետևանքներ (աղիքային անցանելիության արագացում, փորլուծություն, կղապահության խանգարումներ) կապված անատոմիական փոփոխությունների, մասնավորապես՝ սիզմայաձև աղու ուղիղ աղի փոխակերպման հատվածի հեռացման հետ, որը կարևոր դեր ունի անկղապահության և կղազատման առումով: Այս խանգարումները պետք է հայտնաբերվեն և բուժվեն: Ի դեպ, ինչպես բոլոր տեղային քաղցկեղների ռադիոթերապիայի կամ բրախիթերապիայի դեպքում, ուղիղ աղու՝ ապաքինման նկատառումներով բուժմանը հաջորդող հսկողությունը պետք է գնահատի և բուժի ճառագայթահարուց հետևանքները³⁰: Դրանք դանդաղ են ի հայտ գալիս և հաճախ անդամնալի են: Գիտական գրականության մեջ վատ ներկայացված, հաճախ թերագնահատված դրանք համարում են անատոմիական փոփոխությունների արդյունքում առաջացած հետևանքների շարքը:

Ուղիղ աղու վիրահատությունից հետո ռադիոթերապիան կարող է տևականորեն ավելացնել աղիքային խանգարումների վտանգը (կղազատման հաճախացում, կղազատման հրատապություն, անկղապահություն)՝ պայմանավորված

ուղիղ աղու և հետանցքի մակարդակում սկզբնորոշում և մկանային կորստով, ինչն էլ հանգեցնում է հետանցքի սեղմամկանի տոնուսի նվազման: Դանիական³¹ հետազոտությանը (համեմատել են առաջային վիրահատական հատումը ռադիոթերապիայով (50 Գր) կամ առանց դրա) մասնակցած հիվանդների երկարաժամկետ հսկողության (14 տարի) ընթացքում հետանցք-ուղիղաղիքային խանգարումները 6 անգամ հաճախակի են եղել ռադիոթերապիայից հետո: Կարճատև ռադիոթերապիան, ըստ շվեդական³² հետազոտության, կարծես, պակաս թունավորություն ունի, որը, այնուամենայնիվ, մոտ 3 անգամ ավելի է համեմատած միայն վիրահատության հետ (80 ամիս տևած հսկողության):

Ինչ վերաբերում է միզարձակման (հաճախամիզություն, դիզուրիա) կամ սեռական (հեշտոցային չորություն, դիսպարեունիա) խանգարումներին, ռադիոթերապիան կարող է խոցելի դարձնել կանանց կոնքային հատվածի լորձաթաղանթները և պատասխանատու լինել վաղահաս դաշտանադադարի համար: Էրեկցիայի խնդիրները տղամարդկանց մոտ հաճախ կապված են և՛ վիրաբուժական միջամտության, և՛ ռադիոթերապիայի հետ:

Ռադիոթերապիան, միայն վիրահատության համեմատ, ավելացնում է աղիքային անցանելիության խանգարումների հաճախականությունը: EORTC հետազոտության³³ (համեմատվել են միջվիրահատական ռադիոթերապիան (5-ֆտորուրացի) և միջվիրահատական ռադիոթերապիան) երկարատև հսկողության ընթացքում հիվանդների 9 %-ի մոտ զարգացել են անկղապահություն (անհրաժեշտ է եղել 2 ստոմա), 6%-ի մոտ՝ անաստոմոզի ստենոզներ և 1,4 %-ի մոտ՝ ճառագայթային բարակաղիքային ստենոզներ՝ Նոր վիրահատական միջամտության անհրաժեշտությամբ: Յետահայաց և այլևս հնացած³⁴ մի հետազոտության մեջ ուղիղ աղու վիրահատությունից հետո բարակաղիքային ստենոզներ դիտարկվել են հետվիրահատական ռադիոթերապիա ստացած հիվանդների 37 %-ի շրջանում՝ ի հակադրություն 5 %-ի, երբ կիրառվել է միայն վիրաբուժություն: Դրանք հանգեցնում են Կյունիգի համախտանիշի: Դրանց ի հայտ գալու կանխատեսումային գործոններն են՝ ռադիոթերապիայի տեսակը (ճառագայթների ծավալն ու թիվը), ռադիոթերապիայի ժամանակագրական դիրքը (մինչ վիրահատությունն ավելի քիչ, քան վիրահատությունից հետո) և չափաբաժինը: Ռադիոթերապիան թունավոր է նաև սեղմամկանի համար, մասնավորապես՝ կղազատման և անկղապահության առաջացման տեսակետից, քանի որ խաթարվում է զագ/կղանք զանազանում: Ռադիո- և քիմիոթերապիաների համակցումը, եթե նույնիսկ բուժման պահին ավելացնում է սուր թունավորությունը, ամենայն հավանականությամբ, չի ավելացնում ուշ թունավորությունը: Բարենպաստ են թվում նաև կանխարգելիչ միջոցառումները (ճառագայթում միզապարկի լեցում վիճակում, պառկած դիրքում, հատուկ սեղանին), որոնք հնարավորություն են տալիս ռադիոթերապիայի ընթացքում հեռացնելու բարակ աղին կոնքից: Մյուս կողմից՝ մեթոդների բարելավումը (փոքր չափաբաժիններով ճառագայթում, ճառագայթվող հյուսվածքների ծավալի սահմանափակում, ինտենսիվության մոդուլացմամբ ռադիոթերապիան (IMRT)) և ավելի հստակ ցուցումները (մասնավորապես՝ նախավիրահատական շրջանը նախընտրելը) հնարավորություն են տվել նվազեցնելու այդպիսի բարդացումները³⁵:

Վերջապես, գոյություն ունի կոնքի և ազդուսկրի վզկի կտորվածքի մեծ վտանգ, որին ավելի հակված են կանայք՝ սովորաբար, արդեն առկա օստեոպորոզի³⁶ պատճառով: Բուժման այդ կողմը ներկայումս դեռևս լայնորեն անտեսվում է³⁷:

Չարկավոր է խրախուսել կոնքաշեքային բազմամասնագիտական խորհրդատվությունը՝ բարելավելու համար հիվանդների վարումը նույնիսկ առաջնային բուժումից որոշակի ժամանակ անց:

ԴԵՊԻ ԱՆՆԱՏԱԿԱՆՑԱՍԾ ՅՍԿՈՂՈՒԹՅՈՒՆ

Ուղիղ աղու՝ ապաքինման նկատառումներով վիրահատությունից հետո հսկողությունը գնալով ավելի ու ավելի է համակարգվում: Ամենաարդիական հետազոտությունները ենթադրում են ապրելիության աճ շնորհիվ կլինիկական հսկողության զուգորդման լայնորից թոքերի կանոնավոր պատկերային հետազոտություններին: Եվ եթե ներլուսանցքային ախտակրկություններն ու ոչ համաժամանակյա քաղցկեղները հազվադեպ են, ապա տեղային և մոտակա ախտակրկությունների ու մետաստազների հայտնաբերումը, մասնավորապես՝ լայնորից, կարող է բարելավել ապրելիությունը:

Ներկայումս Մարտոզական համակարգի ուռուցքաբանության ազգային գիտադարանի խորհրդատվությունը պետք է որպես բուժման հիմք ընդունվի: Ապագայի մարտահրավերները ենթադրում են կանխատեսումային սանդղակների հաստատում հսկողության ճշգրտման նպատակով հեռացված ուռուցքի մոլեկուլային բնութագրերի, Նոր կենսանշիչների (արյան մեջ շրջանառվող ուռուցքային ԴՆԹ, էքզոսոմներ և այլն) համապատասխան, որոնք հետազոտվում են վիրահատությունից հետո:

Վերջապես, հետևանքների որոնումը և դրանց բուժումը հետագա հսկողության կարևոր տարրերն են, հատկապես՝ նախավիրահատական ռադիոթերապիայից հետո: Հիվանդներին համապատասխան բուժում առաջարկելու համար առանց վարանման հարկավոր է հարցուփորձ անել Նրբանկատ համարվող խնդիրների վերաբերյալ (սեռական կյանք, մեզի և կղանքի անպահություններ):

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

- ◆ Կոնքային ներքին շրջափամբ (մատնային զննում) կլինիկական զննումը բուժման այն տարբերակում, երբ պահպանվում են սեղմամկանը և/կամ ուղիղ աղին, կարևոր է հետագա հսկողության համար:
- ◆ Ֆրանսիայում հետվիրահատական հսկողության համար հիմնական հետազոտություններ են որովայնի ուլտրաձայնային հետազոտությունը և կրծքավանդակի ռենտգեն հետազոտությունը: Դրանք պետք է կանոնավոր կերպով կրկնել ամեն երեք-չորս ամիսը մեկ՝ առաջին երեք տարիների ընթացքում, ապա որովայնի ուլտրաձայնային հետազոտությունը պետք է կրկնվի յուրաքանչյուր վեց ամիսը մեկ՝ հինգ տարվա ընթացքում, իսկ թոքերի ռենտգենը՝ յուրաքանչյուր վեց ամիսը մեկ՝ հաջորդ հինգ տարվա ընթացքում:
- ◆ Ուղիղ աղու քաղցկեղի՝ ապաքինման նկատառումներով վիրահատական հատումից հետո ՔՄԳ-ի կոնցենտրացիայի որոշումը հսկողության համար անօգուտ է:

● Ցուցվում է հետվիրահատական էնդոսկոպիկ հսկողություն առաջին ու երրորդ տարում և հաջորդիվ՝ ամեն հինգ տարին մեկ, եթե արդյունքները նորմալ են: Թերի նախնական հետազոտության դեպքում այն պետք է վերստուգվի վիրահատությունից հետո վեց ամսվա ընթացքում:

● ՊԱՁ-ը հարկավոր չէ կիրառել որպես հսկողության առաջին շարքի հետազոտություն:

● Քանի որ ներլուսանցքային պատակրկնությունները և ոչ համա-ժամանակյա քաղցկեղները հազվադեպ են, ինտենսիվ էնդոսկոպիկ հսկողությունն անօգուտ է:

RÉSUMÉ CANCERS DU RECTUM OPÉRÉS À VISÉE CURATIVE : SURVEILLANCE, PRÉVENTION SECONDAIRE, COMPLICATIONS TARDIVES

L'incidence du cancer colorectal a augmenté de plus de 50% au cours des trente dernières années. Sur la même période, le nombre de décès est demeuré stable, ce qui reflète des progrès thérapeutiques majeurs. Le taux de survie nette à cinq ans des patients opérés à visée curative d'un cancer du rectum varie de 96% pour les stades I à 71% pour les stades III. Parmi eux, près de 12% des stades I, 30% des stades II et 54% des stades III développent un cancer métachrone ou une récurrence au cours des cinq ans qui suivent l'intervention. Ce risque élevé de récurrence soulève la question de la surveillance postopératoire, afin de détecter les récurrences précoces et les cancers métachrones à un stade curable. L'incidence annuelle des adénomes est faible, et le risque cumulé de récurrence endoluminale ou de cancer métachrone est très faible. Par conséquent, la surveillance endoscopique intensive est inutile. La surveillance postopératoire des récurrences à distance est mal codifiée. Cependant, en dépit de leurs limites, de récents essais et méta-analyses suggèrent que la combinaison d'une surveillance clinique avec l'imagerie hépatique et pulmonaire augmente la survie. L'ACE n'a plus aucune utilité dans la surveillance après résection à visée curative. Dans le futur, les enjeux seront d'établir des scores prédictifs afin d'ajuster la surveillance en fonction des caractéristiques moléculaires de la tumeur réséquée. Enfin, le dépistage des séquelles et leur prise en charge sont des éléments importants du suivi après résection à visée curative des cancers du rectum, surtout chez les patients ayant reçu une radiothérapie néo-adjuvante.

SUMMARY RECTAL CANCERS RESECTED FOR CURE: MONITORING, SECONDARY PREVENTION AND LATE COMPLICATIONS

Colorectal cancer incidence has increased by more than 50% over the past 30 years. Over the same period, the number of deaths has remained stable, reflecting major therapeutic advances. The 5-year net survival rate of patients resected for cure for rectal cancer varies from 96% for stage I to 71% for stage III. Of these, nearly half will develop metachronous cancer or recurrence within 5 years of surgery. This high risk of recurrence raises the question of postoperative surveillance to detect early recurrence and metachronous cancers at a curable stage. The annual incidence of adenomas is low and the cumulative risk of endoluminal recurrence or metachronous cancer is very low. Therefore, intensive endoscopic surveillance is not useful. Postoperative surveillance of distant recurrence is poorly codified. However, despite their limitations, recent trials and meta-analyses suggest that survival is increased with clinical monitoring combined with liver and lung imaging. CEA is no longer useful in monitoring after curative resection. The challenge in the future will be to establish predictive scores, in order to adjust surveillance according to the molecular characteristics of the resected tumor. Finally, the detection and management of sequelae is an important element of the follow-up after curative resection of rectal cancer, especially in patients who have received neoadjuvant radiotherapy.

ԳՂՈՒՆԵՐ

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018;103:356–87.
2. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne PL, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 2010;28:1638–44.
3. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative Radiotherapy Combined with Total Mesorectal Excision for Resectable Rectal Cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638–46.
4. Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CRO7 and NCIC-CTG C016 randomised clinical trial. *Lancet* 2009;373:821–8.
5. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, John Monson, Robert Grieve, Subhash Khanna, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CRO7 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009;373:811–20.
6. Schmolli HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012;23:2479–516.
7. Gérard JP, André T, Bibeau F, Conroy T, Legoux JL, Portier G, et al. Rectal cancer: French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis* 2017;49:359–67.
8. Rollot F, Chauvenet M, Roche L, Hamza S, Lepage C, Faivre J, et al. Long-term net survival in patients with colorectal cancer in France: an informative contribution of recent methodology. *Dis Colon Rectum* 2013;56:1118–24.
9. Chauvenet M, Lepage C, Jooste V, Cottet V, Faivre J, Bouvier AM, et al. Prevalence of patients with colorectal cancer requiring follow-up or active treatment. *Eur J Cancer* 2009;45:1460–5.

10. Qaderi SM, Dickman PW, de Wilt JHW, Verhoeven RHA. Conditional Survival and Cure of Patients With Colon or Rectal Cancer: A Population-Based Study. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18:1230-7.
11. Manfredi S, Benhamiche AM, Meny B, Cheynel N, Rat P, Faivre J, et al. Population-based study of factors influencing occurrence and prognosis of local recurrence after surgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2001;88:1221-7.
12. Cottet V, Bouvier V, Rollot F, Jooste V, Bedenne L, Faivre J, et al. Incidence and Patterns of Late Recurrences in Rectal Cancer Patients. *Ann Surg Oncol* 2015;22:520-7.
13. Rodríguez-Moranta F, Saló J, Arcusa À, Boadas J, Piñol V, Bessa X, et al. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 2006;24:386-93.
14. Jeffery G, Hickey B, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002. PMID: 11869629
15. Guyot F, Faivre J, Manfredi S, Meny B, Bonithon-Kopp C, Bouvier AM. Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005;16:756-61.
16. Hassan C, Wysocki PT, Fuccio L, Seufferlein T, Dinis-Ribeiro M, Brandão C, et al. Endoscopic surveillance after surgical or endoscopic resection for colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Digestive Oncology (ESDO) Guideline. *Endoscopy* 2019;51:266-77.
17. Hagemans JAW, Alberda WJ, Verstegen M, de Wilt JHW, Verhoef C, Elferink MA, et al. Hospital volume and outcome in rectal cancer patients; results of a population-based study in the Netherlands. *Eur J Surg Oncol* 2019;45:613-9.
18. Jeffery G, Hickey B, Hider P, See AM. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:CD002200.
19. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9:CD002200.
20. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD002200.
21. Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, Korde L, Loprinzi CL, Minsky BD, et al. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol* 2013;31:4465-70.
22. Westeel V, Barlesi F, Foucher P, Lafitte JJ, Domas J, Girard P, et al. Results of the phase III IFCT-0302 trial assessing minimal versus CT-scan-based follow-up for completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC). *ESMO* 2017. Abstract 12730.
23. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-84.
24. Sobhani I, Itti E, Luciani A, Baumgaertner I, Layese R, André T, et al. Colorectal cancer (CRC) monitoring by 6-monthly 18FDG-PET/CT: an open-label multicentre randomised trial. *Ann Oncol* 2018;29:931-7.
25. Primrose JN, Perera R, Gray A, Rose P, Fuller A, Corkhill A, et al. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:263-70.
26. Verberne CJ, Zhan Z, van den Heuvel E, Grossmann I, Doornbos PM, Havenga K, et al. Intensified follow-up in colorectal cancer patients using frequent Carcino-Embryonic Antigen (CEA) measurements and CEA-triggered imaging: Results of the randomized "CEAwatch" trial. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:1188-96.
27. Northover J, Houghton J, Lennon T. CEA to detect recurrence of colon cancer. *JAMA* 1994;272:31.
28. Lepage C, Phelip JM, Cany L, Faroux R, Manfredi S, Ain JF, et al. Effect of 5 years of imaging and CEA follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: The FFD PRODIGE 13 randomised phase III trial. *Dig Liver Dis* 2015;47:529-31.
29. Boulin M, Lejeune C, Le Teuff G, Binquet C, Bouvier AM, Bedenne L, et al. Patterns of surveillance practices after curative surgery for colorectal cancer in a French population. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1890-9.
30. Ooi BS, Tjandra JJ, Green MD. Morbidities of adjuvant chemotherapy and radiotherapy for resectable rectal cancer: An overview. *Dis Colon Rectum* 1999;42:403-18.
31. Lundby L, Jensen V, Overgaard J, Laurberg S. Long-term colorectal function after postoperative radiotherapy for colorectal cancer. *Lancet* 1997;350:564.
32. Dahlberg M, Glimelius B, Graf W, Pahlman L. Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer: Results from a randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998;41:543-9.
33. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114-23.
34. Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: Final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993;36:564-72.
35. Mariette C, Brouquet A, Tzanis D, Laurenzi A, de la Rochefordière A, Mariani P, et al. What is the impact of neoadjuvant chemoradiation on outcomes in gastro-intestinal cancer? *J Visc Surg* 2017;154:185-95.
36. Baxter NN, Habermann EB, Tepper JE, Durham SB, Virnig BA. Risk of pelvic fractures in older women following pelvic irradiation. *JAMA* 2005;294:2587-93.
37. Sodergren SC, Wheelwright SJ, Permyakova NV, Patel M, Calman L, Smith PWF, et al. Members of Study Advisory Committee. Supportive care needs of patients following treatment for colorectal cancer: risk factors for unmet needs and the association between unmet needs and health-related quality of life—results from the ColoREctal Wellbeing (CREW) study. *J Cancer Surviv* 2019;13:899-909.

ՈՒՂԻՂ ԱՂՈՒ ՔԱՂՑԿԵՂ 10 հիմնական ուղերձներ

Ժան-Բատիստ Բաշե

Սորբոնի համալսարան, Պիեռ և Մարի Կյուրի կամպուս Սորբոն համալսարան, Քաղցկեղաբանության համալսարանական ինստիտուտ, Փարիզ, Ֆրանսիա, Պետական օժանդակության փարիզյան հիվանդանոցների միավորում (AP-HP), հեպատո-գաստրո-էնտերոլոգիայի և մարտոլակայն համակարգի ուռուցքաբանության բաժանմունք, Լա Պիտիե Սալպետրիեր հիվանդանոցային խումբ, Փարիզ, Ֆրանսիա

jean-baptiste.bachet@aphp.fr

Չեղինակը հայտնում է, որ մասնակցել է որոշ միջամտությունների Amgen, AstraZeneca, Bayer, Merck Serono, Pierre Fabre, Roche, Sanofi, Servier, la Lettre du cancérologue, Olimpe, Fréquence médicale կազմակերպությունների համար, և որ իր ճանապարհաժախսը հոգացել են Bayer, Merck Serono, Roche, Sanofi, Servier ընկերությունները:

1 Ուղիղ աղու քաղցկեղը մարտոլակայն համակարգի ամենատարածված քաղցկեղներից է: քաղցկեղի այս տեսակին բաժին է ընկնում ուղիղ և հաստ աղու քաղցկեղների մեկ երրորդը:

2 Ներկայումս ուղիղ և հաստ աղիների քաղցկեղների սքրինինգը լայնորեն տարածված է Ֆրանսիայում, սակայն դրան մասնակցությունն ակներևաբար անբավարար է (30%, մինչդեռ նպատակը 45%-ից բարձր ցուցանիշն է):

3 Ախտորոշումը հիմնված է կլինիկական զննման (մատնային զննում), կոլոնոսկոպիայի, ուղիղ աղու ՄՌԾ-ի և կրծքավանդակա-որովայնա-կոնքային ՅԵ-ի վրա:

4 2020 թվականից ի վեր ուղիղ աղու տեղային տարածում ունեցող քաղցկեղի (T3-4NxM0) նախա-վիրահատական բուժումը հիմնված է նախնական քիմիաթերապիայի և (քիմիա)ռադիոթերապիայի համակցության վրա:

5 Հետևյալ երկու սխեմաները բուժման նոր գործելակարգերն են. FOLFIRINOX (6 շրջափուլ), այնուհետև՝ ռադիոքիմիաթերապիա (50,4 Գր + կապեցիտաբին) կամ կարճատև ռադիոթերապիա (25 Գր), ապա՝ FOLFOX/CAPOX (18 շաբաթ):

6 Հիմնական վիրաբուժական մեթոդը ուղիղ աղու հատումն է՝ այն շրջապատող բջջանքի (մեզոռեկտում) ամբողջական հեռացմամբ:

7 Օրգանի պահպանման ռազմավարությունը հաստատված է ուղիղ աղու՝ տեղային տարածում ունեցող՝ 4 սմ-ից փոքր քաղցկեղների դեպքում:

8 Ապաքինման նկատառումներով բուժումից հետո հսկողությունը հիմնված է կլինիկական և պատկերային հետազոտությունների վրա՝ յուրաքանչյուր երեք-չորս ամիսը մեկ՝ երեք տարվա ընթացքում, այնուհետև՝ յուրաքանչյուր վեց ամիսը մեկ՝ երկու տարվա ընթացքում:

9 Հսկողության ընթացքում կոլոնոսկոպիաներ պետք է իրականացնել մեկ, երեք և հինգ տարի անց:

10 Հնգամյա զուտ ապրելիությունը ուղիղ աղու քաղցկեղի՝ ընդհանուր վերցրած բոլոր փուլերի համար 60% է:

Սա ի՞նչ է



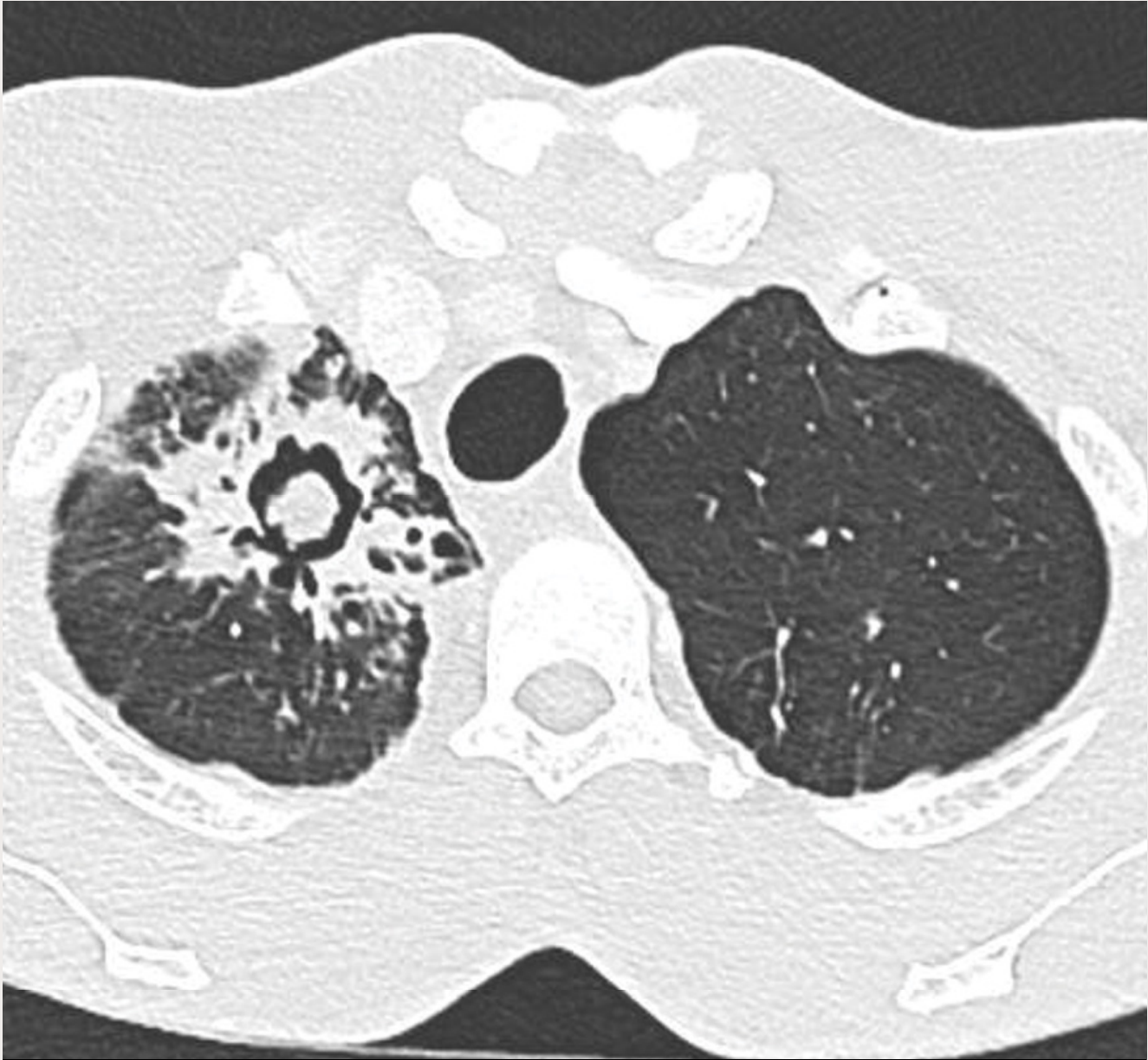
63-ամյա կինը հիվանդանոց է ընդունվել երկարատև, անբացատրելի տենդի պատճառով, որն արդեն երկու անգամ բուժվել է հակաբիոտիկներով:

- Ա. Երիկամի թարախակույտ
- Բ. Էմֆիզեմայով ցիստիտ
- Գ. Կույր աղիքի որդանման ելունի բորբոքում

- Դ. Որովայնամզի պալարախտ
 - Ե. Արգանդափողի բորբոքում
- ՊԱՏԱՍԽԱՆԸ՝ էջ 55

WWW.LAREVUEDUPRATICIEN.FR

Սա ի՞նչ է



50-ամյա տղամարդ, որ հիվանդանոց է ընդունվել հագի և ընդհանուր վիճակի խանգարման պատճառով, և որին երկու տարի առաջ ակտորոշվել էր պալարախտ:

- Ա. Պալարախտ. ակտակրկնություն
- Բ. Սևկավարակ (Aspergillus)
- Գ. Քովիդ-19

- Դ. Սարկոիդոզ
 - Ե. Նյարդաէնդոկրին կառցիկումա
- ՊԱՏԱՆԱՆԸ՝ էջ 55

Սա ի՞նչ է

Լորձաթաղանթի բուորիոմիկոմա

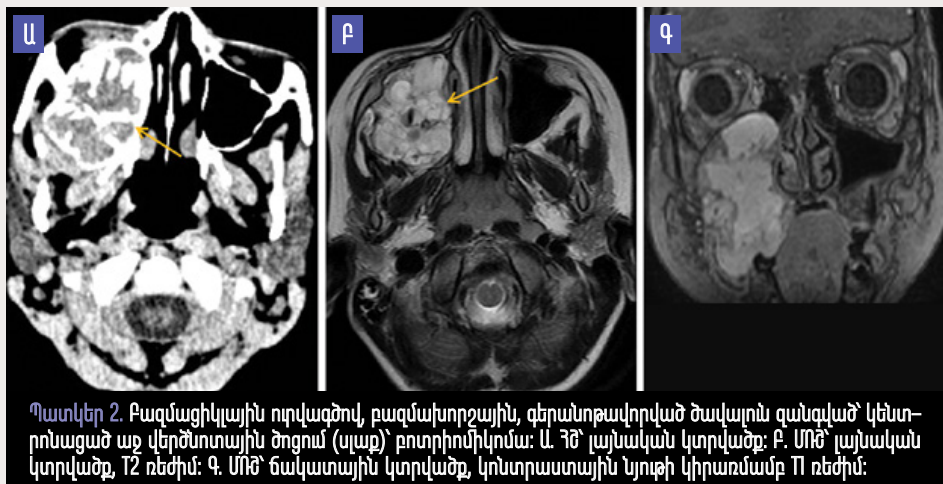
Յոթնամյա այս երեխան դիմել էր լնդի աջ հատվածում արդեն 2 ամիս զարգացող ուռածության զանգատով՝ առանց ընդհանուր վիճակի վատթարացման: Կլինիկական զննման ընթացքում լնդի աջ հատվածում դիտվեց արյունահոսող կոշտ, ամրակայված զանգված, որը զբաղեցնում էր վերձնտային շրջանը (**պատկեր 1**): Մագնիսական ռեզոնանսային շերտագրությունը ցույց տվեց բազմացիկլային ուրվագծով, բազմախորշային, գերանոթավորված զանգված կենտրոնացած աջ վերձնտային ծոցում, որը T1 ռեժիմում ուներ թերազդանշանում, իսկ T2-ում՝ տարասեռ ազդանշանում, առանց դիֆուզիայի սահմանափակման, ազդանշանման ինտենսիվության ուժեղացմամբ՝ շրջափակելով ազդանշանային դատարկ գոտիները (**պատկեր 2**): Համակարգչային շերտագրությունը ցույց տվեց այդ նույն զանգվածը՝ առատորեն անոթավորված, կալցիֆիկացված բաղադրիչով (**պատկեր 2**): Կենսանմուշի հյուսվածաբանական հետազոտությունը հաստատեց բուորիոմիկոման: Նախքան վիրաբուժական հեռացումն իրականացված ստուգիչ պատկերային հետազոտությունը ցույց տվեց զանգվածի չափի մեծացում՝ արյունազեղման գոտիների առկայությամբ, որի հետևանքով նույն կողմում առաջացել էր ակնազնդի արտացցում (էկզոֆթալմ) (**պատկեր 3**):



Պատկեր 1. Աջլնդային զանգված

Ռիմ Ուաջի, Սիհամ Նասրի, Սոմայա Նասրի, Իման Կամաուի, Իման Սկիկեր Ռենտգենաբանության բաժանմունք, Մուհամեդ-VI համալսարանական ԲԿ, Ուժդա, Մարոկկո
rim.ovajdi@gmail.com

Չեղինակները հայտարարում են, որ այս հրապարակմամբ որևէ շահ չեն հետապնդում:



Պատկեր 2. Բազմացիկլային ուրվագծով, բազմախորշային, գերանոթավորված ծավալուն զանգված՝ կենտրոնացած աջ վերձնտային ծոցում (սլաք)՝ բուորիոմիկոմա: Ա. 7Ց՝ լայնական կտրվածք: Բ. ՄՌՑ՝ լայնական կտրվածք, T2 ռեժիմ: Գ. ՄՌՑ՝ ճակատային կտրվածք, կոնտրաստային նյութի կիրառմամբ T1 ռեժիմ:



Պատկեր 3. Նույն կողմում գտնվող ակնազնդի արտացցում (էկզոֆթալմ)

Բուորիոմիկոման կամ բլթակային մագնոթային հեմանգիոման մաշկային հյուսվածքի անոթային ծագման հաճախ հանդիպող բարորակ ուռուցք է: Ավելի հազվադեպ լորձաթաղանթային ախտահարումները բացառապես վերաբերում են քթադիմային ծոցերին: Սա մանկական տարիքին հատուկ հիվանդություն է¹: Ծոցային բուորիոմիկոման մոլորեցնող է, և դրա ախտորոշումը կարող է դժվար լինել: Այն կարող է նմանվել չարորակ ուռուցքի արյունահոսող և «մուտ», միակողմանի և խոցային տեսքի և արագ աճի պատճառով: Պատկերային հետազոտու-

թյուններում այն առանձնահատուկ տեսք չունի Տարածումը և ներառման հիմքը կարող են պատկերվել 3D-ի և ՄՌՑ-ի միջոցով²: Ախտորոշումը հյուսվածաբանական է: Կրկնվող բնույթը պահանջում է ամբողջական հեռացում: Կենսազննումը և ամբողջական հեռացումը նախընտրելի է իրականացնել մեկ փուլով՝ վիրահատարանում, ընդհանուր անզգայացմամբ՝ խուսափելու համար երկրորդային արյունահոսությունից: Ոչ լրիվ հեռացումը կարող է խեղաթյուրել հյուսվածաբանական ախտորոշումը, եթե կենսանմուշը չի պարունակում լորձաթաղանթային խոց:

ԳՂՈՒՄՆԵՐ

1. Lin RL, Janniger CK. Pyogenic granuloma. *Cutis* 2004;74:229-33.
2. Derkenne R, Coulet O, Varoquaux A, de Biasi C, Tomasi M. Nasal cavity lobular capillary hemangioma due to insect sting. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2012;129:278-80.

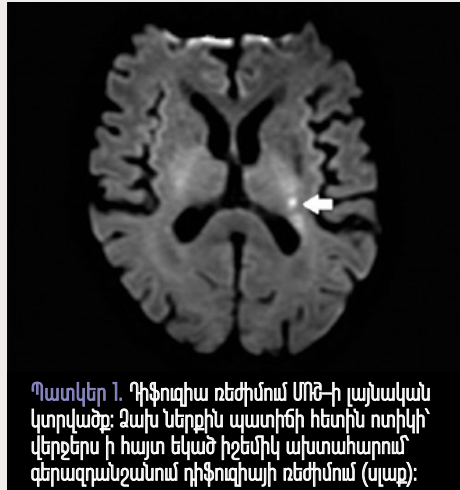
Սա ի՞նչ է

Գլխուղեղի իշեմիկ կաթվածի հազվադեպ պատճառ՝ Լայմի հիվանդություն

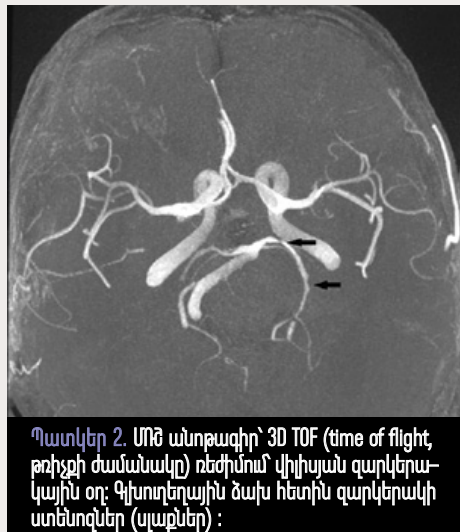
71 տարեկան այս տղամարդուն հիվանդանոց էին տեղափոխել 2020 թ. մարտին գլխուղեղի ծախ ներքին պատիճի իշեմիկ կաթվածով (պատկեր 1)՝ բարենպաստ ընթացքով: Պատճառագիտական հետազոտությունը բացասական էր, բայց սիրտ-անոթային ծագումը համարվում էր հավանական: Ուժգին պարացետամոլով չհանգստացող գլխացավերից հետո բուժառույն հուլիսի սկզբին կրկին հրատապ հոսպիտալացվեց ծախ կողմի հեմիպլեգիայով. պատկերային հետազոտությունը հոգուտ գլխուղեղի խոշոր արյունատար անոթների վասկուլիտի էր (պատկեր 2): Հսկաբջջային արտերիտը բացառվեց: Հուլիսի կեսին նոր ԳԻԿ-ը ծանրացրեց ծախակողմյան հեմիպլեգիան, առաջ բերեց գիտակցության շփոթ և ատաքսիա: Հեռախոսային և զրավոր շփումները ուղղորդեցին դեպի բորելիոզ ախտորոշման վարկած. ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկի քննությունը (95% լիմֆոցիտներ, 8 էրիթրոցիտներ, սպիտակուցներ՝ 0,93 գ/լ, *Borrelia Burgdorferi*-ի նկատմամբ IgG հակամարմիններ > 240 ՍԱ/մլ) և Լայմի հիվանդության շճաբանական պրոֆիլը (IgG 352 և IgM 2,3 ՍԱ/մլ՝ ոչ այնքան նոր վարակի օգտին) հաստատեցին ուշ ակտիվ նեյրոբորելիոզը (նեյրոլոնուղեղային արտազատման ցուցիչը՝ 3,3, այսինքն՝ > 2)՝ մենինգովասկուլիտի տեսքով¹: Նշանակվեց դոքսիցիկլինով բուժում, որից հետո, հաշվի առնելով նշանակալի հետևանքները, բուժումը շարունակվեց ֆունկցիոնալ-վերականգնողական մասնագիտացված բաժանմունքում:

Վարակիչ տզի խայթոցից մինչև ուշ նեյրոբորելիոզի ի հայտ գալն ընկած ժամանակահատվածը տատանվում է վեց ամսից մինչև մեկ տարի, նույնիսկ՝ ավելի²: Խայթոցն անցավ է և կարող է աննկատ մնալ: Ուշ նեյրոբորելիոզը ԳԻԿ-ի հազվադեպ պատճառ է, ախտորոշման և բուժման բացակայության դեպքում դրա կլինիկական պատկերները բազմազան են ու բարդ՝ էնցեֆալիտներ կամ քրոնիկական էնցեֆալոմիելիտներ, կրկնվող

ԳԻԿ-եր, աքսոնային պոլինեյրոպաթիաներ, միոզիտներ (մկանաբորբ)²: ԳԻԿ-ի պատճառների որոնման ալգորիթմը պետք է ուշադրություն հրավիրի գլխուղեղային անոթաբորբերի պատճառ հանդիսացած վարակիչ հիվանդությունների ախտորոշման հրատապության վրա, քանի որ հակաբիոտիկով բուժումը սկսելու արագությունից են կախված բուժառույն ապրելիությունը և կյանքի որակը:



Պատկեր 1. Դիֆուզիա ռեժիմում ՄՌԹ-ի լայնական կտրվածք: Ձախ ներքին պատիճի հետին ոտիկի վերջերս ի հայտ եկած իշեմիկ ախտահարում՝ գերազդանշանում դիֆուզիայի ռեժիմում (սլաք):



Պատկեր 2. ՄՌԹ անոթագիր՝ 3D TOF (time of flight, թռիչքի ժամանակը) ռեժիմում՝ վիլիսյան զարկերակային օղ: Գլխուղեղային ծախ հետին զարկերակի ստենոզներ (սլաքներ):

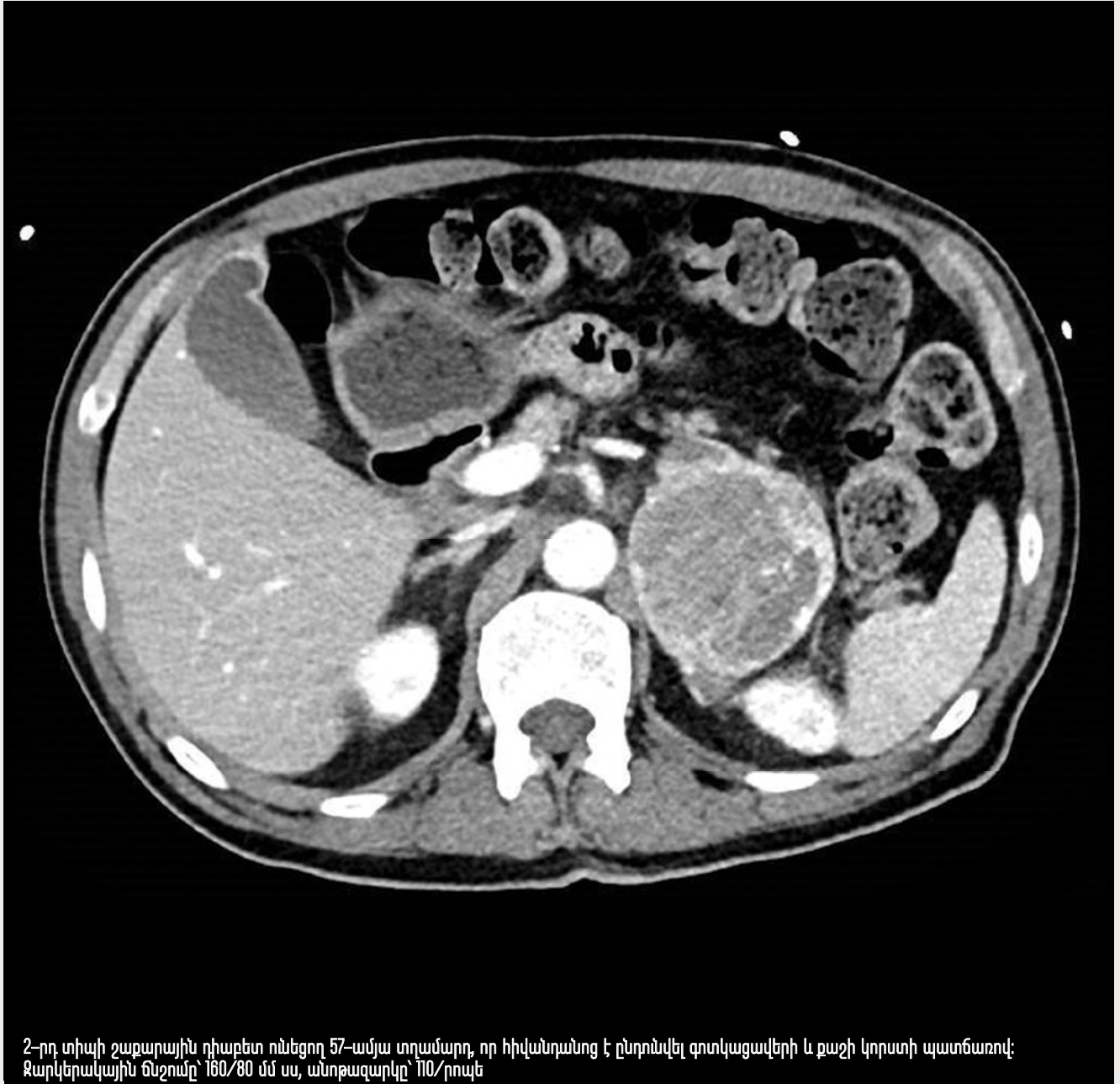
ԳՂՈՒՆՆԵՐ

- Sparsa L, Blanc F, Lauer V, Cretien B, Marescaux C, Wolff V. Une méningovascularite infectieuse de Lyme révélée par des accidents ischémiques cérébraux successifs. *Revue neurologique* 2009;65:273-7.
- Rauer S, Kastenbauer S, Fingerle V, Hunfeld KP, Huppertz HI, Dersch R. Neuroborreliose. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115:751-6.

Ծանտալ Անտուան՝ Մեդոկի Ամուել I**
* Էտրյուն, Ֆրանսիա
** Ռենտգենաբան, Արաս, Ֆրանսիա
michel.antoine1@orange.fr

Դեղինակները հայտարարում են, որ այս հրապարակմամբ որևէ շահ չեն հետապնդում:

Սա ի՞նչ է



2-րդ տիպի շաքարային դիաբետ ունեցող 57-ամյա տղամարդ, որ հիվանդանոց է ընդունվել գոտկացավերի և քաշի կորստի պատճառով: Զարկերակային ճնշումը՝ 160/80 մմ սս, անոթազարկը՝ 110/րոպե

Ա. Երիկամի քաղցկեղ

Բ. Մակերիկամների պալարախտ

Գ. Ֆեոքրոմադիոմա

Դ. Գոտկային մեծ մկանի թարախակույտ

Ե. Որովայնային աորտայի անևրիզմ

ՊԱՏԱՆԱՆԸ՝ էջ 59

WWW.LAREVUEDUPRATICIEN.FR

Սա ի՞նչ է



89-ամյա կին, որ հիվանդանոց է ընդունվել տենդով ուղեկցվող որովայնային ցավերի համար:

- Ա. Պնևմոպերիտոնիտ
- Բ. Սիգմայաձև աղու ոլորում
- Գ. Էմֆիզեմայով ցիստիտ

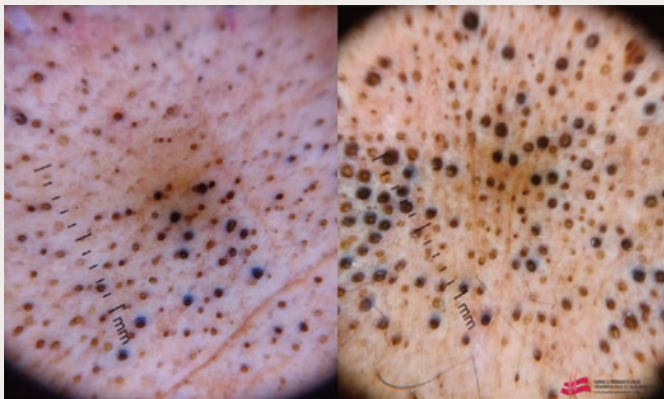
- Դ. Կղանքակուտակում (ֆեկալոմա)
 - Ե. Ձվարանի ուռուցք
- ՊԱՏԱՍԽԱՆԸ՝ էջ 59

Մա ի՞նչ է

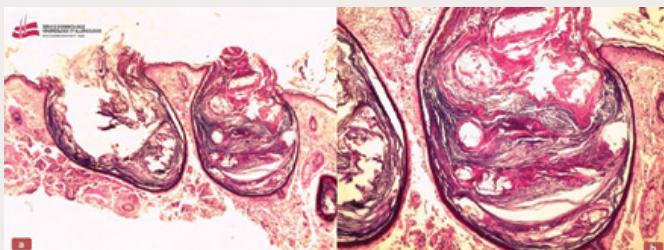
Տարածուն Ֆավր-Ռակուշոյի հիվանդություն



Պատկեր 1. Դեմքի և պարանոցի մաշկի տարածուն կիստոզ և կորյակային ախտահարումներ, որոնք ավելի արտահայտված են ճակատի ջրջանում խոր կնճիռներով և քունջային հատվածներում: Այտերի մի քանի կորյակներ: Էլթետիկ հետևանք:



Պատկեր 2. Կորյակային ախտահարումների դերմոսկոպիկ տեսքը:



Պատկեր 3. ՀԷՎ (հեմայուն-էոսին-սաֆրան) գունավորում, խոշորացում 50x (a) և 100x (b): Ապաճած վերնամաշկ, մազարմատների բացվածքի լայնացում եղջերային խցանների հետևանքով և ճարպագեղձերի ապաճում:

71-ամյա այս բուժառուն, ծխող, գտնվում էր հսկողության տակ AL ամիլոիդոզի համար (առաջնային ամիլոիդոզ, իմունոգլոբուլինների թեթև շղթաներով) համակցված բազմակի միելոմայի հետ, ընդունում էր քիմիաթերապիա և զոլեդրոնաթթու: Ավելի քան մեկ տարվա ընթացքում նրա մոտ զարգացել էին դեմքի և պարանոցի մաշկի տարածուն բազմաթիվ կիստոզ և կորյակային ախտահարումներ, որոնք ավելի ընդգծված էին ճակատի և քունջային հատվածներում, իսկ այտերին առկա էին մի քանի կորյակներ, ճակատին կնճիռներ և խոր ակոսներ: Կլինիկական պատկերը, ի թիվս այլ հնարավոր ախտորոշումների, նմանվում էր մազարմատամետ սնկածն միկոզի (պատկեր 1 և 2): Մաշկային նմուշառման հյուսվածաբանական հետազոտությունը Ֆավր-Ռակուշոյի էլաստոհիդոզի օգտին էր (պատկեր 3):

Ֆավր-Ռակուշոյի հիվանդությունը կամ կիստաներով և կորյակներով հանգուցավոր էլաստոհիդոզը բնութագրվում է կիստաների և բաց կորյակների զարգացմամբ ճառագայթումից (ակտինիզմ) վնասված մաշկի վրա¹: Դրա պատճառները մնում են անորոշ, թեև արևի ազդեցությունը, ծխելը և իոնացնող ճառագայթումը, ըստ երևույթին, խաղում են իրենց դերը²: Ախտորոշումն ըստ էության կլինիկական է: Հյուսվածաբանական առումով ախտահարումները բնութագրվում են նշանակալից ճառագայթային էլաստոզով, վերնամաշկի ապաճումով, բուն մաշկային շերտի բազոֆիլային կազմափոխությամբ, լայնացած մազարմատներով և բուն մաշկային շերտի միջին ու ստորին հատվածներում մեծ կիստաների առկայությամբ: Ճարպագեղձերը սովորաբար ապաճած կամ բացակա են¹: Կարող են առաջարկվել տարբեր բուժումներ: Տրվում է խիստ հանձնարարական պաշտպանվել արևի ճառագայթներից և հրաժարվել ծխելուց²:

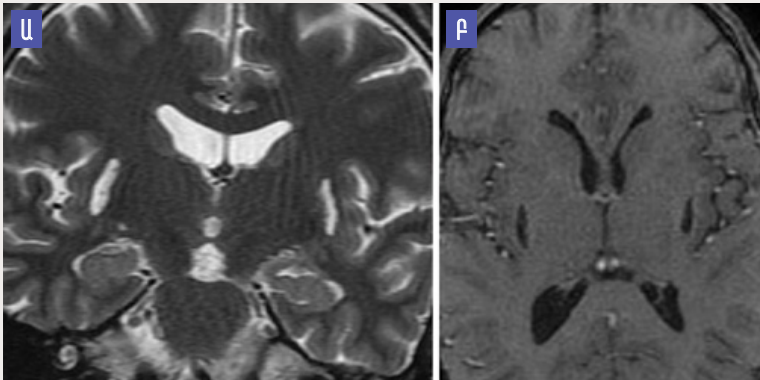
Հասնե Սարոկ՝
Հանան Ռազազադի՝
Աֆաֆ Կունա՝
Սիհամ Դիկեյ՝^{***}
Նադա Ջիզի՝^{***}
* Մաշկաբանության, վեներոլոգիայի և պերդաբանության բաժանմունք, Մոհամեդ-VI, Համալսարանական ԲԿ, Ուժդա, Մարոկկո
** Համաճարակաբանական, կլինիկական հետազոտությունների և հանրային առողջության լաբորատորիա: Բժշկության և դեղագործության ֆակուլտետ, Մոհամեդ-VI համալսարան, Ուժդա, Մարոկկո
hasnae.sad1994@gmail.com

Դեղինակները հայտարարում են, որ այս հրապարակմամբ որևէ շահ չեն հետապնդում:

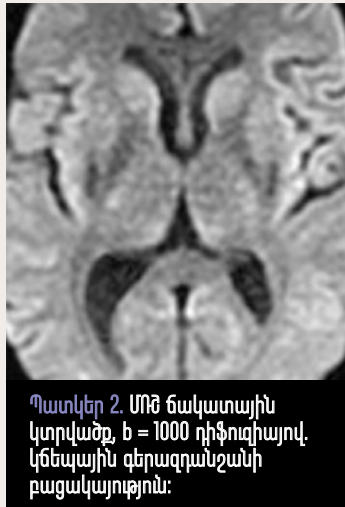
ԳՊՈՒՄՆԵՐ

1. Ibad S, Tahir M. Favoure Racouchot syndrome with scalp involvement: a case report. Pak Armed Forces Med J 2021;71(1):373-74.
2. Paganelli A, Mandel VD, Kaleci S, Pellacani G, Rossi E. Favre-Racouchot disease: systematic review and possible therapeutic strategies. J Eur Acad Dermatol Venereol 2019;33(1):32-41.

Սա ի՞նչ է



Պատկեր 1. Գլխուղեղի ՄՌՃ՝ ճակատային կտրվածք T2 ռեժիմում (Ա) և լայնական կտրվածք՝ T1 GADO+ ռեժիմում (Բ): Կճեպների (putamen) երկկողմանի և համաչափ ախտահարում հեղուկային գերազրանջանում T2-ում, ցածր ազրանջանում T1-ում, որը չի փոխել ինտենսիվությունը զարդիոնիումի ներարկումից հետո՝ կապված կճեպային մեռուկացման հետ:



Պատկեր 2. ՄՌՃ ճակատային կտրվածք, b = 1000 դիֆուզիայով. կճեպային գերազրանջանի բացակայություն:

Սիհամ Նազրի,
Վիդադ Աբու,
Իման Քամաուփ,
Նարոփս Աիշունի,
Իման Ակիկեր
Ռենտգենաբանություն
բաժանմունք,
Մուհամեդ-VI,
Համալսարանական
ԲԿ,
Ռուդա, Մարոկկո
nasri_siham@
hotmail.fr

Հեղինակները
հայտարարում
են, որ այս
հրապարակմամբ
որևէ շահ չեն
հետապնդում:

Մեթանոլային թունավորում

36-ամյա այս տղամարդը, քրոնիկ ալկոհոլամուլ, ընդունվել էր ակնաբուժական բաժանմունք երկկողմանի կուրության հետազոտության համար: Պատճառահետևանքային գնահատման նպատակով արված ակնակապճա-գլխուղեղային ՄՌՃ-ը ցույց էր տալիս կճեպների (putamen) ախտահարում երկկողմանի և համաչափ հեղուկային ազրանջանման տեսքով գերինտենսիվ T2-ում (պատկեր 1Ա), թերինտենսիվ T1 և Flair ռեժիմներում, ընդ որում, առանց դիֆուզիայի սահմանափակման (պատկեր 2) և առանց գերազրանջանման կոնտրաստային նյութի ներարկման ժամանակ (պատկեր 1Բ), ինչը կապված էր կճեպի հեղուկային կեղծկիստոզային տիպի մեռուկացման հետ: Տեսողական ուղիները և ենթակեղևային սպիտակ նյութը ախտահարում չունեին: Մեթանոլային թունավորման ախտորոշումը հաստատվել էր արյան մեջ մեթանոլի բարձր մակարդակի պատճառով:

Մեթանոլային թունավորումը ծանր ախտահարում է, որի կենսական և գործառնական կանխատեսումը կախված է բուժումը վարելու արագությունից: Նկարագրվել են բազմաթիվ թունավորումներ կեղծված ալկոհոլի արտադրության մեջ մեթանոլի չարաշահման հետևանքով: Մեթանոլը առաջացնում է թթվածնային քաղցով պայմանավորված բջջային թունավորում, ինչը մրջնաթթվի կուտակման հետևանք է: Ախտահարումները գերակշռում են գլխուղեղի հիմային կորիզների, տեսողական ուղիների և սպիտակ նյութի ենթակեղևային ծայրամասային որոշ շրջանների մակարդակում: Նրանց երկկողմանի, անզամ համաչափ բաշ-

խումը խիստ արտահայտիչ է: Այդ ախտահարումները կարող են հասնել նաև ուղեղիկին ու ենթատեսաթմբին (hypothalamus)¹: Գլխուղեղի հիմային կորիզների ներսում կճեպների մեռուկը ամենահաճախ դիտարկվող ախտահարում է: Ավելին, ժամանակի ընթացքում այս ախտահարումները զարգանում են սկզբում այտուցային բաղադրիչով, որն այնուհետև իր տեղը զիջում է հեղուկային կեղծկիստոզային տիպի մեռուկացմանը: Աչքի ախտահարումը տեղի է ունենում ավելի ուշ, տեսանյարդի սկավառակի այտուցով, գույները տեսնելու խանգարմամբ և տեսողության սրության նվազմամբ՝ կապված ակնային նյարդաբորբի հետ²:

ԳՊՈՍՆԵՐ

1. Ayé YD, Ayé YM, Babo CJ, Bouh KJ, Amonkou AA. Atteintes putaminales au cours d'une intoxication à l'alcool frelaté : à propos d'un cas. Société de l'anesthésie réanimation d'Afrique francophone, juillet 2012;17. <https://bit.ly/3vTjygy>
2. Moussala M, Fotofo JM, Njamshi A, Esiene A. 558 Manifestations oculaires de l'intoxication aiguë au méthanol : à propos d'une intoxication de masse au Cameroun. J Fr Ophtalmol 2005;28:302.

Իրազեկ լինելով, որ տարբեր հիվանդություններ կարող են կապված լինել գլյուտենի հետ, հարկ է չանտեսել այն իրավիճակները, որոնք «պարտադրում» են հրաժարվել գլյուտենից:

Մանկաբուժություն Գլյուտենի նկատմամբ անհանդուրժողականություն. ախտորոշում և խորհուրդներ

ժյուլի Լեմալ
Տրուա
հիվանդանոցի
Մանկական
գաստրոլոտե-
րոլոգիայի
և սնուցման
բաժանմունք,
Պետական
օժանդակության
փարիզյան
հիվանդանոցների
միավորում
(AP-HP), Սորբոնի
համալսարան,
Փարիզ, Ֆրանսիա
julie.lemale@aphp.fr

Հեղինակը
հայտնում է, որ
մասնակցել է
գիտատղմների
(իրականացրել
գիտական
աշխատանքներ,
հաշվետվություններ,
փորձաքննություն,
խորհրդատվու-
թյուն), և ճանա-
պարհորդական
ձախսերը
հոգացել են
Biocodex, Danone,
Nestlé, Biostime,
Mead Johnson,
AbbVie, AdarPharma
Solutions
ընկերությունները:

Գլյուտենի նկատմամբ անհանդուրժողականությունը կամ ցելիակիան համակարգային իմունային խանգարում է, որն առաջանում է գլյուտեն ընդունելու պարագայում և կարող է սկսվել ցանկացած տարիքում: Այս հիվանդության գնահատված հաճախականությունը Ֆրանսիայում 1/150-ից մինչև 1/200 մարդ է կամ, այլ կերպ ասած, բնակչության մոտ 1%-ը: Այն զարգանում է գենետիկորեն նախատրամադրված անձանց շրջանում. իրապես, համաձայն գնահատումների՝ HLA-DQ2 ալելը և/կամ HLA-DQ8 ալելն առկա է դեպքերի 98%-ում:

Հացահատիկային գլիադինը (ցորեն, գարի, տարեկան) ենթարկվում է հյուսվածքային տրանսգլուտամինազի ազդեցությանը բարակ աղիում: Այս ֆերմենտը խթանում է սպիտակուցների դեզամիդացումը՝ առաջացնելով բացասական լիցքավորված սպիտակուցային մնացորդներ, որոնք խնամակցություն ունեն հակազեն ներկայացնող բջիջների մակերեսին առկա դրական լիցքավորված HLA-DQ-ի նկատմամբ: Դրանց նույնականացումը T լիմֆոցիտների կողմից առաջացնում է իմունային ռեակցիա՝ բորբոքամետ ցիտոկինների արտազատմամբ, որը հանգեցնում է աղիքային լորձաթաղանթի քայքայման, ինչպես նաև թավիկների ենթամթոջականից մինչև ամբողջական ապաճման:

Մինչ օրս գենետիկորեն նախատրամադրված անձանց համար որևէ կան-

խարզելից մեթոդ գոյություն չունի. ամենաթարմ ռանդոմիզացված ստուգիչ հետազոտությունների համաձայն՝ երկար ժամանակ քարոզվող՝ կրծքով կերակրումը իրական պաշտպանություն չի ապահովում^{1,2}: Նույն կերպ՝ գլյուտենի վաղ ներմուծումը սննդի մեջ չի նվազեցնում ցելիակիայով հիվանդանալու հետագա վտանգը նախատրամադրվածություն ունեցող երեխաների շրջանում: Գլյուտեն չպետք է ներմուծվի մինչև 4 ամսական հասակը: Ցանկալի է սննդամթերքի բազմազանացման սկզբնական շրջանում սահմանափակել դրա քանակությունը, ապա աստիճանաբար ավելացնել մինչև 1 տարեկանը³:

Հետերոզենության պատճառով ցելիակիան հազվադեպ է ախտորոշվում մանկաբուժության մեջ

Գաստրոնէստրոլոգիայի, լյարդաբանության և մանկական սնուցման եվրոպական ընկերակցության (ESPGHAN) փորձագետները երեխաների շրջանում ցելիակիան ախտորոշելու համար 2012 թ. մշակել էին խորհրդատվական փաստաթուղթ, ներառյալ՝ որոշակի իրավիճակներում մարտոդական խորոպակի բիոպսիայից խուսափելու հնարավորության մասին⁴: Հիմնվելով նոր տվյալների վրա՝ նրանք 2020-ին թարմացրել են այս չափանիշները⁵:

Նման ախտորոշում պետք է կատարվի սննդանյութերի ներծծման խանգարումների դասական պատկերի դեպքում, երբ առկա է քրոնիկական փորլուծություն, աճի դանդաղում և քաշի կորուստ: Այնուամենայնիվ, մի շարք աշխատություններ ցույց են տվել, որ պակաս առանձնահատուկ ախտանշաններ, ինչպիսիք են գրգռուն աղու համախտանիշը՝ փորլուծությամբ, երկաթի անբավարարությամբ պայմանավորված սակավարյունությունը, քրոնիկական փորկապությունը, բերանի խոռոչի կրկնվող աֆթոզ կամ ատամի էմալի անոմալիաները, պետք է հուշեն մանկական ցելիակիայի մասին⁶: Բացի դրանից՝ այս հիվանդությունը պետք է փնտրել ընտանեկան անամնեզում առկա որոշակի համատեքստում՝ աուտոիմուն խանգարումների կամ որոշ համախտանիշների (համր կամ գաղտնի ձևեր) դեպքում:

Գործնականում փորձագետները խորհուրդ են տալիս երեխաների շրջանում այս հիվանդությունը փնտրել որոշ նշանների ու ախտանշանների դեպքում ([աղյուսակ 1](#))⁵:

Ե՞րբ է պահանջվում բիոպսիա

Ընդհանուր իմունոլոգիայի A-ի (IgA) և տրանսգլուտամինազի դեմ ուղղված IgA-ի (հակատրանսգլուտամինազային IgA հակամարմիններ՝ ՅՏԳՀ) կոնցենտրացիայի որոշումը ցուցվում է որպես առաջին շարքի նշանակում, երբ երեխայի մոտ կա ցելիակիայի կասկած, կամ նա բարձր ռիսկի խմբում է՝ անկախ ախտանշանների առկայությունից:

Նից և տարիքից: Նախնառաջ հարկավոր է համոզվել, որ երեխան սպառում է նորմալին համապատասխան քանակությամբ գլյուտեն:

- Եթե IgA տիպի ՉՏԳՅ-ի արյան կոնցենտրացիան 10 անգամ մեծ է կամ հավասար նորմալի վերին սահմանին՝ չեմ, որը կանխատեսում է աղու ախտահարում՝ թավիկների մասնակի կամ ամբողջական ատրոֆիայով (Մարշի դասակարգում՝ II/III աստիճան, [արդյունակ 2](#)), և եթե երկրորդ նմուշը ցույց է տալիս էնդոմիզիումի դեմ ուղղված IgA տիպի հակամարմինների առկայություն (հակաէնդոմիզիումային IgA հակամարմիններ՝ ՉԷՅ), ցելիակիայի ախտորոշումը կարող է հաստատվել առանց բիոպսիայի, ներառյալ՝ երբ երեխան չունի ախտանշաններ⁷: Արյան այս երկրորդ նմուշառումն անհրաժեշտ է, քանի որ IgA տիպի ՉԷՅ-ը խիստ առանձնահատուկ են: Դա հնարավորություն կտա հաշվի չառնել կեղծ դրականները՝ հաստատելով ցելիակիային բնորոշ ատոֆոնոն ծագումը: Այս ռազմավարությունը պահանջում է ծնողների և երեխայի համաձայնությունը, եթե հնարավոր է:

- Եթե IgA տիպի ՉՏԳՅ դրական են, սակայն չեն հասնում նորմալի վերին սահմանի տասնապատիկ արժեքին, հարկավոր է իրականացնել մարսողական խողովակի վերին հատվածների էնդոսկոպիա՝ բիոպսիայով:

- Եթե IgA տիպի ՉՏԳՅ-ի կոնցենտրացիան ցածր է (տվյալ տարիքի նորմայից պակաս կամ 0,2 գ/լ-ից պակաս 3 տարեկանից բարձր երեխաների դեպքում), ցուցվում է IgG-ի շիճուկային կոնցենտրացիայի որոշում (դեզամինացված գլիադինի պեպտիդների դեմ ուղղված IgG տիպի հակամարմիններ կամ ՉԷՅ կամ ՉՏԳՅ): Եթե այս առաջին թեստերից մեկը դրական է, խորհուրդ է տրվում երեխային ուղղորդել գաստրոէնտերոլոգ-մանկաբույժի մոտ՝ իրականացնելու համար մարսողական խողովակի վերին հատվածի էնդոսկոպիա՝ բիոպսիայով:

Չամարվում է, որ առանց հյուսվածաբանական ախտահարման կամ չնչին ախտահարումով դրական IgA տիպի ՉՏԳՅ և ՉԷՅ ունեցող բուժառուները գաղտնի ցելիակիա ունեն: Այնուամենայնիվ, նման արդյունքներ կարող են նկատվել բիոպսիայի ժամանակ գլյուտենի քիչ սպառման, նմուշառման վատ

ՑԵԼԻԱԿԻԱՅԻ ՆՁԱՆՆԵՐ ՈՒ ԱՆՏԱՆՁԱՆՆԵՐԸ

Մարսողական նշաններ	Քրոնիկական կամ անկանոն փորլուծություն Սովորական բուժման չենթարկվող քրոնիկական փորկապություն Որովայնի քրոնիկական ցավեր Որովայնի փքլածություն
Արտամարսողական նշաններ	Քաշի նվազում, աճի դանդաղում (քաշ և/կամ հասակ) Սեռական հասունացման ուշացում, ամենորեա Գյուրագրգիռություն, քրոնիկական հոգնածություն Նեյրոպաթիա Յոդաբորբ, հոդացավ Երկաթի քրոնիկական անբավարարությամբ պայմանավորված սակավարյունություն Ոսկրերի հանքային խտության նվազում (օսթեոպենիա, օսթեոպորոզ) Կրկնվող կոտրվածքներ Բերանի խոռոչի կրկնվող խոցեր, բերանաբորբ Չերպեսանման դերմատիտ (հանկարծակի և անցողիկ ցան) Մտամային էմալի վնասվածքներ Կարգի լաբորատոր ցուցանիշների խանգարումներ
Չատուկ իրավիճակներ	Ցելիակիա առաջին աստիճանի ազգականների շրջանում Ատոֆոնոն պաթոլոգիա. շաքարային դիաբետ տիպ 1, թիրեոիդիտ, պարոնիմալ հիվանդություն Դառնի համախտանիշ, թյուրների համախտանիշ Ուլցերոսի համախտանիշ IgA-ի անբավարարություն

Արդյունակ 1.

ԴԱՍԱԿԱՐԳՈՒՄԸ՝ ԸՍՏ ՄԱՐՅԻ

Մարշ I	Ներէպիթելային լիմֆոցիտոզ
Մարշ II	Ներէպիթելային լիմֆոցիտոզ՝ լիբերկունյան գեղձերի հիպերպլազիայով
Մարշ III	Ա. թավիկների մասնակի ատրոֆիա Բ. թավիկների ենթամբողջական ատրոֆիա Գ. թավիկների ամբողջական ատրոֆիա

Արդյունակ 2.

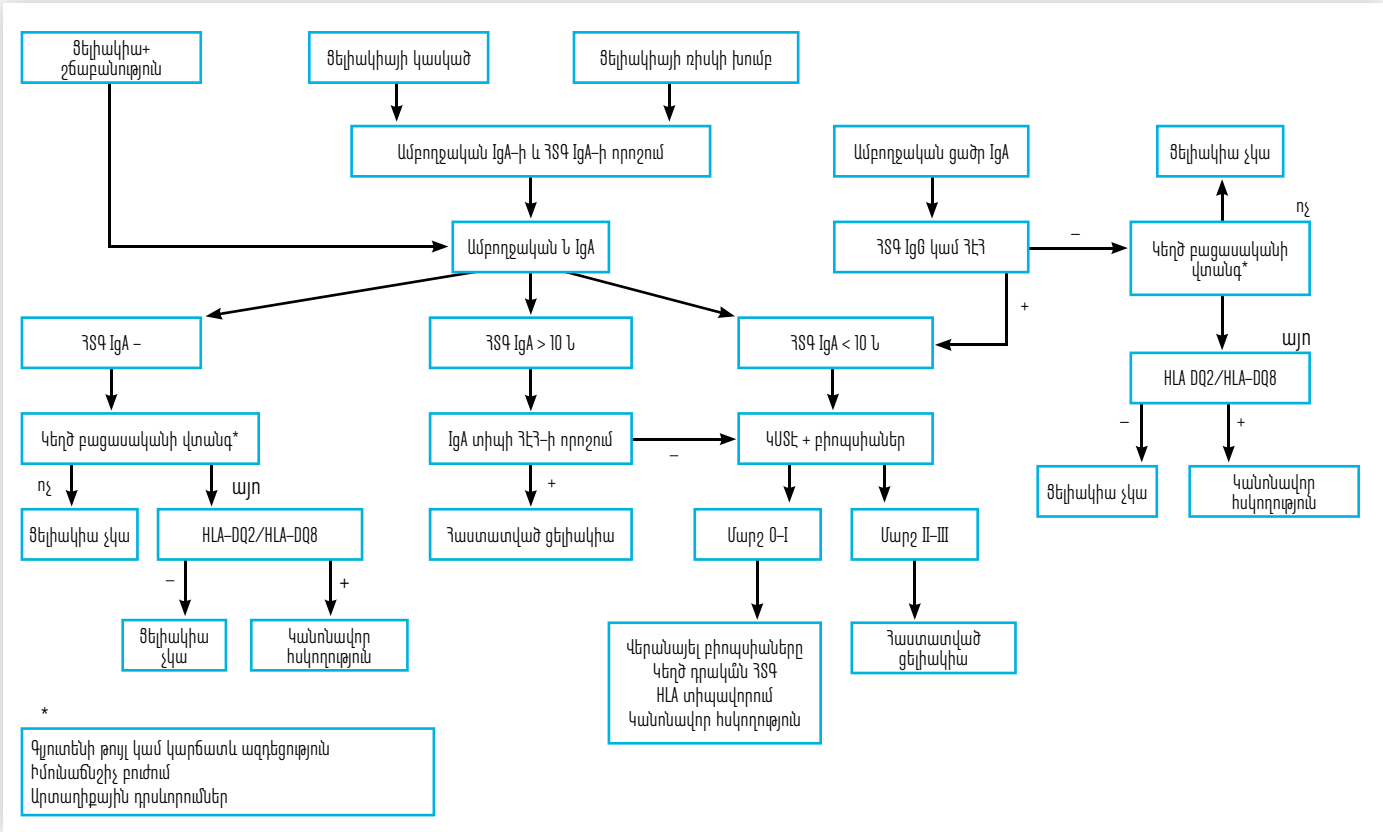
պայմանների կամ ստուգման պահին բիոպտատների սխալ կողմնորոշման դեպքում: Այս տվյալների ստուգումն անհրաժեշտ է թաքնված ցելիակիան իրական ցելիակիայից տարբերելու համար:

Մարշ I տիպի հյուսվածաբանական ախտահարումները ժամանակի ընթացքում մեծացնում են թավիկների հետաճի վտանգը՝ համեմատած հյուսվածաբանական ախտահարման բացակայության հետ⁸: Ուստի անհրաժեշտ է երկարատև կլինիկական և կենսաբանական հսկողություն (շիճուկային Նշիչներ, նոր բիոպսիաներ): Ցելիակիայի սքրինինգի մեթոդները հստակորեն սահմանված են ([պատկեր](#))⁵:

Ցելիակիա՝ առանց գլյուտենի խիստ սննդակարգ ամբողջ կյանքի ընթացքում

Չիվանդության ախտորոշումից հետո հարկավոր է անցնել խիստ սննդակարգի՝ բացառելով ցորենը, տարեկանը և գարին: Թույլատրվում է օգտագործել վարսակ, սակայն՝ քիչ քանակությամբ: Խորհուրդ է տրվում դիմել մենդաբանի: Մենդի համալրումը որոշ միկրոնուտրիենտներով կախված է դիտարկվող անբավարարություններից: Մանկապարտեզի և դպրոցի համար անհրաժեշտ է մշակել անհատականացված ընդունելության նախագիծ (ԱԸՆ-ՔԱԻ)⁹ համապատասխան սննդային զամբյուղով:

ԳԻՏԵԼԻՔԻ ՇՏԵՄԱՐԱՆ ՑԵԼԱԿԻԱ



Պատկեր. Երեխաների մոտ ցելիակիայի սքրինինգի եղանակներ ՉՏԳ՝ հակատրանսգլոտամինազ, ՉՏԳ՝ հակաէնդոմիզիոմային հակամարմիններ, ՎՍԷ՝ կերակրափողի, ստամոքսի խոռոչի և տանսերկումատնյա աղիքի էնդոսկոպիա, Ն՝ նորմա:

Շնտանիքներն ունեն փոխհատուցող ամսական նպաստի իրավունք, որպեսզի կարողանան գնել գլյուտեն չպարունակող սնունդ: Անհրաժեշտ է հիվանդի եղբայրներին և քույրերին առաջարկել համակարգված սքրինինգ: Կլինիկական և կենսաբանական հսկողություն իրականացվում է յուրաքանչյուր վեց ամիսը մեկ: ՉՏԳ-ի նորմալացումը կարող է տևել մի քանի ամիս: Հույժ կարևոր է հետևել սննդակարգին, քանի որ գլյուտենի կանոնավոր օգտագործման դեպքում երկարաժամկետ կարվածքով նկարագրվում են բարդություններ (օստեոպենիա, քաղցկեղ, այլ աուտոիմունային հիվանդություններ):⁹:

Գլյուտենի հետ կապված այլ հիվանդություններ

Մասնավորապես ցորենը, բացի ցելիակիայից, կարող է նպաստել նորածինների և երեխաների այլ հիվանդությունների ի հայտ գալուն:

Ցորենի նկատմամբ IgE-միջնորդավորված ալերգիա. խիստ բացառում, հաճախ ժամանակավոր

Ցորենի նկատմամբ IgE-միջնորդավորված ալերգիան Եվրոպայում հանդիպում է երեխաների մոտ 1%-ի շրջանում: Դրսևորվում է կլինիկական Նշաններով, ինչպիսիք են՝ եղնջացանը, Զվինկեի այտուցը, բրոնխոսպազմը, փսխումը կամ նույնիսկ անաֆիլակտիկ շոկը, որն առաջանում է ցորեն օգտագործելուց հետո ռոպենների ընթացքում: Այս ախտորոշման կասկածի դեպքում կարող է Նշանակվել առանձնահատուկ IgE-ի կոնցենտրացիայի որոշում: Հիվանդանոցային պայմաններում կարող է անցկացվել նաև բերանային ընդունման «սադրիչ» թեստ: Եթե ախտորոշումը հաստատվում է, ցորենի օգտագործումը խստով արգելվում է: Երկարաժամկետ կանխատեսումը հիմնականում բարենպաստ է, քանի որ երեխաների մեծամասնությունը դպրո-

ցական տարիքում ծեռք է բերում ցորենի նկատմամբ տանելիություն¹⁰:

Ցելիակիա չառաջացնող գլյուտենային գերզգայունությունը չի պարտադրում խիստ սննդակարգ

Ցելիակիա չառաջացնող գլյուտենային գերզգայունությունը սահմանվում է մարսողական (հաճախ՝ փքվածություն, փորլուծություն, որովայնային ցավեր) և ոչ մարսողական խանգարումներով (հաճախ՝ հոգնածություն, դյուրագրգռություն), որոնք առաջանում են գլյուտեն ընդունելուց հետո և հաճախ բարելավվում դրա հեռացումից հետո: Այս ախտորոշումը հաստատելու համար ցելիակիան և ցորենի նկատմամբ IgE-միջնորդավորված ալերգիան պետք է բացառել¹¹: Սակայն ոչ մի կենսաբանական հատուկ Նշիչ գոյություն չունի, ինչը հաճախ բարդացնում է ախտորոշումը: Ներկայումս ռանդոմիզացված

կրկնակի կույր հետազոտություններին մասնակից բուժառուների միայն մեկ երրորդն է համապատասխանում «ցելիակիա չառաջացնող գլյուտենային գերզգայունություն» սահմանմանը: Մյուսների դեպքում սննդակարգը հիմնականում ունենում է պլացեբո/սոցերո ազդեցություն:

Բազում ուսումնասիրություններ արձանագրել են գլխադիսի դեմ ուղղված IgG հակամարմինների մակարդակի բարձրացում (30-70%) ցելիակիա չառաջացնող գլյուտենային գերզգայունություն ունեցողների մոտ համեմատած ընդհանուր բնակչության հետ (2-8%): Այս բուժառուների շրջանում HLA-DQ2 կամ HLA-DQ8 հապլոտիպի տարածվածությունը փոքր-ինչ ավել է՝ հասնում է շուրջ 50%-ի՝ ընդհանուր բնակչության շրջանում 40%-ի համեմատ: Յուսվածաբանության դերը ներկայումս սահմանափակ է, այն հիմնականում ծառայում է ցելիակիան բացառելուն: Մի շարք ուսումնասիրությունների համաձայն՝ ցելիակիա չառաջացնող գլյուտենային գերզգայունությամբ որոշ հիվանդներ ունեն ներէպիթելային լիմֆոցիտոզ (Մարշ I դասակարգում): Որպես անհատականացված կլինիկական միավոր՝ ցելիակիա չառաջացնող գլյուտենային գերզգայունության գոյությունը վիճելի է: Իսկապես, որոշ հիվանդներ կարող էին արձագանքել ցորենի այլ բաղադրիչների ազդեցությանը, ինչպիսիք են՝ ածխաջրերը, խմոր-

վող օլիգոսախարիդները, դիսախարիդները, մոնոսախարիդները և բազմատոմ սպիրտները (կամ FODMAP-ները՝ fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols) կամ ցորենի այլ բորբոքամետ ազդեցություն ունեցող սպիտակուցները, ամիլազ-տրիպսինի արգելակիչները: Կասկածի դեպքում որոշակի ժամանակահատվածում կարելի է փորձել գլյուտեն չպարունակող սննդակարգ: Ընդհանուր առմամբ, խիստ բացառում անհրաժեշտ չէ, քիչ քանակությամբ գլյուտենը տանելի է: Պարզապես հարկավոր է կանոնավոր կերպով ստուգել տանելիության այդ շեմը, քանի որ ամենից հաճախ երեխան աստիճանաբար ունակ է դառնում «նորմալ» քանակությամբ գլյուտեն օգտագործել, ինչը հնարավորություն է տալիս գերծմալու անօգուտ ու սահմանափակող սննդակարգից:

ՑԵԼԱԿԻԱ ՉԱՌԱՋՏՆՈՂ ԳԼՅՈՒՏԵՆԱՅԻՆ ԳԵՐԶԳԱՅՈՒՆՈՒԹՅՈՒՆ ՇԱՐՈՒՆԱԿՈՒՄ Է ՄՆԱԸ ԲԱՆԱՎԵՏԵՐԻ ԱՌԱՐԿԱ

Ցելիակիայի առաջացնող գլյուտենային անհանդուրժողականությունը համեմատաբար ավելի տարածված է երեխաների և երեխաների շրջանում: Անկախ դրա դասական մարսողական ձևից, որը կարող է ուղեկցվել հասակի և քաշի աճի փոփոխություններով, այն

հարկավոր է հաշվի առնել մի քանի կլինիկական իրավիճակներում: Կասկածի դեպքում առաջին հերթին պետք է իրականացվի ընդհանուր իմունոգլոբուլին A-ի (IgA) և տրանսգլյուտամինազի դեմ ուղղված IgA-ի (ՉՏԳԳ) կոնցենտրացիայի որոշում որպես առաջին շարքի թեստ:

Ախտորոշումը հաստատելու համար մարսողական խողովակի բիոպսիան անօգուտ է, եթե ՉՏԳԳ-ի արյան կոնցենտրացիան 10 անգամ մեծ է կամ հավասար կամ ավելի վերին սահմանին, և եթե երկրորդ թեստը ցույց տա էնդոմիզիումի դեմ ուղղված IgA տիպի հակամարմինների առկայություն: Այլ դեպքերում պահանջվում է մարսողական խողովակի վերին հատվածների էնդոսկոպիա: Եթե ցելիակիա հիվանդությունը հաստատվում է, անհրաժեշտ է ամբողջ կյանքի ընթացքում պահպանել առանց գլյուտենի խիստ սննդակարգ: Նորածինների և երեխաների շրջանում կարող են դիտվել գլյուտենի հետ կապված այլ պաթոլոգիաներ՝ ցորենի նկատմամբ IgE-միջնորդավորված ակերզիա, որի կլինիկական նշաններն ի հայտ են գալիս սննդի ընդունումից անմիջապես հետո, և ցելիակիա չառաջացնող գլյուտենային գերզգայունություն՝ այլ ախտորոշումների բացառումներից հետո վկայակոչվող ախտորոշում, որի ինքնուրույն կլինիկական միավոր հանդիսանալը շարունակում է մնալ քննարկումների առարկա:

RÉSUMÉ INTOLÉRANCE AU GLUTEN EN PÉDIATRIE : DIAGNOSTIC ET RECOMMANDATIONS

L'intolérance au gluten, ou maladie cœliaque, est relativement fréquente mais reste sous-diagnostiquée en pédiatrie du fait de sa présentation hétérogène. En dehors du tableau classique de malabsorption, avec diarrhée et retard de croissance, elle doit être recherchée en cas d'antécédents familiaux de maladie cœliaque, d'auto-immunité et dans le cadre de certains syndromes. D'autres signes cliniques ou biologiques doivent également évoquer ce diagnostic. Toute suspicion impose le dosage des IgA totales et des IgA antitransglutaminase. Que l'enfant soit symptomatique ou non, si les taux d'IgA antitransglutaminase sont supérieurs à 10 fois la limite supérieure à la normale, et si les IgA anti-endomysium, dosées sur un deuxième prélèvement, sont également positives, le diagnostic peut être posé sans endoscopie digestive haute avec biopsies, après accord de la famille. La prise en charge repose sur un régime strict du gluten à vie.

SUMMARY GLUTEN INTOLERANCE IN INFANTS AND CHILDREN: WHAT DIAGNOSIS AND WHAT RECOMMENDATIONS?

Gluten intolerance or celiac disease is a relatively common pathology that is still underdiagnosed in pediatrics due to its heterogeneous presentation. Apart from the classic form of malabsorption with diarrhea and growth retardation, pathology should be sought in the event of a family history of celiac disease, autoimmunity and in the context of certain syndromes. Other clinical or laboratory signs should also suggest the diagnosis. Any suspicion should lead to assays for total IgA and anti-transglutaminase IgA. If the child is symptomatic or not, the absence of upper gastrointestinal endoscopy with biopsies is possible to make the diagnosis after agreement of the family, if the levels of anti-transglutaminase IgA are greater than 10 times the upper limit of normal, and if the anti-endomysium IgA, assayed on a second sample, are also positive. Management is based on a strict gluten-free diet.

ԴՊՈՒՆԵՐ

1. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med* 2014;371:1304–15.
2. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med* 2014;371:1295–303.
3. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N, et al. Complementary feeding: A position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:119–32.
4. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136–60.
5. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70:141–56.
6. Kansu A, Kuloglu Z, Demir A, Aytac Yaman I, Turkish Celiac Study Group. Yield of coeliac screening in abdominal pain-associated functional gastrointestinal system disorders. *J Paediatr Child Health* 2015;51:1066–70.
7. Jansen M, van Zelm M, Groeneweg M, Jaddoe V, Dik W, Schreurs M, et al. The identification of celiac disease in asymptomatic children: the Generation R Study. *J Gastroenterol* 2018;53:377–86.
8. Auricchio R, Tosco A, Piccolo E, Galatola M, Izzo V, Maglio M, et al. Potential celiac children: 9-year follow-up on a gluten-containing diet. *Am J Gastroenterol* 2014;109:913–21.
9. Cosnes J, Nion-Larmurier I. Complications of celiac disease. *Pathol Biol* 2013;61:e21–6.
10. Ricci G, Andreozzi L, Cipriani F, Giannetti A, Gallucci M, Caffarelli C. Wheat allergy in children: a comprehensive update. *Medicina* 2019;55:400.
11. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2015;148:1195–204.



Santé Arménie

Caring, training and building in Armenia

Էնդոմետրիոզը մտահոգիչ ախտահարում է՝ բազմագործոնային և բազմօջախային, որի բուժումը պետք է լինի բազմամասնագիտական և համահունչ արդիականացված խորհրդատվությամբ:

Մարսողական Էնդոմետրիոզ

Անտիգա Մե
Գաստրոլոգ-ստե-
րոլոգիայի
բաժանմունք,
Դեմնետ
գինվորական
հոսպիտալ,
Լիոն, Ֆրանսիա
[laetitia.mais@
hotmail.fr](mailto:laetitia.mais@hotmail.fr)

Յեղինակը
հայտարարում
է, որ այս
հրապարակմամբ
որևէ շահ չի
հետապնդում:

Էնդոմետրիոզն առաջին հերթին գինեկոլոգիական հիվանդություն է, որն ունի հյուսվածքաբանական սահմանում և երբեմն բարդ կլինիկա: Բնորոշվում է արգանդի խոռոչից դուրս Էնդոմետրիալ գեղձերի կամ ստրոմայի ծավալմամբ: Վերջին տարիներին ավելի լայն տարածում ստացած այս հիվանդությունը հանդիպում է վերարտադրողական տարիքի կանանց շուրջ 10%-ի շրջանում¹: Լինելով հորմոնակախյալ (Էստրոգեններից)² այն կարող է անակտիվության և կոնքի քրոնիկական ցավերի պատճառ հանդիսանալ: Կա Էնդոմետրիոզի մի քանի ձև²՝ ադենոմիոզ, որը բնութագրվում է ներարգանդեկու (Էնդոմետրիումի) հյուսվածքի բազմաքանակ օջախների առկայությամբ արգանդի մկանային շերտում, մակերևութա-որովայնամզային, խոր կոնքային (ստորորովայնամզային) հատվածներում ինչպես նաև կիստոզային ձվարաններում (ձվարանների Էնդոմետրիոզ): Մարսողական ախտահարումը մաս է կազմում խոր կոնքային Էնդոմետրիոզի, որը սահմանվում է որպես հետորովայնամզային տարածություն և/կամ կոնքի օրգանների պատերն առնվազն 5 մմ խորությամբ ներթափանցող Էնդոմետրիոզային ախտահարում³: Այն առաջադիր է, երբ վերաբերում է միզապարկին, և հետադիր, երբ տեղակայված է սրբուկարգանդային կապանների, ուղիղ աղիք-հեշտոցային միջնապատի կամ ուղիղ և սիզմայան աղիներին վրա:

Դեռևս ոչ լիովին բացահայտված ախտաֆիզիոլոգիա

Յիմնական վարկածը, որ հնարավորություն է տալիս բացատրելու Էնդոմետրիումի բջիջների ոչ համաչափ միգրացիան արգանդի լորձաթաղանթից

դուրս ֆալուպյան փողերի ռեֆլյուքսն է (դաշտանային հետհոսք), որի ժամանակ Էնդոմետրիումի բջիջները գաղթում են և զարգանում իրենց համար ոչ բնորոշ վայրում կոնքում: Մյուս վարկածները ուշագրավ չեն համարվում (մյուլերյան մետապլազիա, Էնդոմետրիումի ցողունային բջիջների ոսկրածուծից, ավշային և անոթային խցանումներ): Բորբոքումը, իմունային երևույթները, ժառանգական գործոնները և ստերոիդային հորմոնների պինթեզը համակցված մեխանիզմներ են, որոնք նպաստում են Էնդոմետրիոզային օջախների ի հայտ գալուն և աճին: Էնդոմետրիոզի տարածումը կարող է սահմանվել ըստ AFSr սանդղակի (Պտղաբերության ամերիկյան ընկերակցության սանդղակ՝ վերանայված 1985 թ), որի դասակարգման աստիճանները կախված են ներթափանցման խորությունից (I՝ նվազագույն, II՝ միջին, III՝ չափավոր, IV՝ ծանր)⁴: Այս դասակարգումը նկարագրում է միայն խոր ներթափանցող Էնդոմետրիոզային ախտահարումները: Ահա թե ինչու Էնդոմետրիոզի հետազոտական հիմնադրամի (Stiftung Endometriose- Forschung [SEF]) գերմանախոս խմբի հեղինակներն առաջարկել են Նոր դասակարգում՝ ըստ Enzian-ի, վերանայված 2011 թ.: Այս պարզեցված դասակարգումն ախտահարված կանանց բաժանում է երեք խմբի, որոնցից C խմբում մարսողական խողովակի ախտահարումներով կանայք են⁵:

Վտանգ ներկայացնող տարբեր գործոններ

Էնդոմետրիոզը բազմագործոնային է, հատկապես կախված է ժառանգականությունից և միջավայրից²: Ընդգծվել է ժառանգականության և ընտանեկան զգալի նախահակվածության դեպքում, բազմաթիվ գեների ներգրավման դերը (ախտահարման վտանգը, ընդհանուր բնակչության համեմատ,

5 անգամ մեծ է, եթե կա Էնդոմետրիոզով հիվանդ՝ առաջին աստիճանի ազգական): Վտանգ ներկայացնող գործոններ են նաև տարիքը՝ 25-35 տարեկան, չծննդաբերած լինելը, վաղաժամ սեռահասունացումը, կարճ դաշտանային շրջափուլերը (տևողության և առատության ավելացմամբ), բարձր սոցիալ-տնտեսական մակարդակը: Էնդոկրինային խաթարիչների դերը հաճախ հիշատակվում է, թեև վիճարկելի է:

Մարսողական Էնդոմետրիոզը կլինիկական պրակտիկայում

Խոր Էնդոմետրիոզը սովորաբար կարող է ախտահարել սրբուկարգանդային կապանները (50% դեպքերում), հեշտոցի հետին կամարը (15%), աղիները, հիմնականում՝ ուղիղ աղու առաջնային ու սիզմայան աղի-ուղիղ աղի անցման հատվածը (6-30%)⁶, միզապարկը (10%), միզածորանները (3%), ինչպես նաև կոնքի խոռոչից դուրս՝ սիզմայան աղին, հաստ աղու աջ վերել հատվածը, կույրաղիքը, իսկ ավելի հազվադեպ՝ զստաղիքի ծայրային հատվածը²: Ախտահարումներն առավել հաճախ փոխկապակցված են և բազմօջախային. խոր Էնդոմետրիոզի ծանր ձևերի 50%-ը ուղիղ և սիզմայան աղիների ախտահարման դեպքերն են: Մարսողական Էնդոմետրիոզով ախտահարումը մեկուսի է միայն 10% դեպքերում:

Դաշտանային ռիթմը խոսուն է

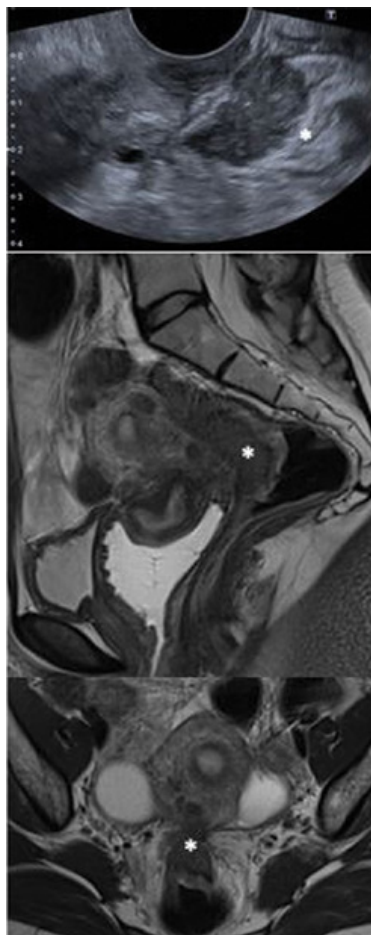
Ախտանշանները հայտնվում կամ սրվում են երկու տարբեր կլինիկական իրավիճակներում. մի դեպքում՝ երբ երիտասարդ կանայք (25-35 տարեկան) հղիանալու նպատակով դադարեցնում են հաբային հակաբեղմնավորիչների ընդունումը, մյուս դեպքում՝ փոքր-ինչ ավելի բարձր տարիքի կանանց (35-ից բարձր) շրջանում, որոնք հերթագայել են հաբային բեղմնավորիչների

ԳԻՏԵԼԻՔԻ ՇՏԵՄԱՐԱՆ ՄԱՐՍՈՂԱԿԱՆ ԷՆԴՈՄԵՏՐԻՈՋ

CHAPRON ET AL. ՈՒՍՈՒՄԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆ, 2004⁸: ՄՈՋ-Ն ԵՎ ՈՒԴԻՂ ԱՂՈՒ ԷՆԴՈՄԵՏՐԻՈՋԻ ԿՈՒՆԿՐԱՉՆԱԾԻՆ ԴԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ (ԷՈՒՁԳ) ԴԱՏԵՄԱՏՈՒԹՅՈՒՆ ՉԱՍՏ և ՈՒԴԻՂ ԱՂԻՆԵՐԻ ԱՆՏԱՏՎԱՐՈՒՄՆԵՐԸ ԱՆՏՈՐՈՑԵԼԻՄ: 81 ՎԻՐԱՅԱՏՎԱԾ ԲՈՒՃԱՌՈՒ, ՈՐՈՆՑԻՑ 34-Ը՝ ՄԱՐՍՈՂԱԿԱՆ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԻՈՎ:

	Ջգ	Առ	ԴԿԱ	ԲԿԱ
ՄՈՋ	76,5 %	97,9 %	96 %	85,2 %
Ուղիղ աղու ԷՈՒՁԳ	97,1 %	89,4 %	86,8 %	97,7 %

Աղյուսակ 1. Ջգ – Ջգայունություն, Առ – Առանձնահատկություն, ԴԿԱ – Դրական կանխատեսող արժեք, ԲԿԱ – Բացասական կանխատեսող արժեք:



Պատկեր. Մարսողական հանգուցի ուլտրաձայնային և ՄՈՋ պատկերը՝ միջպատային, ուղիղ աղի-սիզմայաձև աղի անցման մակարդակում (*): Վերևից ներքև՝ ներհիշտոցային ուլտրաձայնային հետազոտություն, ուղիղ աղի-սիզմայաձև աղի անցման հատվածի առաջային պատով անցնող առաջահետին կտրվածք, միզապարկով և արգանդով անցնող առաջահետին կտրվածք՝ ՄՈՋ T2-ռեժիմում, արգանդով և ձվարաններով անցնող լայնական կտրվածք՝ ՄՈՋ T2-ռեժիմում:

ընդունման և հիդիոթյան (ծննդաբերության մեջ) ժամանակահատվածները և այժմ ցանկանում են հակաբեղմնավորիչները փոխարինել ներարգանդային պարույրով:

Կոնքի հետին խոր էնդոմետրիոզի մասին հուշող գործառնության Նշաններն են՝ կոնքի քրոնիկական ցավերը դաշտանի ժամանակ, ներառյալ՝ դիսմենորեան և դիսխեզիան (կոնքի ցավ հիմնականում կղազատումից առաջ), խոր դիրքային և հետին դիսպարեունիան՝ սրբոսկրաբանության կապանների կամ հեշտոցի հետին պատի պատահարման դեպքում, դաշտանային շրջափուլից դուրս կոնքի քրոնիկական ցավերը և անպտղությունը⁹:

Կարևոր է բուժառնչի հարցուփորձը պատանշանների շրջափուլային բնույթի վերաբերյալ, որոնք ավելի վառ են արտահայտվում շուրջդաշտանային շրջանում:

Ֆրանսերեն վավերացված խոր էնդոմետրիոզ պատորոշող միակ հարցաթերթիկը ներառում է դաշտանի ընթացքում կղազատման ցավերը և խոր ծանր դիսպարեունիան (SUU (տեսողական անալոգային սանդղակ) ≥ 8): Այն հնարավորություն է տալիս պատորոշելու հետին խոր էնդոմետրիոզը՝ 74,5% զգայունությամբ և 68,7% առանձնահատկությամբ⁸:

Դաշտանային ուղիղաղիքային արյունահոսությունն առկա է ուղիղ աղու պատահարման 10%-ից պակաս դեպքերում, սակայն առանձնահատուկ չէ, քանի որ կարող է լինել նաև դաշտանային թուրքային հիվանդության արդյունք:

Ուշադիր լինել գրգռուն աղու դեպքում

Գրգռուն աղու համախտանիշը (ԳԱԳ) նույնպես կարող է խոսել էնդոմետրիոզի առկայության մասին՝ ուղեկցվելով

փորլուծությամբ և փորկապությամբ, որովայնի ցավով՝ կղազատման ցանկություն առաջացնող հաստաղիքային կծկանքների կամ տենեզմների (կղազատման ցանկությամբ ուղեկցվող հետանցքի ցավոտ կծկանքներով) տեսքով: Ըստ մետաֆորլուծության՝ այն մոտավորապես 3,6 անգամ ավելի տարածված է էնդոմետրիոզով տառապող կանանց, քան ընդհանուր բնակչության շրջանում⁹: ԳԱԳ-ը երբեմն մի քանի տարով կարող է հետաձգել էնդոմետրիոզի պատորոշումը և բուժումը:

Վերջապես, (ենթա)անանցանելիության համախտանիշը կարող է մարսողական ստենոզային պատահարման կասկածի տեղիք տալ (խոր էնդոմետրիոզով տառապող կանանց մոտ 25%)¹⁰ կամ կապված լինել կպումների հետ, որոնք առաջացել են խոր էնդոմետրիոզ ցուցումով վիրահատության ենթարկվածների մոտ:

Գրականության մեջ կոնքի ներքին շրջափուլների դրական կանխատեսող արժեքը տարբեր կերպ է գնահատվում պայմանավորված հիվանդության տարածվածությամբ և տարաբնույթ ձևերով: Զեշտոցային ներքին շրջափուլը, գինեկոլոգիական հետազոտությունը հայելիով, ինչպես նաև ուղիղ աղու մատնազննումը ֆիզիկական զննման կարևոր մաս են, թեև ուղիղ աղու շրջափուլում ոչ նորմալ է մարսողական էնդոմետրիոզի 35%-ի դեպքերում⁹:

Երեք պատկերային հետազոտություններ, որ էտալոնային են

Ախտորոշման մասին մտածելուց հետո պահանջվում է կատարել լրացուցիչ ոչ ինվազիվ հետազոտություններ: Էնդոմետրիոզի առաջընթացը խորապես ուսումնասիրելու համար անհրաժեշտ

ԳԻՏԵԼԻՔԻ ՇՏԵՄԱՐԱՆ ՄԱՐՍՈՂԱԿԱՆ ԷՆԴՈՄԵՏՐԻՈՋ

ՔԱՂՎԱԾՔՆԵՐ 2018 Թ. ԱԲԱ/ՖԳՄԱՔ ՈՒՂԵՑՈՒՑՑՆԵՐԻՑ
ՀԱԿԱՔԵՂՄԱՎՈՐԻՑՆԵՐԻ ՕԳՏԱԳՈՐԾՄԱՆ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՊՐԱԿՏԻԿԱՆ 7 ԷՆԴՈՄԵՏՐԻՈՋԻ ՀԱՄԱՏԵՔԱՏՈՒՄ

<p>ԷՊՅ-ի ոչ հակաբեղմնավորիչ առավելությունները</p>	<p>Էստրոգեն-պրոգեստոգենների տեղը ցավոտ էնդոմետրիոզի բուժման և հետվիրահատական ախտակրկնությունների կանխարգելման գործում կրկին քննարկվել է ԱԲԱ-ի կողմից հաստատված՝ ՖԳՄԱՔ-ի խորհրդատվության մեջ՝ որպես առաջին շարքի հորմոնային դեղամիջոց: Ազդեցությունը նկատվում է բուժման ընթացքում և անհետանում դադարեցնելու պես: Բավարար հետազոտություններ չկան՝ հստակեցնելու համար ԷՊՅ-ի շարունակական կիրառման առավելությունները ցավոտ էնդոմետրիոզով հիվանդների մոտ, վիրահատական միջամտության և արտահայտված դիսմենորեայի բացակայության պայմաններում: Էստրոգեն-պրոգեստոգեններով հակաբեղմնավորումն առաջարկվում է որպես առաջին շարքի բուժում ցավոտ էնդոմետրիոզի (աստիճան Բ) դեղաբուժման ժամանակ: Եթե հիվանդը չի պլանավորում հղիություն, խորհուրդ է տրվում նշանակել հետվիրահատական հորմոնային բուժում՝ ցավոտ էնդոմետրիոզի կրկնության վտանգը նվազեցնելու և բուժառույժ կյանքի որակը բարելավելու նպատակով (աստիճան Բ): Էստրոգեն-պրոգեստոգենները ցուցված են վիրահատված էնդոմետրիոզների կրկնությունը կանխելու համար (աստիճան Բ): Խորհուրդ է տրվում շարունակել ԷՊՅ-ն, քանի դեռ տանելիությունը լավ է, և հղիանալու ցանկություն չկա (աստիճան Բ): Դիսմենորեայի դեպքում նախապատվությունը հարկավոր է տալ ԷՊՅ շարունակական կիրառման սխեմային (աստիճան Բ): Ելնելով թրոմբոէմբոլիայի վտանգից՝ խորհուրդ է տրվում խստորեն հետևել էստրոգեն-պրոգեստոգեն հակաբեղմնավորիչների օգտագործման կանոններին (աստիճան Բ):</p>
<p>Միայն պրոգեստոգեն պարունակող հակաբեղմնավորիչների ոչ հակաբեղմնավորիչ առավելությունները</p>	<p>Եթե հիվանդը չի պլանավորում հղիություն, էստրոգեն-պրոգեստոգենների հակացուցման պարագայում պրոգեստոգեն հակաբեղմնավորումը կարող է առաջարկվել որպես ցավոտ էնդոմետրիոզի բուժման երկրորդ շարքի բուժում (աստիճան Բ/Գ):</p>
<p>ԱԳ-ի և ՆԱՊ-ի ոչ հակաբեղմնավորիչ առավելությունները</p>	<p>52 մգ ԱԳ-ով և ԱՊ-ը թույլ է տալիս նվազեցնել չվիրահատված հիվանդների ցավի աստիճանը, ինչպես նաև ցավոտ ախտակրկնությունների վտանգը և բարելավել հետվիրահատական շրջանում գտնվող հիվանդների կյանքի որակը՝ ցուցաբերելով ԱԳ-ն նման ազդեցություն: Հղիության ցանկության բացակայության դեպքում խորհուրդ է տրվում, որպես առաջին շարքի բուժում, կիրառել 52 մգ ԱԳ-ով ներարգանդային պարույր, ինչպես ԷՊՅ՝ վիրահատական միջամտությունից հետո ցավոտ էնդոմետրիոզի դեպքում (աստիճան Բ):</p>

Աղյուսակ 2. ՖԳՄԱՔ՝ Ֆրանսիացի գինեկուրյանների և մանկաբարձների ազգային քուլեջ, ԷՊՅ՝ էստրոգեն-պրոգեստոգեն հակաբեղմնավորիչներ, ՆԱՊ՝ ներարգանդային պարույր, ԱԳ՝ գոնադոտրոպինի ներհակորդներ, ԱԲԱ՝ Առողջապահության բարձրագույն աստիճան, ԱԳ՝ լսնորգեստրոլ

Ե երեք հետազոտությունում կոնքի մագնիսառեզոնանսային շերտագրում (ՄՌՇ), միջեղջուրային ուլտրաձայնային հետազոտություն (ՄՅՈՒՁ) և ուղիղ աղու էնդոսկոպիկ ուլտրաձայնային հետազոտություն (ԷՈՒՁ): Դրանք պետք է իրականացվեն վերապատրաստված մասնագետների կողմից: Մի շարք մետափրոլոնություններ համեմատում են ավստորոշման տարբեր պատկերային մեթոդներ ուսումնասիրելով մեթոդաբանական ու դրանց արդյունավետությունը¹¹: Դրանք տարբերվում են ըստ էնդոմետրիոզի տեղակայման: ՄՌՇ-ն, կարծես, խոր էնդոմետրիոզի դեպքում ամենաընդգրկուն հետազոտությունն է, մասնավորապես՝ տարածման գնահատման իրականաց-

նելու և հիվանդության զարգացումը հսկելու տեսանկյունից: Այն հաճախ նշանակվում է կլինիկական և/կամ ուլտրաձայնային հետազոտության ժամանակ առաջացած կասկածի դեպքում: Մետափրոլոնություններից մեկը համեմատել է տարբեր ոչ ինվազիվ պատկերային հետազոտությունների նախավիրահատական արդյունքները (ՄՅՈՒՁ, ՄՌՇ, ուղիղ աղու ԷՈՒՁ և ՅՇ՝ ուղիղ և սիգմայաձև աղիների էնդոմետրիոզի ավստորոշման նպատակով) ոսկե ստանդարտ¹² համարվող վիրաբուժական տվյալների հետ: Արդյունքում հանգել են եզրակացության, որ ուղիղ աղու ԷՈՒՁ-ն զգայունությունը մի փոքր բարձր է, քան ՄՌՇ-ինը (92% ընդդեմ 86%): ՄՌՇ-ի և ՄՅՈՒՁ-ի առանձնա-

հատկությունները գերազանց են եղել (97% և 96%): Հեղինակները համարում են, որ ՄՅՈՒՁ-ն հետաքրքիր է որպես առաջին շարքի հետազոտություն, քանի որ մատչելի և հեշտ իրագործելի է կլինիկական պրակտիկայում: Մեկ այլ հետազոտություն հաղորդում է ուղիղ և սիգմայաձև աղիների էնդոմետրիոզի հայտնաբերման և ավստորոշման համար ուղիղ աղու ԷՈՒՁ-ի զգայունության և բացասական կանխատեսող արժեքի լավ մակարդակի մասին, որը գերազանցում է մյուս մեթոդների համապատասխան ցուցանիշներինը (աղյուսակ 1): Մի քանի լրացուցիչ հետազոտությունների իրագործումը զգալիորեն ավելացնում է ավստորոշիչ զգայունությունը:

Եվ, իրոք, ըստ 407 հիվանդ ընդգրկող մի հետազոտության¹⁴, հաստ և ուղիղ աղիների էնդոմետրիոզն ախտորոշելու համար ՄՌԾ-ի և ուղիղ աղու ԷՌԻՁՅ-ն համատեղումը ավելացրել է հայտնաբերման զգայունությունը 10%-ով: Երկու հետազոտությունների արդյունքների համապատասխանության պարագայում վիրահատությունը 100% դեպքերում հաստատել է ախտորոշումը (պատկեր)¹⁵: Քանի որ կազմակերպման տեսանկյունից ուղիղ աղու ԷՌԻՁՅ-ն ավելի բարձր է, այն ամենից հաճախ առաջարկվում է տեղային և մոտակա տարածումը գնահատելիս, հատկապես՝ Նախավիրահատական շրջանում, երբ մարսողական համակարգի ախտահարման կասկած կա: Դա հնարավորություն է տալիս կանխատեսելու և հստակեցնելու վիրաբուժական միջամտության բնույթը:

Կոլոնոսկոպիան շատ քիչ է ցուցվում, քանի որ սովորաբար նորմալ արդյունքներ է ցույց տալիս: Եթե այն իրականացվում է շրջափոխված կամ առանց շրջափոխվելիս ի հայտ եկող մարսողական ախտանշանների դեպքում (աղիքային անցանելիության խանգարումներ, ուղիղ աղու արյունահոսություն, որովայնային ցավեր), ապա անհրաժեշտ է զգուշանալ մարսողական ստենոզից, մասնավորապես՝ ուղիղ աղի-սիզմայածն աղի անցման հատվածի մակարդակում, որի լորձաթաղանթը մակրոսկոպիկորեն նորմալ է 90% դեպքերում:

Բուժում. ԱԲԱ-ի (Առողջապահության բարձրագույն ատյան) և ՖԳՄԱԷ-ի (Ֆրանսիացի գինեկոլոզների և մանկաբարձների ազգային քոլեջ) խորհրդատվությունը

Բուժումն օպտիմալ է, երբ ախտորոշումն իրականացվել է հնարավորինս շուտ: Այն կարող է լինել դեղորայքային՝ կանանց մեծամասնության համար, որոնք տառապում են խոր մարսողական էնդոմետրիոզից, կամ՝ վիրաբուժական: Բազմամասնագիտական խորհրդակցության ընթացքում բուժման ձևն ընտրելիս հաշվի են առնվում հիվանդի ցանկությունները, ախտահարումների անատոմիական տեղակայումը, չափը և զարգացումը: Բուժումը երկու ուղղությամբ է իրականացվում՝ ցավերի և անսպողության վարում¹⁵:

Դեղաբուժումն ախտանշանային է և ներգծում է մարսողական էնդոմետրիոզի բորբոքային բաղադրիչի վրա՝ առանց ազդելու ձևավորված ֆիբրոզի վրա, հետևաբար հիվանդությունը կարող է շարունակել զարգանալ: Դեղաբուժումը հնարավորություն է տալիս հետաձգելու վիրահատությունը կամ լրացնելու այն: Կիրառվում են ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղեր, ցավազրկողներ կամ հորմոնային միջոցներ: Հակաբեղմնավորիչ հաբերը էստրոգեն-պրոգեստոգեններ են կամ միայն պրոգեստոգեններ, որոնց նպատակն է դաշտնակակառ առաջացնել: Դա օգնում է թեթևացնել ցավը և մարսողության խանգարման նշանները¹⁶: Քիչ ազդեցություն ունի ստենոզի հետևանքով առաջացած դիսպարեունիայի կամ մարսողական ցավերի վրա, որոնք կապված են հիվանդության ֆիբրոզային բաղադրիչի հետ: Հորմոնային հակաբեղմնավորիչ նշանակելու դեպքում հարկավոր է հետևել օգտագործման նախազգուշական կանոններին և հակացուցումներին՝ ներառյալ հղիությունը (աղյուսակ 2)¹⁷:

Ինչ վերաբերում է քլորմադինոնի ացետատին, հաշվի առնելով մենինգիոմայի զարգացման՝ ապացուցված հավելյալ վտանգը, Դեղերի և առողջապահական միջոցների անվտանգության ազգային գործակալությունը (ANSM) հրապարակել է 2021 թ. թարմացրել է դրա կիրառման հետ կապված խորհրդատվությունը 18:

Գոնադոլիբերինի (գոնադոտրոպիկ նի ռիլիզինգ հորմոն՝ ԳոՐհ-ԳնՐհ) ներհակորդները բուժման մեկ այլ տարբերակ են, որը պետք է լինի կարճատև, քանի որ նպաստում է ոսկրերի հանքային խտության նվազմանը:

Որո՞նք են վիրահատման ցուցումները

Վիրահատական միջամտությունը նույնպես ուղղված է ախտանշանային էնդոմետրիոզի բուժմանը՝ հիվանդի վիճակը թեթևացնելու նպատակով: Այս ուղղությամբ իրականացված ուսումնասիրությունների մեծ մասը գնահատում են դրա ազդեցությունը ցավի մեղմման վրա և կրկնակի վիրահատության դիմելու ցուցումները: Մասնագիտական գրականության համակարգված ամփոփագրի համաձայն¹⁹՝ վիրահատված կանանց 11,8%-ը հայտնել է, որ չի նկատվել ազդեցություն ցավի մեղմման վրա, իսկ 22,6%-ը ստիպված է եղել կրկին վիրահատվել:

Մարսողական համակարգի հիմնական վիրահատություններն են հատվածային հեռացումը, շեյվինգը (shaving) և հանգույցների հեռացումը, որոնցից ամենահաճախ կիրառվողը սկավառակաձև հատումն է³:

Հատվածային հեռացումը ամենահին մեթոդն է, բայց ավելի ու ավելի քիչ է կիրառվում բարձր հիվանդացության և ավելի լավ ֆունկցիոնալ կախատում ունեցող նոր պահպանողական մեթոդների ի հայտ գալու պատճառով: Նշանակվում է դեղորայքային շարունակական բուժման հակացուցումների, գերակշռող մարսողական ախտանշանների, երիտասարդ տարիքի և հղիանալու ցանկության, ուղիղ աղու տարածումն ախտահարման, սիզմայածն աղի ներթափանցման կամ բազմակի տեղայնացումների դեպքում:

Շեյվինգն ուղիղ աղու առաջային պատի «շերտագատման» մեթոդ է, երբ այնտեղ ներթափանցած խոր հանգույց կա: Ավելի շուտ նախատեսված է այն կանանց համար, որոնք չեն պլանավորում հղիություն, դեղորայքային չընդհատվող բուժումն արդյունավետ է, երբ հանգույցների տրամագիծը 2 սմ-ից պակաս է կամ 2-4 սմ է՝ առանց ենթալորձաթաղանթի ախտահարման: Սիզմայածն աղու ախտահարման պարագայում այս մեթոդը հակացուցված է:

Վերջապես, հանգույցների հեռացումը վերաբերում է մարսողական խորը վնասման վնասային շերտի կամ պատի՝ ողջ շրջագծով միջանկյալ ախտահարումներին, որոնք դեղաբուժումն արդյունավետ չէ կամ հակացուցված է, և կա հղիանալու ցանկություն:

2016-ի փորձագետական պայմանավորվածության համաձայն՝ առաջարկվում է խոր էնդոմետրիոզով ցավեր ունեցող հիվանդների վիրաբուժական վարման ընտրության ալգորիթմ²⁰:

Մշակվել և գնահատվել է 36 կետ պարունակող կյանքի որակի վերաբերյալ հարցաթերթիկ (SF-36 հարցաթերթիկ)՝ նախատեսված այն հիվանդների համար, որոնք ստանում են խոր էնդոմետրիոզի դեմ դեղորայքային կամ վիրահատական բուժում: Ըստ երևույթին, սա նախա- և հետբուժական հարմար գործիք է հիվանդների վարման արդյունավետությունը գնահատելու համար²¹:

ԿՈՆԵԳԻԱԼ ՄՈՏԵՑՈՒՄ

Մարսողական Էնդոմետրիոզը խոր Էնդոմետրիոզի անբախտելի մասն է: Դրա բուժումը բազմամասնագիտական է, քանի որ մարսողական խողովակի ախտահարումները հազվադեպ են մեկուսացված լինում: Անպտղության, ցավե-

րի, մարսողական կշանների բուժումը պետք է լինի համալիր և հիմնված լրացուցիչ հետազոտությունների վրա: Կոնքի ՄՌԸ-ն, միգիեչտոցային ՈւՋՀ-ն և ուղիղ աղու Էնդոսկոպիկ ՈւՋՀ-ն այս հիվանդության ախտորոշիչ հենապլուն են, որը հնարավորություն է տա-

լիս պատշաճ կերպով համապատասխանեցնելու բուժումը: Այն կախված է նաև հիվանդի ընտրությունից, մասնավորապես՝ հղիանալու ցանկությունից: Հիվանդության բուժումը կարող է լինել միայն դեղորայքային, միայն վիրաբուժական կամ խառը:

RÉSUMÉ L'ENDOMÉTRIOSE DIGESTIVE

L'endométriose est une maladie féminine relativement fréquente, dont l'incidence augmente avec le temps, probablement du fait de techniques diagnostiques plus performantes et de l'amélioration des connaissances. La prise en charge de l'endométriose digestive, dont la localisation la plus fréquente est rectosigmoïdienne, doit être pluridisciplinaire. Il semble important de s'intéresser à cette affection, assez rarement rencontrée en consultation de gastroentérologie et probablement largement sous-estimée.

SUMMARY UPDATE ON BOWEL ENDOMETRIOSIS

Endometriosis is a relatively common female disease with increasing incidence, probably because of better diagnostic tools and a better understanding of the pathology. We will focus our subject on bowel endometriosis, specially the recto-sigmoid localization, whose diagnostic and therapeutic management is multidisciplinary. Bowel endometriosis is rare, still not completely understood in gastroenterology consultations, that is why it seems interesting to make an update on this pathology, probably widely underestimated

ԳՂՈՒՄՆԵՐ

1. arria-Santamera A, Orazumbekova B, Terzic M, Issanov A, Chaowen C, Asunsolo-del-Barco A. Systematic review and meta-analysis of incidence and prevalence of endometriosis. *Healthcare* 2020;9(1):29.
2. Recommandations pour la pratique clinique élaborées par le CNGOF. Prise en charge de l'endométriose. Texte des recommandations. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2007;36:186-90.
3. Fritel X. Les formes anatomocliniques de l'endométriose. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2007;36:113-8.
4. No authors listed. Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. *Fertil Steril* 1985;43:351-2.
5. Haas D, Shebl O, Shamiyeh A, Oppelt P. The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:3-7.
6. Régenet N, Metairie S, Cousin GM, Lehur PA. Colorectal endometriosis. Diagnosis and management. *Ann Chir* 2001;126:734-42.
7. Palazzo L, Roseau G. Comment faire le diagnostic d'une endométriose rectosigmoïdienne ? *Post'U* 2013;281-92. Disponible sur : <https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2013/diagnostic-endometriose.pdf>
8. Chapron C, Barakat H, Fritel X, Dubuisson JB, Breart G, Fauconnier A. Presurgical diagnosis of posterior deep infiltrating endometriosis based on a standardized questionnaire. *Hum Reprod* 2005;20:507-13.
9. Chiaffarino F, Cipriani S, Ricci E, Mauri PA, Esposito G, Barretta M, et al. Endometriosis and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2021;303:17-25.
10. Roman H, Ness J, Suci N, Bridoux V, Gourcerol G, Leroi AM, et al. Are digestive symptoms in women presenting with pelvic endometriosis specific to lesion localizations? A preliminary prospective study. *Hum Reprod* 2012;27:3440-9.
11. Guerriero S, Saba L, Pascual MA, Ajossa S, Rodriguez I, Mais V, et al. Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51:586-95.
12. Gerges B, Li W, Leonardi M, Mol BW, Condous G. Optimal imaging modality for detection of rectosigmoid deep endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021;58:190-200.
13. Roseau G. Endométriose colo-rectale, comment diagnostiquer et traiter ? *Post'U* 2020;277-86. Disponible sur : https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/2020/05/277_020_Roseau.pdf
14. Kanté F, Belghiti J, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Bazot M, Daraï E, et al. Comparison of the accuracy of rectal endoscopic sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of colorectal endometriosis. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2017;45:131-6.
15. Thomassin-Naggara I, Maitrot-Mantelet L, Bordonné C, Millischer-Bellaïche AE. L'imagerie dans le diagnostic de l'endométriose. AP-HP 2021. Disponible sur : <https://www.aphp.fr/patient-public/endometriose/recommandations-endometriose/limagerie-dans-le-diagnostic-de>
16. Millochau JC, Abo C, Darwish B, Huet E, Dietrich G, Roman H. Continuous amenorrhea may be insufficient to stop the progression of colorectal endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2016;23:839-42.
17. CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique. Contraception. 2018. Disponible sur : <http://www.cngof.fr/pratiques-cliniques/recommandations-pour-la-pratique-clinique?folder=RPC%2BCOLLEGE%252F2018>
18. ANSM. Situations pour lesquelles l'utilisation de Lutényl/Lutéran peut être envisagée ou non au regard du rapport bénéfice-risque, et conduite à tenir. 2021. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/lutenyl-luteran/recommandations-dutilisation-et-de-suivi-des-femmes>
19. Singh SS, Gude K, Perdeaux E, Gattrell WT, Becker CM. Surgical outcomes in patients with endometriosis: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2020;42:881-888.e11.
20. Vanhie A, Meuleman C, Tomassetti C, Timmerman D, D'Hoore A, Wolthuis A, et al. Consensus on recording deep endometriosis surgery: the CORDES statement. *Hum Reprod* 2016;31:1219-23. Erratum in: *Hum Reprod* 2016;31:2660.
21. Sima RM, Pleş L, Socea B, Sklavounos P, Negoï I, Stănescu AD, et al. Evaluation of the SF-36 questionnaire for assessment of the quality of life of endometriosis patients undergoing treatment: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med* 2021;22:1283.

ՌԻՍԱՆՈՐԻ ԱՆԿՅՈՒՆ

ՔՆՆԱԿԱՆ ՀԱՐՑԵՐ ՊԵՏԱԿԱՆ ԱՎԱՐՏԱԿԱՆ ՔՆՆՈՒԹՅԱՆ ՀԱՐՑԱՇԱՐԻՑ

Քննական
հարց
107

Քննական
հարց
218



◉ էջ. 71 Խանգարված շարժումներ, ◉ էջ. 79 Էոզինոֆիլիա

Խանգարված շարժումներ

ԽՆԴԻՐԸ

Կարողանալ նկարագրել և ճանաչել խանգարված շարժումների հիմնական տեսակները:

Դող (տրեմոր)

Դողը սահմանվում է որպես մարմնի կամ մարմնի մի մասի ռիթմիկ տատանում իր հավասարակշռության դիրքի շուրջ: Այն բնութագրվում է իր հաճախականությամբ և ամպլիտուդով, սակայն դրա կլինիկական դասակարգումը հիմնականում հիմնված է առաջացման հանգամանքների և տեղակայման վրա:

Դիթմիկ բնույթն է, որ թույլ է տալիս այն հեշտությամբ տարբերել խանգարված այլ շարժումներից:

Պատճառագիտական կողմնորոշում և վարում

Հարցուփորձի միջոցով անհրաժեշտ է ճշտել.

- ի հայտ գալու հանգամանքները (սուր, ենթասուր կամ քրոնիկ),
- դողի կամ նյարդաբանական հիվանդության անձնական և ընտանեկան նախադեպերը,
- ընդունված դեղորայքը, եթե առկա է:
 - Դողի վերլուծությունը հիմնվում է.
- դրա առաջացման հանգամանքների վրա, որը հստակեցնելու նպատակով անցկացվող կլինիկական զննումը պետք է ներառի.
 - քայլքի հետազոտություն, հանգստի հետազոտություն (անձը նստած է, նախաբազուկները ազդերին հենած) և մտավոր թվաբանական թեստ, որը կարող է բացահայտել հանգստի ժամանակ դող,
 - մեկնած ձեռքերի և «սուսերամարտիկի» դիրքի հետազոտություն, որոնք կարող են բացահայտել դիրքային դող,
 - «մատ-քթի» թեստ, գրելու թեստ, որի ժամանակ բուժառույթ պարույր է գծում, բաժակի թեստը, որը գործողության դող է բացահայտում,
 - դրա տեղակայումը՝ գլուխ, դեմք, ձայն, մոտադիր կամ հեռադիր, միակողմանի կամ երկկողմանի բնույթը,
 - համակցված Նշանների որոնում՝ նյարդաբանական (պարկինսոնյան կամ ուղեղիկային Նշաններ) և ընդհանուր:

Հանգստի դող

Դրական այստորոշում

Այն առկա է, երբ մկանները լիովին թուլացած են, և անհետանում է մկանների կծկման կամ քլիկ ժամանակ:

Ուժեղանում է մտավոր հաշվարկի ժամանակ և քայլելիս, երբ վերաբերում է վերին վերջույթներին:

Ամենից հաճախ այն տեղակայվում է վերջույթների հեռադիր հատվածում, բայց կարող է ներառել ստորին ծնուղը, լեզուն կամ շուրթերը:

Որպես կանոն, այն երբեք չի տեղակայվում գլխի հատվածում: Դրա հաճախականությունը վայրկյանում 4-ից 6 է:

Պատճառագիտական այստորոշում

Անխառն վիճակում, այն գրեթե ամստահատուկ է պարկինսոնի համախտանիշի համար, լինի դա Պարկինսոնի հիվանդությունը, մեկ այլ դեգեներատիվ պարկինսոնի համախտանիշ, բուժածին պարկինսոնի համախտանիշ, կամ երիտասարդ բուժառուի մոտ՝ Վիլսոնի հիվանդություն (շրջանակ):

Հակահոգեզարային դեղամիջոցների (Նյարդալեպտիկների) հնարավոր ընդունման որոնումը (դասական կամ թաքնված, այսինքն՝ այլ դեղամիջոցներ, որոնք ունեն հակահոգեզարայիններին բնորոշ որոշ հատկանիշներ) պետք է մշտապես կատարվի:

50 տարեկանից ցածր բուժառուների դեպքում ցուցված է շիճուկի մեջ փոխանակելի պղնձի և ցերուլոպլազմինի կուցենտրացիայի որոշումը, ինչպես նաև մեզում պղնձի պարունակության որոշումը (Վիլսոնի հիվանդության համար):

Բուժում

Կախված է պատճառից:

Բուժածին դող. հնարավորության դեպքում հակահոգեզարայինների բացառումը կամ, եթե դա հնարավոր չէ, դասական հակահոգեզարայինները կլոզապինով փոխարինելու քննարկում, որի առավելությունն այն է, որ պարկինսոնի համախտանիշ չի առաջացում, բայց պահանջում է արյան բանաձևի շաբաթական վերահսկում առաջին 18 շաբաթվա ընթացքում, և ամենամսյա վերահսկում՝ դրանից հետո:

Պարկինսոնի հիվանդության կամ այլ դեգեներատիվ պարկինսոնի համախտանիշի դեպքում, կախված ֆունկցիոնալ անհարմարությունից և տեղակայումից, պետք է քննարկվեն կամ դրամիդինային համազդիչները կամ լուդոպան:

Վիլսոնի հիվանդության դեպքում դա հիվանդության հատուկ բուժումն է:

Գործողության դող

Առաջանում է մկանների ակտիվացման ժամանակ: Դա կարող է լինել հիմնականում դիրքային կամ նպատակային:

Դիրքային դողը բացահայտվում է մեկնած ձեռքերի կամ «սուսերամարտիկի» դիրքի հետազոտությամբ. այն բացակայում է հանգստի ժամանակ և առկա է, երբ պահպանվում է համապատասխան կեցվածքը:

Նպատակային դողը առաջանում է շարժումների իրականացման ժամանակ և կարող է ստուգվել բաժակի թեստով, գրելու և պարույր գծելու փորձերով:

Ֆիզիոլոգիական դողի սաստկացում

Սա առաջին պատճառն է, որ պետք է բացառվի: Դա հիմնականում լինում է դիրքային դողի ժամանակ: Ֆիզիոլոգիական դողի այս սաստկացումը կարող է լինել.

- բուժածին (աղյուսակ 1),
- գրգռիչ նյութերի հետևանքով (սուրճ),

Դոկտոր Մաթյո Բերո¹, Պրոֆ. Բրիստին Տրանշան²

1. Նյարդաբանության և կլինիկական էլեկտրոֆիզիոլոգիայի բաժանմունք, Բրզանսոնի համալսարանական բժշկական կենտրոն, Բրզանսոն, Ֆրանսիա

2. Ծարժումների այստաբանության և նյարդաբանության բաժանմունք, Ստրասբուրգի համալսարանական բժշկական կենտրոն, Ղոթպիեռ հիվանդանոց, Ստրասբուրգ, Ֆրանսիա

mbereau@chu-besancon.fr

Մ. Բերոն հայտնում է, որ առանձին միջոցառումների է մասնակցել Abvie, Mertz, Allergan ձեռնարկությունների համար (վերապատրաստման ժողովներ):

Ք. Տրանշանը հայտնում է, որ առանձին միջոցառումների է մասնակցել Abvie, Mertz, Allergan (վերապատրաստման ժողովներին մասնակցություն) et Kyowa Kirin (սորորդատվական խորհուրդ) ձեռնարկությունների համար:

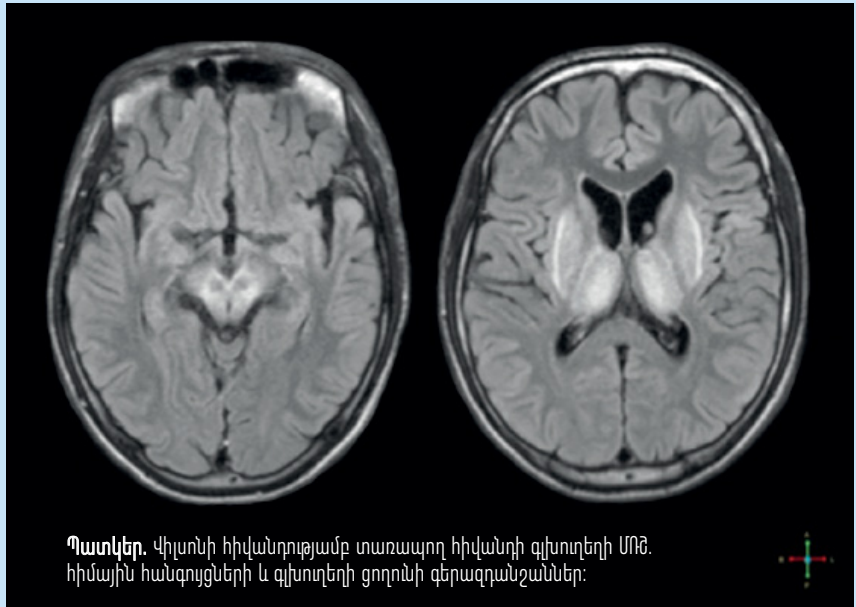
Վիլսոնի հիվանդություն

Վիլսոնի հիվանդության ախտորոշումը պետք է արժարժվի ցանկացած շարժողական խանգարման առկայության դեպքում, որն ի հայտ է գալիս մինչև 50 տարեկանը: Այն բազմահամակարգային, աուտոսոմային ռեցեսիվ փոխանցման ժառանգական հիվանդություն է՝ պայմանավորված ATP7B գենի մուտացիաներով (որը կոդավորում է ներլյարդային պղնձի փոխադրիչին), որն առաջացնում է պղնձի ներլյարդային կուտակում:

Կլինիկական նշանները կարող են լինել.
→ լյարդային՝ ստեատոզի, զարգացող ցիռոզի, սուր քրոնիկ կամ կայծակնային լյարդաբորբի պատկերներ,
→ արյունաբանական՝ հեմոլիտիկ անեմիա,
→ նեֆրոլոգիական՝ նեֆրոտիկ համախտանիշ, նեֆրոնների ոլորուն խողովակների ախտահարում,
→ հոգեբուժական՝ անձնային կամ վարքագծի խանգարումներ, կախվածություններ, ուսումնական առաջընթացի դժվարություններ,
→ նյարդաբանական՝ խանգարված շարժումներ՝ դիրքային և նպատակային դող, պարկիստոսի համախտանիշ, տեղային դիստոնիա, հատկապես դեմքի («սարդոնիկ ժպիտ») կամ ընդհանրացված, և ավելի հազվադեպ՝ խորեա կամ ուղեղիկային համախտանիշ:

Կլինիկական նշանները կարող են լինել զուտ նյարդաբանական, և ախտորոշումը պետք է դիտարկել նույնիսկ բազմահամակարգային ախտահարման բացակայության դեպքում:

Ախտորոշումը հիմնվում է հետևյալ տարրերի վրա.
→ ընտանիքի անդամների հարցում. եղբայրների և քույրերի մոտ շարժողական կամ հոգեբուժական խանգարումների որոնում, արյունակցության որոնում,
→ արյան մեջ ընդհանուր պղնձի (նվազած) և մեզի մեջ պղնձի (բարձր) պարունակության որոշում,
→ խորհուրդ է տրվում նաև հարաբերական փոխանակելի պղնձի (REC) պարունակության որոշումը, որը սահմանվում է որպես ազատ կամ փոխանակելի պղնձի հարաբերակցությունը ընդհանուր պղնձին (>18,5%),



Պատկեր. Վիլսոնի հիվանդությամբ տառապող հիվանդի գլխուղեղի ՄՌՃ. հիմային հանգույցների և գլխուղեղի ցողունի գերազանշաններ:

→ ցերուկալազմինի կոնցենտրացիայի որոշում (նվազած),
→ Կայգեր-Ֆլեյշերի օղակի որոնում (աչքի եղջերաթաղանթի ծայրամասում պղնձի կուտակման հետևանք, որը տեսանելի է ճեղքավոր լամպով հետազոտության ժամանակ),
→ ուղեղի ՄՌՃ (պատկերը տես վերը), որը նյարդաբանական ձևերի դեպքում միջոտ խանգարված է. դիտվում են գերազանշաններ T2 և FLAIR ռեժիմներում՝ տեղակայված հիմային հանգույցներում, տեսաթմբում, միջին ուղեղում կամ նույնիսկ ատամավոր կորիզում,
→ գենետիկական հետազոտություն (որն իրականացվում է տեղեկացված համաձայնության ձևաթուղթը ստորագրելուց հետո), որը հաստատում է ախտորոշումը:

Դեղորայքային բուժումն առավել արդյունավետ է, երբ իրականացվում է հիվանդության վաղ փուլում: Այն հիմնված է պղինձը կապող (քելատացնող) նյութերի (D-պենիցիլամին, տրիենտին) և ցինկի աղերի վրա (որոնք նվազեցնում են աղիների կողմից պղնձի կլանումը):

Նշանակումների կատարման և արդյունավետության գնահատումը հիմնված է կլինիկական պատկերի և 24-ժամյա մեզում պղնձի կոնցենտրացիայի որոշման վրա (որը բարձր է պղինձը կապող միջոցներով բուժման և ցածր՝ ցինկի աղերով բուժման ժամանակ): Բուժման ընթացքում կլինիկական բարելավումը դանդաղ է և կարող է լինել ամբողջական, սակայն բուժման մեկնարկի ժամանակ կարող է նկատվել անցողիկ վատթարացում (լյարդային և/կամ նյարդաբանական): Կարդի փոխպատվաստումը վերապահված է լյարդային ծանր ձևերի համար: Նյարդաբանական ախտանիշների դեպքում այն կարող է քննարկվել դեղակայունության պարագայում: Կլինիկական և լաբորատոր վերահսկումը բազմամասնագիտական է: Այն պետք է ապահովի նշանակումների կատարումը: Ընտանիքի անդամների հարցումն անհրաժեշտ է՝ եղբայրների և քույրերի մոտ հիվանդությունը բացահայտելու և բուժումը վաղաժամ սկսելու համար:

ԳՈՐԾՈՂՈՒԹՅԱՆ ԴՈՂԻ ԴԵՂՈՐԱՑՔԱՅԻՆ ՊԱՏՏԱՐԱՆԵՐ

Հակառազմարկ դեղամիջոցներ ■ ամիոդարոն ■ մեքսիլետին	Աղետամոքսային դեղեր ■ մետոկլոպրամիդ ■ ցիմետիդին
Հակաընկճախտային ■ ամիտրիպտիլին ■ լիթիում ■ սերոտոնինի հետզավթման արգելակիչներ	Քիմիաթերապիա ■ տամոքսիֆեն ■ ցիտարաբին ■ իֆոսֆամիդ
Հակաէպիլեպտիկներ ■ վալպրոատթու	Իմունամոնիչիչներ ■ տակրոլիմոս ■ ցիկլոսպորին ■ ալֆա ինտերֆերոն
Բրոնխալայիններ ■ սալբուտամոլ	
Այլ ■ թեոֆիլին ■ կաֆեին	

Աղյուսակ 1.

– Էնդոկրին կամ նյութափոխանակային ծագում ունեցող հիպերթիրոեոզ, իոնային խանգարումներ, ալկոհոլային զրկանք, ալկոհոլիզմ, Վիլսոնի հիվանդություն, որը պետք է դիտարկել երիտասարդ հիվանդների մոտ (մինչև 50 տարեկան):

Էսենցիալ դոզ (աղյուսակ 2)

Էսենցիալ դոզի ամպայությունն արծարծվում է մի քանի տարվա ընթացքում աստիճանաբար առաջացող դոզի պարագայում, որը հիմնականում սիմետրիկ է, ունի արագ հաճախականություն (8-ից 12 շրջափուլ/վ) և, ընդհանուր առմամբ, առաջին հերթին վերաբերում է վերին վերջույթներին, բայց երբեմն նաև գլխին, ծնոտին կամ ձայնին:

Սկզբնական շրջանում դիրքային լինելով՝ դոզն աստիճանաբար վատթարանում է, դառնում նաև նպատակային և սկսում խաթարել նաև կամավոր շարժումների կատարումը:

Այն հաճախ բարելավվում է ալկոհոլի ազդեցության տակ և առաջանում է (բայց ոչ միշտ) ընտանեկան համատեքստում:

Բուժումը հիմնված է պրոպրանոլոլի (40-ից 160 մգ), պրիմիդոլի (սկսելով 6,25 մգ-ից) կամ տոպիրամատի (25-ից 75 մգ) վրա՝ կախված հիվանդի վիճակից և հակացուցումներից:

Ծանր ձևերի դեպքում կարելի է քննարկել ուղեղի խոր գրգռումը տեսաթմբի փորային-կողմնային կորիզի մակարդակում (VIM) կամ Գամմա-դանակով թալամոտոմիան:

Ուղեղիկային դոզ

Այն հիմնականում նպատակային է, հաճախ՝ մեծ ամպլիտուդով և մոտադիր, ցածր հաճախականությամբ (4 շրջափուլ/վ): Լինելով ուղեղիկային համախտանիշի դրսևորում՝ դրա պատճառները կարող են բազմաթիվ լինել.

– թունավորում (սուր կամ քրոնիկ ալկոհոլային թունավորում, բուժածին (աղյուսակ 3),

– կառուցվածքային ախտահարումներ (ցրված սկլերոզ, գլխուղեղի կաթվածի կամ գանգոսկրի վնասվածքի հետևանքները և այլն),

– դեգեներատիվ կամ գենետիկ (ժառանգական առաքսիա):

Ոչ մի բուժում իսկապես չի ապացուցել իր արդյունավետությունը: Որոշ դեպքերում կարելի է քննարկել տեսաթմբի փորային միջանկյալ կորիզի (VIM) խթանումը:

Կարմիրկորիզային դոզ

Այն հաճախ նույնացվում է ուղեղիկային դոզի հետ, բայց կապված է կարմիր կորիզի կամ նրա առբերիչ կամ արտատար ուղիների վնասվածքի հետ:

Դա մեծ ամպլիտուդով նպատակային դոզ է, բայց տարբերվում է ուղեղիկային դոզից նրանով, որ առկա է նաև հանգստի և կեցվածքի պահպանման ժամանակ (բոլոր 3 ժամանակներում առկա դոզ):

Դրա պատճառները հիմնականում կառուցվածքային ախտահարումներն են:

Ինչպես և ուղեղիկի դոզի ժամանակ, իրապես արդյունավետ բուժում չկա:

ԷՍԵՆՑԻԱԼ ԴՈՂ ԵՎ ՊԱՐԿԻՆՍՈՆՅԱՆ ԴՈՂ

	Էսենցիալ դոզ	Պարկինսոնյան դոզ
Ի հայտ գալու հանգամանքները	■ դիրքային, նպատակային	■ հանգստի
Տեղակայում	■ երկկողմանի ■ կարող է ընդգրկել գլոխը, ստորին ծնոտը, ձայնը	■ միակողմանի կամ ասիմետրիկ ■ կարող է ընդգրկել ստորին ծնոտը, լեզուն կամ շրթերը ■ չի ընդգրկում գլոխը
Հաճախականություն	■ արագ (8-ից 12 շրջափուլ/վ)	■ դանդաղ (4-ից 6 շրջափուլ/վ)
Այլ հատկանիշներ	■ ընտանեկան համատեքստ ■ բարելավվում է ալկոհոլից ■ արտաբրգային նշանների բացակայություն	■ պատահական ■ բարելավվում է լոդոպայի շնորհիվ ■ ակինետիկ-գերտոնոսային համախտանիշի հետ համակցված
DAT-Scan կամ ՊԱՇ \$-դոպամինով	■ նորմալ	■ նախասինապսային դոպամինային նյարդագրկում

Աղյուսակ 2.

ՈՒՂԵՂԻԿԱՑԻՆ ԴՈՂԻ ԲՈՒՃԱՄԵՆ ՊԱՏՏԱՌՆԵՐ

Հոգեմետ նյութեր	Քիմիաթերապիա
■ լիթիում	■ ցիտարաբին
Հակաէպիլեպտիկներ	■ իֆոսֆամիդ
■ ֆենիտոին	Իմունաճնշիչներ
Հակաբիոտիկներ	■ տակրոլիմոս
■ վիդարաբին	■ ցիկլոսպորին

Աղյուսակ 3.

Այլ դոզեր

Առաջադրանքին հասուն դոզ

Այն հայտնվում է միայն կոնկրետ առաջադրանքի կատարման ժամանակ, ինչպիսին է, օրինակ, գրելը (գրելու դոզ):

Դրա տարբերակիչ ախտորոշումը կարող է իրականացվել ֆունկցիոնալ դիստոնիայի հետ:

Այս դոզը չի պահանջում լրացուցիչ հետազոտություններ, եթե կլինիկական զննումը այլ խամգարումներ չի հայտնաբերում:

Բուժման հնարավորությունները սահմանափակ են, բայց կարելի է փորձել էսենցիալ դոզի բուժման միջոցները:

Օրթոստատիկ դոզ

Այն առկա է միայն կանգնած վիճակում և ներգրավում է ստորին վերջույթները:

Ընդհանուր առմամբ, հիվանդը ոչ թե դողից է բողբոջում, այլ հավասարակշռության և քայլելու խանգարումներից:

Կանգնած դիրքում ազդրերի հետազոտությունը ցույց է տալիս ազդրի քառազլուխ մկանների դոզ:

Կանգնած դիրքում կատարված էլեկտրաֆիզիոլոգիական հետազոտությունը ցույց է տալիս քառազլուխ մկանների հատվածում չափազանց արագ դոզ (15-ից 17 շրջափուլ/վ):

Բուժումը, որը հաճախ հիպոթալեթնոլ է լինում, հիմնված է հակաէպիլեպտիկ դեղորայքի վրա, ինչպիսիք են գաբապենտինը, կլոնազեպամը և հակացնցումային դեղերը, ինչպիսիք են պրոպրանոլոլը կամ պրիմիդոլը:

Հոգեծին դոզեր

Դրանք պետք է դիտարկվեն դոզի հետևյալ հատկանիշների դեպքում.

- անկանոն հաճախականություն կամ ամպլիտուդ, հատկապես շեղող հնարքների ժամանակ (օրինակ՝ հակառակ կողմի վերջույթով կատարվող բարձր շարժումների ժամանակ),

- անսովոր կերպով հանգստի, դիրքի և գործողության բաղադրիչի համատեղում,

- հանկարծակի սկիզբ, երբեմն հրահրող իրադարձությամբ:

Այն պետք է դիտարկվի նաև սոմատիզացիայի նախադեպերի պարագայում:

Լրացուցիչ հետազոտություններ

Կլինիկական վերլուծությունը դոզի ախտորոշման հիմնական փուլն է:

Լաբորատոր հետազոտություններ

Անկախ դոզի տեսակից, անհրաժեշտ է իրականացնել հետևյալ հետազոտությունները.

- վերջերս առաջացած կամ ենթասուր դոզի դեպքում՝ TSH (թիրեոտրոպ հորմոն՝ ԹՏՀ),

- մինչև 50 տարեկանը, փոխանակելի պղնձի և ցերուլոպլազմինի կոնցենտրացիաների որոշում՝ Վիլսոնի հազվագյուտ հիվանդությունը բացառելու համար:

Էլեկտրաֆիզիոլոգիական հետազոտություն

Այն միշտ չի արվում, սակայն թույլ է տալիս որոշել դոզի հաճախականությունը (որը կարող է պատճառագիտական կողմնորոշում տալ) և կարող է օգտակար լինել.

- հոգեծին դոզի դեպքում՝ շեղող հնարքների ազդեցությունը փաստագրելու համար,

- օրթոստատիկ դոզի դեպքում, որտեղ դա ախտորոշումը հաստատելու միակ միջոցն է (կանգնած դիրքում 15-17 3g հաճախականությամբ դոզի գրանցում),

- տարբերակիչ ախտորոշում կատարելու համար ռիթմիկ միոկլոնուսի համեմատ, որի թերապևտիկ վարումը բոլորովին այլ է:

Ուղեղի պատկերման հետազոտությունների իրականացում

Վերջինս անհրաժեշտ է հետևյալ դեպքերում.

- ուղեղիկային կամ կարմիրկորիզային դոզ,

- հանկարծակի սկզբով դոզ, հատկապես երբ այն միակողմանի է,

- Վիլսոնի հիվանդության կասկած (որտեղ ուղեղի ՄՌԸ-ը ցույց է տալիս հիմնային հանգույցներին բնորոշ գերազուխշաններ):

Բետա-CIT սցինտիգրաֆիայի իրականացում (DAT-Scan)

Սա ցուցված է էսենցիալ դոզը պարկինսոնյան դոզից տարբերակելու համար:

Այս տարբերակումը սովորաբար հեշտ է իրականացնել կլինիկական զննմամբ, սակայն կարող է դժվար լինել հանգստի և դիրքային դոզի ոչ բացառիկ համակցման պարագայում:

Դիստոնիա

Սահմանում

Դիստոնիան սահմանվում է որպես մկանների երկարատև ակամա կծկում, որը պատասխանատու է կրկնվող (հաճախ պտտվող) շարժումների կամ ոչ նորմալ կեցվածքների համար:

Տվյալ հիվանդի դեպքում դիստոնիան սովորաբար կրկնվում է նույն կերպ: Այն ավելանում է շարժման ժամանակ և բարելավվում հանգստի միջոցով:

Դասակարգում

Սեմիոլոգիական վերլուծությունը թույլ է տալիս տարբերակել.

- մարմնի որոշակի հատվածով սահմանափակված տեղային կամ հատվածային դիստոնիաներ. օրինակ՝ կոպակծկանք (բլեֆարոսպազմ) (դիստոնիա, որը տեղայնացված է աչքի օղակաձև մկաններում, և բնութագրվում է կոպերի փակման կրկնվող շարժումներով), պարանոցային դիստո-

Կիա, որը տեղակայված է պարանոցի մկաններում, վերջույթի տեղային դիստոնիա,

- հեմիդիստոնիաներ,
- ընդհանրացված դիստոնիա,
- գործառնության դիստոնիաներ, որոնք ի հայտ են գալիս միայն որոշակի գործառնությամբ կատարելիս, ինչպիսին է գրելը (գրողների ջրակծկում) կամ երաժշտական գործիք նվագելիս (երաժիշտների ջրակծկում):

Պատճառագիտական ախտորոշում

Այն պետք է տարբերակի.

- առաջնային դիստոնիաները՝ գենետիկական ծագման (նույնիսկ եթե միշտ չէ, որ ընտանեկան պատմություն կա),
- երկրորդական դիստոնիաները.
 - բուժածին. հակահոգեգարային դեղամիջոցները կարող են սուր դիստոնիա առաջացնել, երբ նոր են սկսում ընդունվել, կամ մի քանի տարի օգտագործելուց հետո՝ ուշ դիստոնիա (որը կոչվում է ուշ դիսկինեզիա): Դրանք առավել հաճախ սահմանափակվում են մեկ մկանային խմբով, մասնավորապես պարանոցի կամ դեմքի հատվածում,
 - ախտահարումով պայմանավորված. հիմային հանգույցների ախտահարումը (գլխուղեղի կաթված, անօքսիա, անխաձնի մոնօքսիդով թունավորում...) կարող է բարդանալ վնասվածքի հակառակ կողմում տեղակայված դիստոնիայով, ամենից հաճախ մի քանի ամսից մինչև մի քանի տարի ընդմիջումից հետո,
 - նյութափոխանակային ծագման. Վիլսոնի հիվանդությունը, ինչպես նաև այլ նյութափոխանակային հազվագյուտ հիվանդություններ կարող են արտահայտվել դիստոնիայի միջոցով:

Ինչ անել

Անհրաժեշտ է.

- պարզել՝ արդյոք վերջերս կամ նախկինում հիվանդը հակահոգեգարայիններ է ընդունել,
- անցկացնել ընտանեկան հետքննություն՝ փնտրելով նմանատիպ ընտանեկան նյարդաբանական պատմություն,
- կատարել ուղեղի պատկերային հետազոտություն (մասնավորապես՝ հիմային հանգույցների ախտահարում փնտրելու համար),
- կատարել պղնձի և ցերուլոպլազմինի որոշում (50 տարեկանից ցածր անձանց դեպքում):

Բուժում

Բուժությունը կարող է առաջարկվել տեղային դիստոնիայի դեպքում՝ ենթամաշկային կամ ներմկանային ներարկում դիստոնիայի մեջ ներգրավված մկանների մեջ: Բուժությունը գործում է նյարդամկանային սինապսում առաջացնելով նախասինապտիկ պատնեշ (այն կանխում է ացետիլխոլինի արտազատումը սինապսային ճեղքի մեջ):

Լևոդոպայով բուժումը պետք է փորձարկվի ցանկացած դիստոնիայի դեպքում, քանի որ կան դոպամինազայուն հազվագյուտ ձևեր:

Հակախոլիներգիկ դեղամիջոցներ (տրիհեքսիֆենիդի) կարող են առաջարկվել հակացուցումների բացակայության դեպքում (փականկյունային գլաուկոմա, շագանակագեղձի աղետում...) և մինչև 60 տարեկանը՝ այդ տարիքից հետո շփոթի ռիսկի պատճառով:

Խորեա

Սրանք ինքնաբուխ, արագ, անկանոն, բավականին մեծ ամպլիտուդով, առիթմիկ շարժումներ են, որոնք տեղի են ունենում հիպոտոնիայի ֆոնի վրա, առանց որևէ վերջնանպատակի:

Պատճառագիտական դասակարգում

Ձեռք բերված խորեա

Բուժածին խորեա. բազմաթիվ դեղամիջոցներ կարող են առաջացնել խորեա՝ հակապարկինոնյան դեղամիջոցներ (հատկապես լևոդոպան), դոպամինի ներհակորդներ, հակաէպիլեպտիկներ, կալցիումի արգելակիչներ, լիթիում, հակաբեղմնավորիչներ և այլն:

Աուտոիմուն խորեա. հետստրեպտոկոկային (Սիդենհամի) խորեա, որը ի հայտ է գալիս հակաբիոտիկներով չբուժված ստրեպտոկոկային անգինայից հետո մի քանի շաբաթվա ընթացքում, տարածված կարմիր գայլախտ կամ հակաֆոսֆոլիպիդային համախտանիշ, Հաշիմոտոյի թիրեոիդիտ,

ՀԻՇԵԼ

- Ջուտ հանգստի դրդը պարկինոնյան դրդ է:
- Ցանկացած խանգարված շարժում, որն ի հայտ է գալիս մինչև 50 տարեկանը, պետք է հանգեցնի Վիլսոնի հիվանդության բացառմանը:
- Ուղեղի պատկերային հետազոտությունը ցուցված է ուղեղիկային դրդի պատճառագիտական գնահատման ժամանակ:
- Ցանկացած խանգարված շարժման դեպքում պետք է փնտրել հնարավոր թունավորում, մասնավորապես՝ դեղորայքից:
- Հակահոգեգարայինները հակացուցված են հանգստի դրդի, բայց նաև դիստոնիայի դեպքում:
- Տեղային դիստոնիայի նախընտրելի բուժումը բուտոլոպրոլոլի տեղային ներարկումներն են:
- Խորեան կարող է լինել աուտոիմուն հիվանդության դրսևորում, ինչպիսին է հակաֆոսֆոլիպիդային համախտանիշը կամ տարածված կարմիր գայլախտը:
- Հենտինգտոնի հիվանդությունը ախտորոշելու դեպքում անհրաժեշտ է գենետիկական խորհրդատվություն:
- Զգոնության խանգարումներով համակցված միոկլոնուսը պետք է առաջնահերթ կերպով հանգեցնի վարակիչ կամ թունավոր էնցեֆալոպաթիայի որոնմանը:
- Դոզբերուժական խանգարումների և շարժողական խանգարումների համակցումը (բացառությամբ հակահոգեգարային դեղերի օգտագործման հետ կապված շարժողական խանգարումների) հանգեցնում է Հենտինգտոնի հիվանդության և Վիլսոնի հիվանդության որոնմանը:
- Հենտինգտոնի հիվանդությունը աուտոսոմային դոմինանտ փոխանցման հիվանդություն է:
- Վիլսոնի հիվանդությունը աուտոսոմային ռեցեսիվ փոխանցման հիվանդություն է:
- Ցերուլոպլազմինի նորմալ կոնցենտրացիան միշտ չէ, որ բացառում է Վիլսոնի հիվանդությունը:



պարանեոպլաստիկ համախտանիշ (որոնք սովորաբար կապված են արյան կամ ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկի մեջ նյարդային բջիջների դեմ ուղված հակամարմինների առկայության հետ):

Հիդիոթյան խորեա. առաջանում է հիդիոթյան ընթացքում:

Ախտահարումներով պայմանավորված խորեա. անոթային կամ ուռուցքային, հիմային հանգույցների (հատկապես զոլավոր մարմնի) վնասվածքներ:

Նյութափոխանակային խորեա. գերշաքարայունություն առանց կետոզի:

Վարակային խորեա. ուղեղի տոքսոպլազմոզ, ՄԻԱՎ վարակ:

Հագվադեպ կրեյտոֆեյլոտ-Յակոբի հիվանդություն:

Ժառանգական խորեա

Դրանք մեծ գերակշռում է Չենտինգտոնի հիվանդությունը:

Չենտինգտոնի հիվանդությունը աուտոսոմային դոմինանտ փոխանցմամբ ժառանգական հիվանդություն է, որը կապված է հենտիգոտին գենի ցիտոզին-արենին-գուանին (ՏԱԳ) նուկլեոտիդային եռյակների կրկնության մուտացիայի հետ: Ֆենտիպային դրսևորումը 100% է:

Սկսվելու տարիքը փոփոխական է, հակադարձ համեմատական ՏԱԳ եռյակների թվին: Չարգացումը դանդաղ է և տեղի է ունենում մոտ 20 տարվա ընթացքում:

Երեք տեսակի նշաններ կարող են դրսևորվել հիվանդության սկզբում կամ ի հայտ գալ դրա զարգացման ընթացքում.

- հոգեբուժական նշաններ. աֆեկտիվ խանգարումներ, վարքի խանգարումներ (գրեթե միշտ պոռթկունություն),
- ճանաչողական խանգարումներ. մտավոր կարողությունների վատթարացում, որում գերակշռում են կեղևա-ճակատային խանգարումները (կատարողական գործառնությունների խանգարումներ, պլանավորման, վերացարկման դժվարություններ),
- շարժողական նշաններ՝ ցրված խորեիկ շարժումներ կամ անչափահասների դեպքում՝ ակինետիկ-գերտոնուսային համախտանիշ:

Մյուս նշաններն են զարգացման ընթացքում ի հայտ եկող ակնաշար խանգարումները (հայացքով հետևելու դանդաղություն, այնուհետև սահմանափակում և հայացքի թրիչքածն շարժումներ):

Ախտորոշումը հիմնված է գենետիկ ուսումնասիրության վրա, որը բացահայտում է հենտինգտին գենի ՏԱԳ եռյակների աճ (> 39):

Խորեայի աստիճանական վատթարացումը հանգեցնում է հավասարակշռության, համակարգման, խոսքի և կլման խանգարումների: Այս շարժողական խանգարումները, որոնք զուգակցվում են ճանաչողական խանգարումների (դեմենցիա) վատթարացման հետ, ինքնավարության աստիճանական կորստի աղբյուր են հանդիսանում:

Բուժումը ներկայումս զուտ ախտանշանային է.

- խորեիկ շարժումներ՝ տետրաբենազին (Քսենազին) 12.5-ից մինչև 75 մգ/օր (կողմնակի ազդեցություններ, որոնք պետք է ուշադրություն դարձնել՝ ընկճախտային համախտանիշ և պարկինսոնի համախտանիշ), հակահոգեզարային դեղամիջոցներ (օլանզապին, տիպարիդ),
- հոգեբուժական խանգարումներ՝ կախված ախտանիշներից, հակահոգեզարային դեղամիջոցներ, հակաընկճախտայիններ, հակատագնապային դեղեր,

- կինեզիթերապիան և լոգոպեդիան անհրաժեշտ են համակարգման և հավասարակշռության խանգարումների, ինչպես նաև խոսքի և կլման խանգարումների վարման համար:

Գենետիկական խորհրդատվությունը կարևոր է և պահանջում է տեղեկատվություն հիվանդության փոխանցման եղանակի վերաբերյալ: Նախաախտանշանային ախտորոշում կարող է առաջարկվել ընտանիքի ոչ հիվանդ անդամներին (նյարդաբանի, հոգեբույժի և գենետիկայի մասնագետի մասնակցությամբ բազմամասնագիտական խորհրդատվությունների շրջանակներում):

Ինչ անել խորեայի պարագայում

Անհրաժեշտ գործողություններ.

- բացահայտել ընտանեկան նախադեպերը կամ դեղորայքի ընդունման դեպքերը,
- յուրաքանչյուր իրավիճակին հարմարեցված լաբորատոր հետազոտություն՝ գլիկեմիա, հակաֆոսֆոլիպիդային, հակակորիզային, հակամեյրոնային, հակաստրեպտոկոկային, հակաթիրեոգլոբուլինային հակամարմինների որոնում, ԹՏԿ (TSHus) կոնցենտրացիայի որոշում,
- Չենտինգտոնի հիվանդության գենետիկական հետազոտություն, հատկապես՝ դեմենցիայի կամ հոգեբուժական խանգարման ընտանեկան պատմության դեպքում, կամ զարգացող ընդհանրացված խորեայի դեպքում՝ առանց որևէ այլ ակնհայտ պատճառի,
- գլխուղեղի ՄՌԸ, մասնավորապես, զոլավոր մարմնի ախտահարում փնտրելու համար,
- խորեայի ախտանշանային բուժում (տետրաբենազին [Քսենազին] 12.5-ից 75 մգ/օր [հակացուցում՝ ընկճախտ կամ ծանր ակինետիկ համախտանիշ]), հակահոգեզարայիններ,
- պատճառի բուժում՝ հակաֆոսֆոլիպիդային համախտանիշ, վահանագեղձի բորբոքում և այլն:

Բախվա՞մ

Սրանք շատ մեծ ամպլիտուդով, մոտադիր շարժումներ են, որոնք արդարացնում են նույն հետազոտություններն ու վարումը, ինչ խորեիկ շարժումները:

Հանկարծակի առաջացման դեպքում որպես առաջնահերթություն պետք է բացառել անոթային ծագումը. գլխուղեղի իշեմիկ կաթված կամ, ավելի հաճախ, հիմային հանգույցների արյունազեղում (մասնավորապես ենթատեսաթմբային կորիզ):

Միոկլոնուս

Սահմանում

Միոկլոնուսը հանկարծակի և կարճատև մկանային կծկումներ են, որոնք ներգրավում են մկանի մի հատված, մի ամբողջ մկան կամ նույնիսկ մի քանի մկաններ: Դրանք առավել հաճախ ոչ ռիթմիկ են, սակայն կան ռիթմիկ միոկլոնուսներ, որոնք կազմում են դողի հիմնական տարբերակիչ ախտորոշումը: Բացասական միոկլոնուսը համապատասխանում է տոնուսի հանկարծակի թուլացմանը և կոչվում է նաև ատերիքսիս:

Պատճառագիտական ախտորոշում

Միոկլոնուսի պատճառները բազմաթիվ են:

Ի հայտ գալու հանգամանքները (սուր, ենթասուր, քրոնիկ), տեղակայումը (տեղայնացված կամ ցրված), ինքնաբուխ, հրահրված (գործողության միոկլոնուս) կամ ռեֆլեքսային բնույթը (միոկլոնուս, որը հրահրվում է աղմուկով, հպումով) և հարակից նշանները (տենդ, զգոնության խանգարումներ), ուղղորդում են պատճառագիտական ախտորոշումը: Միոկլոնուսը կարող է լինել ուղեղի (կեղև, գլխուղեղի ցողուն) կամ ողնուղեղի ախտահարման դրսևորում:

Նյութափոխանակային պատճառներ. երկամային անբավարարություն, հիպոնատրեմիա, հիպերամնեմիա: Չնայած իր անվանը՝ *ծափ տվող տրեմորը* ավելի ճիշտ է դասակարգել միոկլոնուսների խմբում: այն հայտնվում է կեցվածքի պահպանման ժամանակ, անկանոն է, ատոնիկ բաղադրիչով (որի ժամանակ ձեռքն ընկնում է): Պատահում է նյութափոխանակային էնցեֆալոպաթիաներում (արյան մեջ ամոնիակի կոնցենտրացիայի չափում):

Բուժածին պատճառներ. մասնավորապես դեղամիջոցների գերդեղաչափի ընդունում (օրինակ՝ լիթիում, հակավիրուսային դեղամիջոցներ):

Վարակիչ էնցեֆալիտ:

Էպիլեպսիա:

Վնասվածքային պատճառները. օրինակ՝ հետանոթիկ:

Կրեյտցֆելդլու-Յակոբի հիվանդություն:

Ինչ անել

Սուր կամ ենթասուր միոկլոնուսի դեպքում պետք է կատարվի լաբորատոր հետազոտություն՝ արյան իոնային բաղադրության հետազոտություն, շաքարի պարունակության որոշում, կրեատինին, միզանյութ, արյան մեջ ամոնիակի պարունակություն:

Մնացյալ հետազոտությունները կարող են պարունակել հետևյալ տարրերը.

- էլեկտրաուղեղագրություն՝ էպիլեպտիկ նշաններ որոնելու համար,

- ուղեղի ՄՌԾ կամ ԶԾ (ցրված կամ միակողմանի միոկլոնուսի դեպքում) կամ ողնուղեղի ՄՌԾ (ստորին վերջույթներով սահմանափակված միոկլոնուսի դեպքում),

- ուղեղոլնուղեղային հեղուկի ուսումնասիրություն տենդի դեպքում (էնցեֆալիտը կամ վարակիչ մենինգոէնցեֆալիտը բացառելու համար) կամ Կրեյտցֆելդլու-Յակոբի հիվանդության կասկածի դեպքում (14.3.3 սպիտակուցի և ընդհանուր տաու սպիտակուցի կոնցենտրացիաների որոշում):

Տիկեր

Սահմանում

Տիկերը ակամա, հանկարծակի, կարճ, ընդհատվող, կարծրատիպային, կրկնվող շարժումներ են, որոնց նախորդում է որոշակի կանխազգացում: Դրանք կարող են լինել պարզ (աչքերի թարթում), համալիր (կամավոր ժեստի ծաղրապատկերում), ձայնային (կոկորդը մաքրել, հոտոտել, բղավել) կամ նույնիսկ կոպրոլալիա (անպարկեշտ հայիոյախոսություն): Սրանք խանգարված շարժումների միակ տեսակն են, որոնք կարող են ժամանակավորապես վերահսկվել կամքով, բայց ինտենսիվ լարվածության գնով, և ընդհանուր առմամբ երևույթը կրկին վերսկսվում է:

Դասակարգում

Բարորակ տիկեր. դրանք սովորաբար առաջանում են մանկության տարիներին և ինքնաբերաբար անհետանում են մի քանի տարվա ընթացքում՝ ամբողջությամբ կամ մասնակի: Դրանք որևէ ազդեցություն չունեն դպրոցական, սոցիալական կամ մասնագիտական ինտեգրման վրա:

ժիլ դե լա Տուրետի համախտանիշ. այն սկսվում է մանկությունից: Դրա ախտորոշումը պահանջում է շարժողական և խոսքային ամենօրյա, քրոնիկական տիկերի առկայություն (կոկորդային աղմուկներ, հայիոյախոսություն), որոնք ընդգծված տառապանք կամ գործառնության հետևանքներ են առաջացնում: Այն կարող է ուղեկցվել հաճախակի ուղեկցող հիվանդություններով (կաչուն-սևեռուն խանգարումներ, ընկճախտ, աուտիզմ, ինքնախեղում): Զարգացումը կարող է բարենպաստ լինել հասուն տարիքում, սակայն որոշ ձևեր մնում են ծանր սոցիալական ինտեգրման անհնարինությամբ:

Ինչ անել

Տիկերի ախտորոշումը լրացուցիչ հետազոտություններ չի պահանջում:

Բուժական վարումը պետք է հաշվի առնի գործառնության և սոցիալական հետևանքները: Եթե ազդեցություն չկա, ապա բուժում չի պահանջվում: Գործառնության հետևանքների դեպքում, Տուրետի տիկերի համատեքստում, վարումը հիմնված է ճանաչողական և վարքային թերապիայի և ցածր չափաբաժիններով հակահոգեգարայինների վրա: Հարակից հիվանդությունների պարագայում հաճախ անհրաժեշտ է համալիր՝ նյարդաբանական և հոգեբուժական վարում: Չի կարելի անտեսել սոցիալական վարումը:

Աթետոզ

Աթետոզը համապատասխանում է ակամա և սողունանման շարժումներին:

Այս տերմինը ներկայումս վերապահված է հետանոթային շարժողական խանգարումներին, որոնք միավորում են դիստոնիկ և խորեիկ տարրերը:

Կիսադիմային կծկանք

Այն տարբերվում է այլ շարժողական խանգարումներից, քանի որ, ի տարբերություն բոլոր մյուսների, դրա մեխանիզմը կապված չէ հիմնային հանգույցների ախտահարման հետ: Կիսադիմային կծկանքը հետևանք է կամ դիմային նյարդի ուղու վրա անոթային-նյարդային հպման արդյունքում նյարդի սեղմման (պարզունակ կիսադիմային կծկանք), կամ դիմային նյարդի ծայրամասային լուծանքից հետո նյարդաթելերի խաթարված վերականգնման (հետլուծանքային կիսադիմային կծկանք):

Սրան համապատասխանում են ոչ ռիթմիկ, անկանոն մկանային ցնցումները, որոնք տեղայնացված են մի կիսադեմի վրա: Այս ցնցումները կարող են լինել երկարատև (տոնիկ) կամ ավելի կարճատև (կլոնիկ):

Ցուցված է ուղեղի ՄՌԾ՝ դիմային նյարդի ախտահարումը բացառելու համար:

Բուժումը հիմնված է բոտուլինոտոքսինի ցածր չափաբաժինների ենթամաշկային ներարկումների վրա:

Դիսկինեզիաներ

«Դիսկինեզիա» եզրույթը ընդհանուր եզրույթ է, որը նկարագրում է խորեիկ և/կամ դիստոնիկ շարժողական խանգարումները, որոնք կապված են երկու հիմնական պատճառագիտական շրջանակների հետ.

- դոպայից առաջացած դիսկինեզիաներ, որոնք նկատվում են պարկինսոնյան հիվանդների մոտ, ովքեր մեջընդմիջվող կերպով բուժվում են լւոդոպայով,
- բուժածին դիսկինեզիաներ, որոնք առաջացել են հակահոգեգարայինների ազդեցության հետևանքով:

Դոպայից առաջացած դիսկինեզիաներ

Դրանք դասակարգվում են երկու դասի.

- գազաթնակետային չափաբաժնի դիսկինեզիաներ, խոբոդիատոնիկ բնույթի, որոնք ներառում են իրանը, գլուխը

և վերջույթները և գերակշռում են ավելի նյարդագրկված կողմում,

- չափաբաժնի սկզբի և վերջի կամ երկփուլային դիսկինեզիաներ, խորեա-բալիզմային բնույթի, ավելի հաճախ ընդգրկելով ստորին վերջույթների արմատները:

Հակահոգեգարայիններով պայմանավորված դիսկինեզիաներ

Այստեղ կարելի է առանձնացնել երկու հնարավոր ձև.

- սուր դիսկինեզիաներ (առանցքային դիստոնիա և ակնաշարժական նոպաներ), որոնք կարող են բուժվել խոլինալուծարիչների միջմկանային կամ դանդաղ ներերակային ներարկումով,
- ուշ դիսկինեզիաներ (դիմա-բերանա-ծամիչ դիսկինեզիաներ և ակաթիզիա [տեղում դոփելը]):

ՀԵՂԵՆԱԿԻ ՈՒՂԵՐԶԸ

- Խանգարված շարժումների մասին այս գլուխը փոխլրացնում է պարկինսոնի համախտանիշներին վերաբերող գլխին:
- Վիլսոնի հիվանդությունը կարող է ներառվել երկու հարցի մեջ և կարող է լինել կլինիկական դեպքի առարկա:
- Կարևոր է հիշել, որ մինչև 50 տարեկանը ի հայտ եկող ցանկացած շարժողական խանգարում կարող է Վիլսոնի հիվանդության նշան լինել, և իմանալ ախտորոշման միջոցները (լաբորատոր և գենետիկական թեստեր, գլխուղեղի ՄՌՁ), ինչպես նաև դրա բուժման և վերահսկման սկզբունքները:
- Ինչպես Վիլսոնի հիվանդությունը, այնպես էլ Հենտինգտոնի հիվանդությունը հոգեբուժության և գենետիկայի հետ կապված թեմա է և նույնպես կարող է հարցի առարկա լինել:

- Պետք է իմանալ, թե ինչպես ճանաչել Հենտինգտոնի հիվանդությունը, ինչպես ախտորոշել այն, ինչպես անել գենետիկական խորհրդատվություն նախաախտանիշային ախտորոշման համար, և որոնք են բուժման սկզբունքները:
- Կարևոր խնդիր է նաև դոդերի ախտորոշումը:
- Ինչպես հետազոտել դոդը, ինչպես ուղղորդել դրա պատճառագիտական ախտորոշումը, և ինչ լրացուցիչ հետազոտություններ կատարել (կամ չկատարել) դոդի դեպքում:
- Վերջապես, շարժողական խանգարումները կարող են բուժաժին լինել, և անհրաժեշտ է իմանալ այն հիմնական դեղամիջոցները, որոնք կարող են առաջացնել դոդ, դիստոնիա, խորեա, և այլն...



Santé Arménie

Բժշկել, կրթել և կառուցել Հայաստանում

ԽՆԴԻՐԸ

Իմանալ, թե գերէոզինոֆիլիայի դեպքում որոնք են հիմնական ախտորոշիչ վարկածները և գործնականորեն առավել օգտակար առաջին լրացուցիչ հետազոտությունները:

Կարողանալ որոշել դեղամիջոցների նկատմամբ ծանր գերզգայունության համախտանիշը

Ներածություն

Էոզինոֆիլիան հայտնաբերելիս ճիշտ կողմնորոշվելն այն հարցն է, որին ցանկացած բժիշկ՝ նեղ մասնագետ թե թերապևտ, կարող է բախվել, քանի որ դրա համատեքստը շատ փոփոխական է, իսկ պատճառները՝ բազմաթիվ:

Էոզինոֆիլների ավելացումը կարելի է հիմնականում վերագրել պատճառագիտական 4 մեծ ենթախմբերի՝ ալերգիա, բուժածին պատճառներ, մակաբուծային պատճառներ և պինդ հյուսվածքների կամ արյունաբանական որոշ ուռուցքներ: Ավելի հազվադեպ այն կարող է լինել որոշ իմունային հիվանդությունների կամ անբավարարությունների, այլ տարատեսակ պատճառների շրջանում կամ սահմանվել որպես առաջնային գերէոզինոֆիլիա, անորոշ նշանակության էոզինոֆիլիա և իդիոպաթիկ գերէոզինոֆիլիայի համախտանիշ, երբ զուգակցվում են օրգանների այտուցահարումների հետ:

Ըստ սահմանման՝ էոզինոֆիլիան համապատասխանում է արյան մեջ հատիկավոր էոզինոֆիլների թվի ավելացմանը մինչև ավելի քան 500/մմ³, իսկ գերէոզինոֆիլիան՝ 1500/մմ³-ից բարձր ցուցանիշին:

Հատիկավոր էոզինոֆիլիայի լեյկոցիտներ

Հատիկավոր էոզինոֆիլիայի լեյկոցիտները հիմնականում առկա են հյուսվածքներում, դրանց արյան հունից կիսադուրսբերման պարբերությունն առավելագույնը 18 ժամ է:

Այս միելոիդային բջջի ոսկրածուծային հասունացումը վերահսկվում է տրանսկրիպցիայի տարբեր գործոններով (հատկապես՝ GATA-1, PU.1 և c/EBP) և «էոզինոպոետիններով» (GM-CSF, ինտերլեյկին-3 [IL-3] և IL-5): IL-5-ը էոզինոֆիլային գծի ամենաառանձնահատուկ ցիտոկինն է, որի արտադրությունն ապահովվում է հենց նույն էոզինոֆիլը, ինչպես նաև մաստոցիտները, բազոֆիլները և Th2 լիմֆոցիտները:

Հակազենային խթանումից հետո (միկրոօրգանիզմներ, ալերգածիններ, բորբոքման միջնորդներ, իմունոզբոլիներ՝ IgA/E/C-ների Fc հատվածներ, իմունային համալիրներ կամ ցիտոկիններ) էոզինոֆիլը կարող է տարբեր ազդեցություններ ունենալ՝

- ուղղակի բջջաթունավոր (ցիտոտոքսիկ)՝ մակաբույծների կամ քաղցկեղային բջիջների վրա,
- բորբոքամետ՝ այլ բորբոքային բջիջների ներգրավմամբ՝ Th1 կամ Th2 տարբեր ցիտոկինների արտազատման միջոցով,

- իմունակարգավորող-հարմարվողական ցիտոկինների (Th2) արտադրության կամ հակազենի հայտնվելուց հետո լիմֆոցիտային ակտիվության տեղային մոդուլացման միջոցով:

Այս բջջի բջջաթունավոր ակտիվությունը հիմնված է, մասնավորապես, նրա «ապահատիկացման» և կատիոնային սպիտակուցների (հիմնական գլխավոր սպիտակուց (MBP), էոզինոֆիլի պերօքսիդազ (EPO), էոզինոֆիլիային ծագման նեյրոտոքսին (EDN), էոզինոֆիլների կատիոնային սպիտակուց (ECP)) արտազատման կարողության վրա:

Արյան էոզինոֆիլների քանակի և էոզինոֆիլներով հյուսվածքների ներսփռման աստիճանի միջև խիստ համապատասխանություն չկա լինի տեղային որևէ բորբոքային օջախի ներսում, թե՛ համակարգային: Էոզինոֆիլներով համակարգային ներսփռումը հնարավոր է ցանկացած օրգանում, սակայն առավելապես հանդիպում է թոքերի, սրտամկանի և մաշկային հյուսվածքներում:

Ախտածին երկու մեխանիզմ կարող են նպաստել էոզինոֆիլիայի առաջացմանը՝

- տեղային (մակաբուծային ներխուժում) կամ համակարգային (դեղորայքային ալերգիա) բորբոքային արձագանքի գործընթաց՝ միջնորդավորված ոսկրածուծում էոզինոֆիլների արտադրությունը կարգավորող տարբեր ցիտոկինների ոչ առանձնահատուկ աճով,

- կլոնային բազմացման գործընթաց՝ կամ հենց էոզինոֆիլի, կամ դրա կարգավորման հիմնական ցիտոկինն արտադրող բջիջների (օրինակ՝ IL-5 արտազատող T լիմֆոցիտ):

Այս մեխանիստական դասակարգմանը միանում է պատճառագիտականը, որը մի կողմից առանձնացնում է արձագանքման (ռեակտիվ) գերէոզինոֆիլիաները, առաջնային (կլոնային) գերէոզինոֆիլիաները, մյուս կողմից, անորոշ նշանակության էոզինոֆիլիաներն ու իդիոպաթիկ գերէոզինոֆիլիայի համախտանիշը: Վերջին երկուսը բացառման ախտորոշումներ են, որոնք հարկավոր է դիտարկել ավելի քան վեց ամիս տևած 1500/մմ³ գերէոզինոֆիլիայի դեպքում, երբ ոչ մի այլ պատճառ չի հայտնաբերվել:

Էոզինոֆիլիաների պատճառագիտական դասակարգումը

Արձագանքման (կամ երկրորդային) էոզինոֆիլիաներ

Բազմաթիվ ախտահարումներ, որոնք կարելի է խմբավորել ութ պատճառագիտական ենթախմբերում, կարող են ուղեկցվել էոզինոֆիլային արձագանքով (աղյուսակ 1): Սա, մեծ մասամբ, ամենատարածված մեխանիզմն է:

Հայտնաբերման հանգամանքն ամենից հաճախ չափավոր էոզինոֆիլիայի պատահական բացահայտումն է: Ավելի հազվադեպ գերէոզինոֆիլիան է (> 1 500/մմ³), որը կարող է ուղեկցվել ախտանշաններով: Դրանք կարող են կապված լինել հիմքում ընկած հիվանդության կամ հյուսվածքային ներսփռման հետ, հնարավոր է՝ օրգանի գործառնության խանգարումով: Ամենապատկերավոր օրինակը պարբերական

Պրոֆեսոր Աջի Աուբա, Բժիշկ Սամուել Դեշայ Կլինիկական իմունաբանության և Ներքին հիվանդությունների բաժանմունք, Կանի 734 Նորմանդիա, Կան, Ֆրանսիա
aouba-a@chu-caen.fr

Ա. Աուբան հայտնում է, որ Amicus լաբորատորիան հոգացել է համաժողովների մասնակցելու համար տեղաշարժի իր ծախսերը, նաև Sobi լաբորատորիայից ստացել է ֆինանսավորում Կանի համալսարանական հիվանդանոցում բժշկագիտական ուսումնասիրությունների համար:

Ս. Դեշայը հայտնում է, որ Chugai-ը հոգացել է համաժողովի մասնակցելու համար տեղաշարժի իր ծախսերը:

ԵՐԿՐՈՐԴԱՅԻՆ ԳԵՐԷՈՒՋԻՆՈՑԻԼԻԱՅԻ ԴԻՆԱԿԱՆ ՊԱՏՏԱՄԵՆԵՐԸ

Ալերգիա

- Ատոպիա
- Ալերգիկ բրոնխաթոքային ասպերգիլոզ

Դեղամիջոցներ, ներառյալ՝ DRESS

- Բետա-լակտամային հակաբիոտիկներ
- Ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային միջոցներ
- Այրապրիկոլ
- Ճաքարիչեցնող սուլֆանիլամիդներ

Մակաբուժային հիվանդություններ

- Յեմփինթոզներ+++ (տնիկոզ, տրեմատոդոզներ, էխինակոկոզ, շիստոսոմոզ, ֆիլարիատոզ)

Արյունաբանական կամ պինդ հյուսվածքների ուռուցքային ախտահարումներ

- Դոջկինի լիմֆոմա
- T լիմֆոմաներ
- Համակարգային մաստոցիտոզ
- Քաղցկեղ (բրոնխաթոքային, արգանդի, ստամոքսի, հաստ աղու և այլն)

Իմունային հիվանդություններ

- Էոզինոֆիլային գրանուլեմատոզ պոլիանգիիտ (Նախկինում՝ Չուրգ-Շտրաուսի հիվանդություն)
- Գրանուլեմատոզ պոլիանգիիտ (Նախկինում՝ Վեգների հիվանդություն)
- Էոզինոֆիլային ֆասցիիտ
- Ոսկրածուծի ալոզեն փոխպատվաստումից հետո պատվաստի ռեակցիա «հյուրընկալողի» դեմ
- Աղիների քրոնիկական բորբոքային հիվանդություններ
- Բշտախտ (պեմֆիգոիդ)
- Գեր-ԻգԳ4-ի համախտանիշ և այլն

Իմունային անբավարարություն

- Վիսկոտ-Ալրիչի համախտանիշ
- Գեր-ԻգE-ի համախտանիշ...

Այլ

- Քրոնիկական վարակներ (ՄԻԱՎ, Ուրիկոլի հիվանդություն, պալարախտ)
- Մակերիկամային անբավարարություն
- Խոլեստերինային էմբոլների հիվանդություն
- Օրգաններին հատուկ էոզինոֆիլային հիվանդություններ՝ քրոնիկական էոզինոֆիլային թոքաբորբ, էոզինոֆիլային էզոֆագիտ...

Գերէոզինոֆիլային համախտանիշի լիմֆոիդային տարբերակ

Աղյուսակ 1. DRESS՝ (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) էոզինոֆիլային և համակարգային ախտանշաններով դեղորայքային ռեակցիա, ՄԻԱՎ՝ մարդու իմունային անբավարարության վիրուս:

Էոզինոֆիլիան է, որը համապատասխանում է մարտդական մակաբուծական հիվանդության, ֆիլարիատոզի (աղյուսակ 2, պատկեր 1) կամ շիստոսոմոզի (աղյուսակ 2, պատկեր 2) հյուսվածքային միգրացիայի փուլերին՝ հանգեցնելով Էնդոկարդ-միոկարդային ֆիբրոզով պայմանավորված, «անաղմուկ» կերպով զարգացող սրտային անբավարարություն:

T լիմֆոցիտների գերակտիվացման հետ կապված գեր-Էոզինոֆիլային համախտանիշների շրջանակում (գերէոզինոֆիլային համախտանիշի լիմֆոիդային տարբերակ) խոսքը վերաբերում է T լիմֆոցիտների կլոնային կամ ակտիվաց-

ված ենթատեսակներին, ամենից հաճախ՝ CD4-ին, որոնք արտազատում են IL-5-ի չափազանց մեծ քանակներ՝ բերելով էոզինոֆիլների ոչ նորմալ բազմացման:

Այս մեխանիզմը ընկած է գեր-իմունոլոգիայի E-ի և ատոպիկ և/կամ անոթա-այտուցային դրսևորումների (Գլեյխի համախտանիշ) հիմքում: Մոլեկուլային կենսաբանության և իմունաֆենոտիպավորման արդի մեթոդները ամենից հաճախ հնարավորություն են տալիս հայտնաբերելու T լիմֆոցիտների կլոնը կամ CD4 դրական T լիմֆոցիտների ակտիվացած խումբը, որոնք, որպես կանոն, նվազագույն քանակությամբ են առկա՝ ներկայացնելով T լիմֆոցիտների միայն 1-4%-ը: Դրանց համար բնութագրական է CD3-ի դրսևորման բացակայությունը՝ «ֆենոտիպային բացատ» (CD3- և CD4+ T լիմֆոցիտներ): Ավելի հազվադեպ դրանք կարող են լինել CD3+ CD4- և CD8- կամ CD3+ CD7- T լիմֆոցիտներ:

Առաջնային (կլոնային) էոզինոֆիլիաներ

Սրանք միելոպրոլիֆերատիվ ծագման գերէոզինոֆիլային համախտանիշներ են, որոնք կլինիկական և կենսաբանական պատկերը մոտ է քրոնիկական միելոիդային լեյկեմիայի պատկերին՝ սպլենոմեգալիա, թրոմբոպենիա, B12 վիտամինի կոնցենտրացիայի ավելացում և երբեմն՝ ոսկրածուծի ֆիբրոզ կամ բջջային ձևաբանական շեղումներ, որոնք դժվարացնում են էոզինոֆիլային լեյկեմիայից զանազանումը:

Խոսքը յուրահատուկ մոլեկուլային շեղումների մասին է, որոնք առաջանում են ոսկրածուծի՝ էոզինոֆիլների գծի սկզբնաձիև բջիջներում՝ դրանց տալով չափից ավելի շատ բազմացման ինքնուրույն կարողություն: Ախտորոշման համար կիրառվում են, վերադասավորումների կամ այսպես կոչված միաձուլված գենների տրանսկրիպցիայի արգասիքների (ՌՆԹ) (FIP1L1-PDGFRa, FIP1L1-PDGFRb, JAK2V617, KITD816V, BCRJAK2, ETV6-JAK2, և այլն) որոնման ցիտոգենետիկական և /կամ մոլեկուլային մեթոդներ:

Դրանք կարող են լինել նաև իսկական միելոպրոլիֆերատիվ համախտանիշներ, որոնք ուղեկցվում են էոզինոֆիլիայով, օրինակ՝ քրոնիկական միելոմոնոցիտար լեյկեմիան կամ սուր կամ քրոնիկական միելոիդային լեյկեմիան:

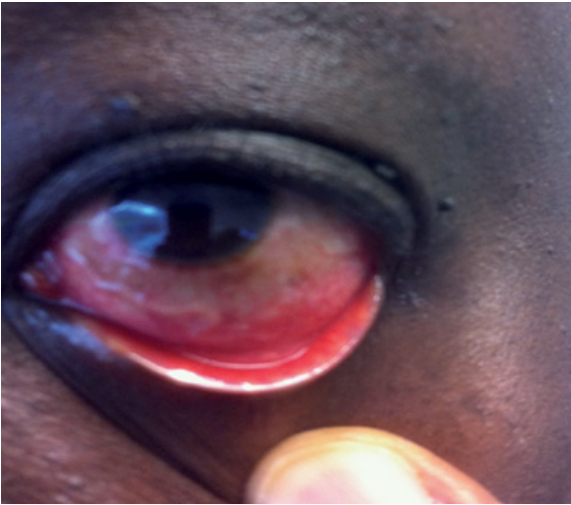
Իդիոպաթիկ էոզինոֆիլիա

Շատ գերէոզինոֆիլային համախտանիշների առաջացման մեխանիզմները դեռևս բացահայտված չեն: Իդիոպաթիկ էոզինոֆիլիայի ախտորոշումը հաստատվում է միայն երկրորդային էոզինոֆիլիաների պատճառների վերջնական և միջանկյանաբան բացառումից, հաճախ նաև՝ իվերմեկտինով և/կամ այլքեմոթերապիայով փորձնական հակամակաբուծային բուժումից հետո:

Ախտաբանական ֆիզիոլոգիան և ընդհանուր կլինիկական դրսևորումները

Առաջնային թե երկրորդային՝ գերէոզինոֆիլիաների ախտածագումը կապված է տարբեր օրգաններ էոզինոֆիլների զանգվածային ներսփռմամբ և ներէոզինոֆիլային հատիկների պարունակության արտազատման հետ:

Ամենավաղ ի հայտ եկող և ամենատարածված ախտահարումները բրոնխաթոքային են (էոզինոֆիլային պլևրիտներ (թոքամաքորբ), ինտերստիցիալ ներսփռումներ և այլն):



Պատկեր 1. 45-ամյա կամերոնցի բուժառու՝ անամնեզում առանց հիվանդությունների, 15 տարի ընակվում է Ֆրանսիայում և այդ ժամանակից ի վեր արևադարձային երկրում չի եղել:

Տատանվող գերէոզինոֆիլիա՝ հետահայաց հաստատված հինգ տարվա արյունազրեի հիման վրա, մաշկի և աչքերի մեկընդմիջվող քոր՝ շաղկապենու տակ օտար մարմնի առկայության պարբերական զգացողությամբ: Լուսզի շճաբանական հետազոտությունը՝ դրական, նշանների ի հայտ գալուց 12 ժամ անց արված արյան քսուքում՝ թույլ ֆիլարիատոզային ներկայություն, խորհրդատվության ընթացքում աչքի ենթաջաղկապենում նկատվել է տեղաշարժվող թրթուր (larva migrans): Իվերմեցինտինով, կորտիզոնով և հակահիստամինային դեղերով արդյունավետ բուժում՝ առանց ախտակրկնության երկու տարի անց:



Պատկեր 2. 27-ամյա բուժառու՝ Մալիից, ընակվում է Ֆրանսիայում և քսան տարուց ավելի չի ճանապարհորդել: Տատանվող գերէոզինոֆիլիա՝ պատահաբար հայտնաբերված առաջին հոդուության համակարգված հսկողության ընթացքում:

Ցիստոսոմոզի նկատմամբ շճաբանությունը՝ դրական, ծննդաբերությունից հետո արված կրծքավանդակա-որովայնա-կրնքային շճ-ով՝ միզապարկի կայցիֆիկացումներ: Մեզի ցիստոբակտերիոլոգիական հետազոտությունը՝ բացասական, առանց արյան հետքերի: Մեզի նստվածքի ախտաբանաանատոմիական հետազոտության ժամանակ հայտնաբերվել են Schistosoma haematobium-ի բազմաթիվ ձվեր, որոնց մեծ մասը կայցիֆիկացված են: Միզապարկի ցիստոսկոպիան բացառել է նորագոյացության առկայությունը:

ԳԵՐԷՈԶԻՆՈՖԻԼԻԱՅԻ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ՄԱԿԱՐՈՒԾԱՅԻՆ ՊԱՏՃԱՌՆԵՐԸ		
Կոսմոպոլիտային մակարածային հիվանդություններ	Արևադարձային մակարածային հիվանդություններ	
	Մակարոցմի տեսակ	Աշխարհագրական տեղաբաշխում
Տոքսոկարոզ	<ul style="list-style-type: none"> ■ Անկլիտստոմոզ ■ Ստրոնգիլոիդոզ ■ Դրակոննկոզ 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Արևադարձային և մերձարևադարձային երկրներ ■ Արևադարձային և մերձարևադարձային երկրներ և Եվրոպայի հարավ ■ Աֆրիկա
Տրիխինելլոզ	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ցիստոսոմոզ/բիլագրոցիոզ → միզային → աղիքային → ուղիղաղիքային 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Աֆրիկա, Միջին Արևելք, Կորսիկա ■ Աֆրիկա, Կենտրոնական և Հարավային Ամերիկա, Աստիլյան կղզիներ, Դեռավոր Արևելք, Լաոս, Թաիլանդ, Կամբոջա ■ Հասարակածային Աֆրիկա
Կարոի դիստոմատոզ	<ul style="list-style-type: none"> ■ Դիստոմատոզ → աղիքային → թոքային և գլխուղեղային (պարագոնիմոզ) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ասիա, Եգիպտոս, Թունիս, Պերու ■ Ասիա, Ամերիկա, Աֆրիկա
Ասկարիդոզ	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ֆիլարիատոզ → լուսոզ → ընկոցերկոզ → ավշային 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Կենտրոնական և Արևմտյան Աֆրիկա ■ Միջարևադարձային Աֆրիկա, ամերիկյան և ասիական օջախներ ■ Միջարևադարձային և մերձարևադարձային գոտիներ
Տենիոզ	<ul style="list-style-type: none"> ■ Անիզակիդոզ 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Կոսմոպոլիտային, սակայն տարածված ճապոնիայում

Աղյուսակ 2.

Ամենաձանր ախտահարումները սրտային են (էնդոկարդ-միոկարդային ֆիբրոզով պայմանավորված սրտային անբավարարություն, սուր սրտամկանաբորբ (միոկարդիտ), թրոմբոզներ, փականների ախտահարումներ և այլն) և նյարդաբանական (էնցեֆալոպաթիա, օջախային ախտահարումներ և այլն): Նկարագրված են նաև մաշկային (քրո, բծահանգուցիկներ և այլն), մարսողական (թերներծծում, լյարդի մեծացում, ենթաստամոքսային գեղձի բորբոքում (պանկրեատիտ), էոզինոֆիլային ասցիտ), երիկամային, մկանային կամ ցանցաթաղանթային ախտահարումներ: Կարող են առաջանալ նաև թրոմբոէմբոլիկ բարդություններ: Հիվանդության զարգացումը կյանքին սպառնացող հանգրվանի կարող է բերել վեց ամսից էլ պակաս ժամանակահատվածում, հիմնականում՝ շնչառական (սուր շնչառական անբավարարություն), սրտային (էնդոկարդ-միոկարդային ֆիբրոզ) և նյարդաբանական ախտահարումների հետևանքով: Երբեմն ներքին օրգանների ախտահարումը տեղի է ունենում միայն մի քանի տարվա աստիճանական զարգացումից հետո:

Գործնական ախտորոշում և բուժման սկզբունքներ (պատկերներ 3 և 4)

Արտահայտված գերէոզինոֆիլիայի հայտնաբերման դեպքում ախտորոշումը սկսվում է երկրորդային էոզինոֆիլիաների պատճառների որոնմամբ, որոնք ամենահաճախ են հանդիպում: Հարցուփորձով որոնվում է ատոպիա, դեղորայքային ալերգիա, համակարգային ախտահարում կամ մակաբուծային հիվանդություն (արևադարձային միջավայրում հնարավոր կեցությունը ուղղորդում է դեպի կոսմոպոլիտային կամ արևադարձային մակաբուծային հիվանդություն (աղյուսակ 2)):

Միաժամանակ, բացառվում են էոզինոֆիլներով լեյկեմիայի տիպի սուր միելոպրոլիֆերատիվ համախտանիշի տարբերակիչ ախտորոշումները, և իրականացվում է օրգանների (սիրտ, թոքեր, լյարդ և այլն) հնարավոր ախտահարումների որոնում:

Ախտորոշման այս առաջին փուլի վերջում, ուղղորդող կլինիկական նշանների բացակայության դեպքում քննարկվում է հետևյալ միջոցառումների նպատակահարմարությունը. հակամակաբուծային ընդլայնված փորձական բուժում (իվերմեկտին կամ ալբենդազոլ), կրծքավանդակ-որովայնակոնքային ՅՇ և/կամ մարսողական օրգանների էնդոսկոպիա խորանիստ քաղցկեղի որոնման նպատակով:

Վերոհիշյալ փուլային մոտեցման անարդյունավետության դեպքում, երբ էոզինոֆիլիայի արժեքները շարունակում են մնալ 1500/մմ³-ից բարձր ավելի քան վեց ամսվա ընթացքում, հետազոտման այս փուլն ավարտվում է մասնագիտացված հետազոտություններով՝ ոսկրածուծի բիոպսիա, միելոգրամ և ոսկրածուծի կարիոտիպ, մոլեկուլային կենսաբանական հետազոտություն և լիմֆոցիտների իմունոֆենոտիպավորման մեթոդներ:

Այդ գնահատումից ելնելով՝ համապատասխանեցվում են քայլերը, որոնք անհրաժեշտ է ձեռնարկել:

Պատճառագիտական ախտորոշման և կլինիկական հետևանքների բացակայության դեպքում պահպանվում է, երբեմն ժամանակավոր, անորոշ նշանակության էոզինոֆիլիայի ախտորոշումը, և բավարար է սովորական հսկողու-

թյուն՝ յուրաքանչյուր վեց ամիսը մեկ, օրգաններում հնարավոր հետևանքների կանոնավոր գնահատմամբ:

Պատճառագիտական ախտորոշման բացակայության, սակայն ընդհանուր վիճակի խանգարման (ջերմություն, ընդհանուր վիճակի վատթարացում) կամ առանձին օրգանների խանգարումների առկայության դեպքում ախտորոշվում է անհայտ ծագման գերէոզինոֆիլիայի համախտանիշ, և, տրամաբանորեն, նշանակվում է առաջին շարքի կորտիկոստերոիդային բուժում:

Երկրորդային էոզինոֆիլիայի պատճառի բացահայտման դեպքում կանխատեսումը հաճախ բարենպաստ է և կապված պատճառի բուժման արդյունավետության հետ: Բացի մակաբուծական պատճառներից, լրացուցիչ կորտիկոստերոիդային բուժումը կարող է համակցվել պատճառային հիվանդության բուժման հետ:

Միելոիդային կամ լիմֆոիդային տիպի գերէոզինոֆիլիայի համախտանիշի բացահայտման դեպքում կանխատեսումը շատ դժվար է հաստատել: Այն իրականում տատանվում է՝ կախված գերէոզինոֆիլիայի համախտանիշի ախտածին ձևերից, հյուսվածքային ներսփռման աստիճանից (ոչ միշտ է փոխկապակցված արյան մեջ էոզինոֆիլների քանակի հետ), թիրախային բուժման հնարավոր լինելուց կամ չլինելուց և օրգանների ախտահարման աստիճանից:

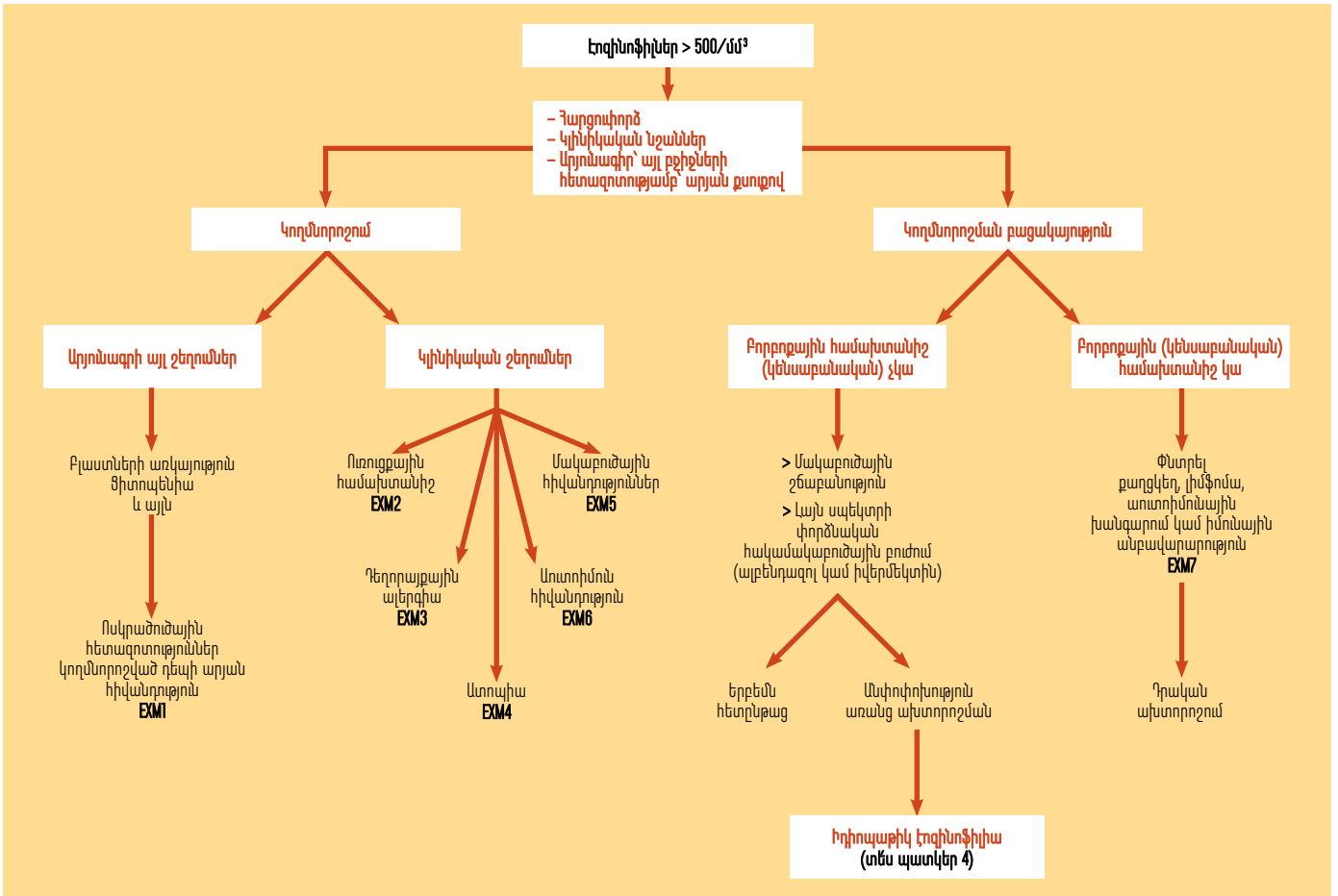
Միելոպրոլիֆերատիվ տիպի գերէոզինոֆիլիայի համախտանիշի բուժումը կախված է բացահայտված մոլեկուլային շեղումից (իմատինիբ, եթե տրանսկրիպցիայի արդյունքն է FIP1L1-PDGFR α , FIP1L1-PDGFR β կամ ETV6-ABL1, սուլոտինիբ կամ սորաֆենիբ, եթե տրանսկրիպցիայի արդյունքն է ETV6-FLT3 և այլն) և կարող է ներառել, որպես ծայրահեղ միջոց, արյունաստեղծ ցողունային քիչեղների այրոզն փոխպատմաստում:

Լիմֆոիդային գերէոզինոֆիլիայի համախտանիշի դեպքում հաճախ դիտարկվում է էոզինոֆիլիայի հետընթաց մեկ շաբաթ կորտիզոնային բուժում կիրառելիս: Կանխատեսումը հաճախ բարենպաստ է, բացառությամբ հիմքում ընկած շեղման՝ դեպի լիմֆոպրոլիֆերատիվ համախտանիշ զարգանալու հնարավորությունը: Կորտիկոստերոիդների ծախողման կամ կորտիկոստերոիդային կախվածության գոյացման դեպքում կարող են օգտագործվել իմունաճնշիչներ (ինտերֆերոն, ցիկլոսպորին և այլն), ոսկրածուծը ճնշող բուժումներ, օրինակ՝ հիդրօքսիկարբազոլ կամ IL-5-ի դեմ մոնոկլոնալ հակամարմիններ (ներառյալ մեպոլիզումաբը):

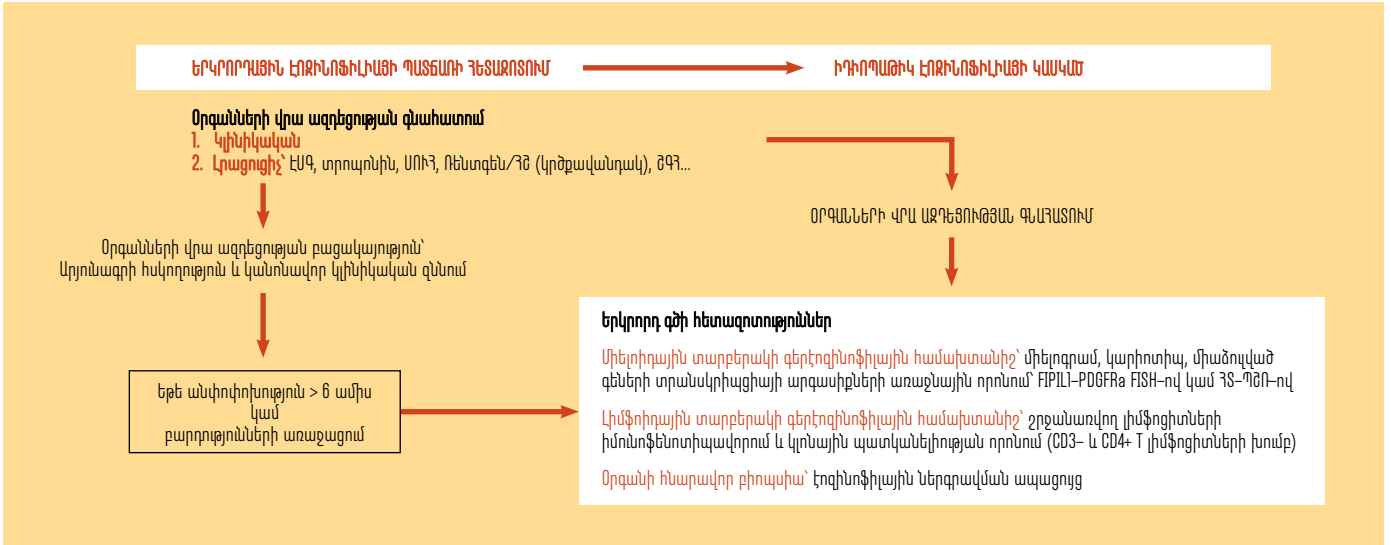
Դեղորայքային ծանր գերզգայունության համախտանիշ

Դեղորայքային ծանր գերզգայունության համախտանիշը կամ DRESS համախտանիշը (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) համապատասխանում է IV-b տիպի գերզգայունությանը՝ միջնորդավորված Th2 ցիտոկինային պրոֆիլով: Ի հայտ է գալիս 2-8 շաբաթ անց՝ պատճառ հանդիսացող դեղամիջոցի ընդունումից հետո, ավելի վաղ՝ կրկին այն ընդունած լինելու պարագայում: Այս համախտանիշն առաջացնող հիմնական դեղամիջոցները հակաէպիլեպտիկներն են, հակաբիոտիկները (ներառյալ՝ սուլֆանիլամիդները, վանկոմիցինը, մինոցիկլինը) և ալոպուրինոլը:

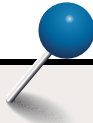
Կարող է արտահայտվել նախանշանային փուլով (տենդ, լիմֆոադենոպաթիա, գրիպանման համախտանիշ, քրո)



Պատկեր 3. Գործնական ախտորոշիչ վարքագիծ. EXM՝ լրացուցիչ հետազոտությունների խումբ, տես կլինիկական դեպք՝ <https://www.larevuedupraticien.fr/les-tests/les-quiz>



Պատկեր 4. Բուժման սկզբունքները: ՍՈՒՅ՝ սրտի ուլտրաձայնային հետազոտություն, ՇԳԳ՝ շնչառական գործառնության հետազոտություն:



Էոզինոֆիլիա

ՀԻՇԵԼ

● Էոզինոֆիլիայի պատճառագիտական հետազոտության մեջ հարցնվողը կլինիկական հետազոտության կարևոր փուլն է, որի ժամանակ փորձ է արվում ճշտել արևադարձային երկրներ կատարած հնարավոր ճամփորդությունները, ինչպիսին էլ լինի դրանց վաղեմությունը: Մահրաժեշտության դեպքում ստրոնգիլոիդոզը (թուլացած իմունիտետի դեպքում միակ նեմատոդոզը, որն օժտված է ինքնակրկնավարական ներքին շրջափոխով, բազմաթիվ տասնամյակներ շարունակ հնարավոր կայունությամբ և մի քանի ներքին օրգաններում հնարավոր մահացու տարածման ունակությամբ) առաջնահերթորեն պետք է փնտրվի (3 օր շարունակ կղանքի մակաբուծաբանական հետազոտություն՝ հարստացումով) և համակարգված կերպով բուժվի (իվերմեկտին)՝ մինչև ցանկացած իմունանջիչ բուժում սկսելը:

● Ախտորոշման ընթացքում անհրաժեշտ է համակարգված կերպով դիտարկել երկրորդային էոզինոֆիլիայի ամենատարածված պատճառները: Կողմնորոշիչ կարող են լինել անամնեզում համապատասխան տեղեկությունների առկայությունը կամ բացակայությունը (ատոպիան), արյունագրում այլ շեղումները (միելոմիա կամ բազոֆիլիա, որոնք կողմնորոշում են դեպի սուր կամ քրոնիկական միելոիդային լեյկեմիա), կենսաբանական բորբոքային համախտանիշը (քաղցկեղներ, առտոիմունային կամ մակաբուծային հիվանդություններ, օրինակ՝ տրիխինոզը՝ մկանային ֆերմենտների ավելացմամբ և այլն): Էոզինոֆիլիայի տատանողական բնույթը ուղղորդում է դեպի մարտողական մակաբուծային հիվանդությունները՝ հյուսվածքներում միզաքայի շրջափոխով:

● Եթե էոզինոֆիլիան պահպանվում է ավելի քան վեց ամիս՝ շատ բարձր արժեքներով (ավելի քան 1500/մմ³), հարկավոր է հետազոտել միելոիդային տիպի (B12 վիտամինի, միզաթթվի կոնցենտրացիայի ավելացում, սպլենոմեգալիա, ոսկրածուծի բիոպսիա, միելոգրամ, կարիոտիպ, միաձուլված գեների տրանսկրիպցիայի արգասիքներ՝ FIP1L1-PDGFR α և այլն) կամ լիմֆոիդային տիպի (IgE-ների զգալի աճ, T կլոնի որոնում լիմֆոցիտների իմունոֆենոտիպավորման և մոլեկուլային կենսաբանության միջոցով) գերէոզինոֆիլիայի համախտանիշները:

● Բազմաթիվ դեպքերում ոչ մի պատճառ չի հայտնաբերվում, և գերէոզինոֆիլիայի կայունությունը լայն հակամակաբուծային փորձնական բուժմանը (մասնավորապես՝ իվերմեկտինով և ալբենդազոլով) ենթադրում է իդիոպաթիկ ձևի հավանականություն: Կլինիկական և լրացուցիչ հսկողությունը միտված է բացահայտելու ներքին օրգաններում բուժման անհրաժեշտություն ունեցող ցանկացած հետևանք:

մաշկային ախտահարումից երկու շաբաթ առաջ, որը կարող է համակցել դիմային կամ հեռադիր այտուց, էրիթրոդերմիա, ծիրանացան (պուրպուրա), թարախաբշտիկներ և երբեմն լորձաթաղանթների օջախային ախտահարում: Այս համախտանիշի ծանրությունը պայմանավորված է օրգանների ախտահարմամբ (մասնավորապես՝ հեպատիտ, ինտերստիցիալ նեֆրոպաթիա, ինտերստիցիալ թոքաբորբ, սրտամկանաբորբ, լիմֆոհիստոցիտների ակտիվացման համախտանիշ):

Բացի էոզինոֆիլիայից, լաբորատոր հետազոտությունը կարող է բացահայտել ակտիվացած լիմֆոցիտներ, լյարդի խանգարումներ, անզամ լեղականգ, երիկամային անբավարարություն, հերպետիկոսների ընտանիքի վիրուսների (HHV6, HHV7, EBV, CMV) կամ B19 պարվոլիրուսի վերակտիվացում: Մաշկի բիոպսիայի ախտաբանաանատոմիական արդյունքները, որոնք անհրաժեշտ են տարբերակիչ ախտորոշումները բացառելու համար, փոփոխական են և ախտահատուկ չեն DRESS համախտանիշին:

Բուժման ժամանակ, որը համակարգված չէ, պատճառ հանդիսացող դեղամիջոցի ընդունումը դադարեցնելուց հետո հիմնականում կիրառում են տեղային և/կամ համակարգային կորտիկոստերոիդներ՝ ելնելով կլինիկական-կենսաբանական պատկերի ծանրությունից: Դրանք համակցում են ախտանշանային բուժման հետ (ջերմիջեցնող, փափկեցնող, հակաքորային միջոցներ և այլն):

Մահացությունը 5-10 % է, հիմնականում կապված է սրտային, թոքային բարդությունների կամ լիմֆոհիստոցիտների ակտիվացման համախտանիշի հետ: Մաշկային ախտահարման հետընթացը դանդաղ է՝ մի քանի շաբաթ տևողությամբ, զարգացման ընթացքում մաշկային և/կամ ներքին օրգաններում հնարավոր սրացումներով՝ տույնիակ պատճառ հանդիսացող դեղամիջոցի կրկին ընդունման բացակայության դեպքում:

ԱՎԵԼԻՆ ԻՄԱՆԱԼՈՒ ՀԱՄԱՐ

- ▶ Butt NM, Lambert J, Ali S, et al. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. Br J Haematol 2017;176:553-72.
- ▶ Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. Blood 2015;126:1069-77.
- ▶ Valent P, Degenfeld-Schonburg L, Sadovnik I, et al. Eosinophils and eosinophil-associated disorders: immunological, clinical, and molecular complexity. Semin Immunopathol 2021;43:423-38.
- ▶ Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. 2016;127:2391-405.
- ▶ Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. J Allergy Clin Immunol 2012;130:607-12.
- ▶ Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. Lancet 2017;390:1996-2011.
- ▶ CEDEF. Item 322 – UE 10 Itrogénie. Diagnostic et prévention : toxidermies médicamenteuses. Ann Dermatol Venerol 2018;145 Suppl 1:S189-S200.
- ▶ Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, et al. Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment, and Prevention of DRESS Syndrome. J Investig Allergol Clin Immunol 2020;30:229-53.

ՖԻԶԻԿԱԿԱՆ ԱԶԴԱՆՇԱՆՆԵՐԻՑ ՄԻՆՉԵՎ ՆՅԱՐԴԱՅԻՆ ԱԶԴԱԿՆԵՐ Նորելյան մրցանակ-2021

Օլիվիե Գունն, Լորան Միզերի Էպիթելային-Նեյրոնային փոխազդեցությունների լաբորատորիա, Արևմտյան Բրեստանի համալսարան, Բրեստ, Ֆրանսիա

laurent.misery@chu-brest.fr

Չեղինակները հայտարարում են, որ այս հրապարակմամբ որևէ շահ չեն հետապնդում:

Բժշկության և ֆիզիոլոգիայի բնագավառում 2021 թվականի Նորելյան մրցանակը շնորհվել է Դեյվիդ Զուլիուսին, որը ներկայումս Կալիֆոռնիայի Սան Ֆրանցիսկոյի համալսարանի պրոֆեսոր է, և Լա Ջոլլայի Սքրիփսի հետազոտական ինստիտուտի ու Յոզվարդ Յյուգ բժշկական ինստիտուտի պրոֆեսոր Արտեմ Պատապուտյանին:

Նորելյան մրցանակի ժյուրին հայտարարել է: «Նրանց բեկումնային հայտնագործությունները հնարավորություն են տալիս հասկանալու, թե ինչ մեխանիզմով են տաքը, սառը և մեխանիկական ուժը կարողանում առաջացնել նյարդային ազդակներ, որոնք մեզ հնարավորություն են տալիս ընկալելու արտաքին աշխարհն ու հարմարվելու դրան»:

Ջերմաստիճանի կամ բազմաթիվ մեխանիկական զգացողությունների, ինչպես նաև ցավի կամ քորի ընկալումների համար պատասխանատու նյարդային վերջավորությունների մասին վաղուց է հայտնի դասական գիտելիքի մաս է: Սակայն ֆիզիկական ազդանշանների նյարդային ազդակների վերածվելու մոլեկուլային մեխանիզմները ցայսօր բացահայտված չէին: Ավելին՝ փաստը, որ սննդում պարունակվող քիմիական նյութերի հետ շփումը (կծու պղպեղ, վասաբի, անանուխ) կարող է առաջացնել նման զգացողություններ, զարմանալի էր, ինչը, հիրավի, ճանապարհ հարթեց վերոնշյալ մոլեկուլային մեխանիզմների բացահայտմանը միտված ուսումնասիրությունների համար:

Դեյվիդ Զուլիուսը՝ TRPV1, TRPM8 և TRPA1

1997 թվականին Դեյվիդ Զուլիուսը (պատկեր 1) և Նրա թիմը կլոնավորեցին ու բնութագրեցին TRPV1 ընկալիչը (transient receptor potential vanilloid՝ վանիլոիդի անցումային ընկալիչային պոտենցիալ), որն ակտիվանում է վանիլոիդների ընտանիքից պղպեղի մեջ պարունակվող կապսայինի ազդեցությամբ և պատասխանատու է հայտնի զգացողությունների՝ ծակծկոցի, նույնիսկ՝ այրոցի կամ ցավի համար¹: Զուլիուսի թիմն այնուհետև բացահայտեց, որ այս ընկալիչը զգայուն է նաև տաքի նկատմամբ, որն ընկալվում է որպես ցավոտ (44°C-ից բարձր)²:

Գենային փոփոխությունների (սոկաուտի) ենթարկված մկները, որոնք TRPV1-ը հեռացված է, միաժամանակ կորցնում են զգայունությունը թե՛ կապսայինի և թե՛ ցավի զգացում առաջացնող տաքի նկատմամբ³: Ի պատասխան այս գրգռիչներից մեկի՝ TRPV1-ն, որը տեղակայված է զգայական նեյրոնների ծայրին, փոխելով իր տարածական կառուցվածքը բաց-

վում է՝ թույլ տալով, որ կալցիումի և Նատրիումի իոնները ներթափանցեն բջիջ ու գործարկեն նեյրոնային ազդանշանը:

Դեյվիդ Զուլիուսի թիմը շարունակեց աշխատանքը TRP ընտանիքի ընկալիչների հետ՝ բացահայտելով, որ Նշված կատիոնային անցուղիները գործում են նույն սկզբունքով: Նրանք կլոնավորեցին և բնութագրեցին TRPM8 ընկալիչը (transient receptor potential melastatin՝ մելաստատինի անցումային ընկալիչային պոտենցիալ), որն ակտիվանում է մենթոլի կամ ցրտի ազդեցության տակ^{4,5}: Նույն աշխատանքը կատարվել է TRPA1-ի ուսումնասիրության համար (transient receptor potential ankyrin՝ անկիրինի անցումային ընկալիչային պոտենցիալ), ինչը մեզ հնարավորություն է տալիս զգալու ինչպես ալիլ իզոթիոցիանատը՝ մանանեխի և վասաբիի համի հիմքը, այնպես էլ ցավեցնող ցուրտը⁶: Ինչպես TRPV1-ն, սա նույնպես առաջացնում է արցունքներ և հազ «ուժեղահամ» սնունդ ընդունելիս:

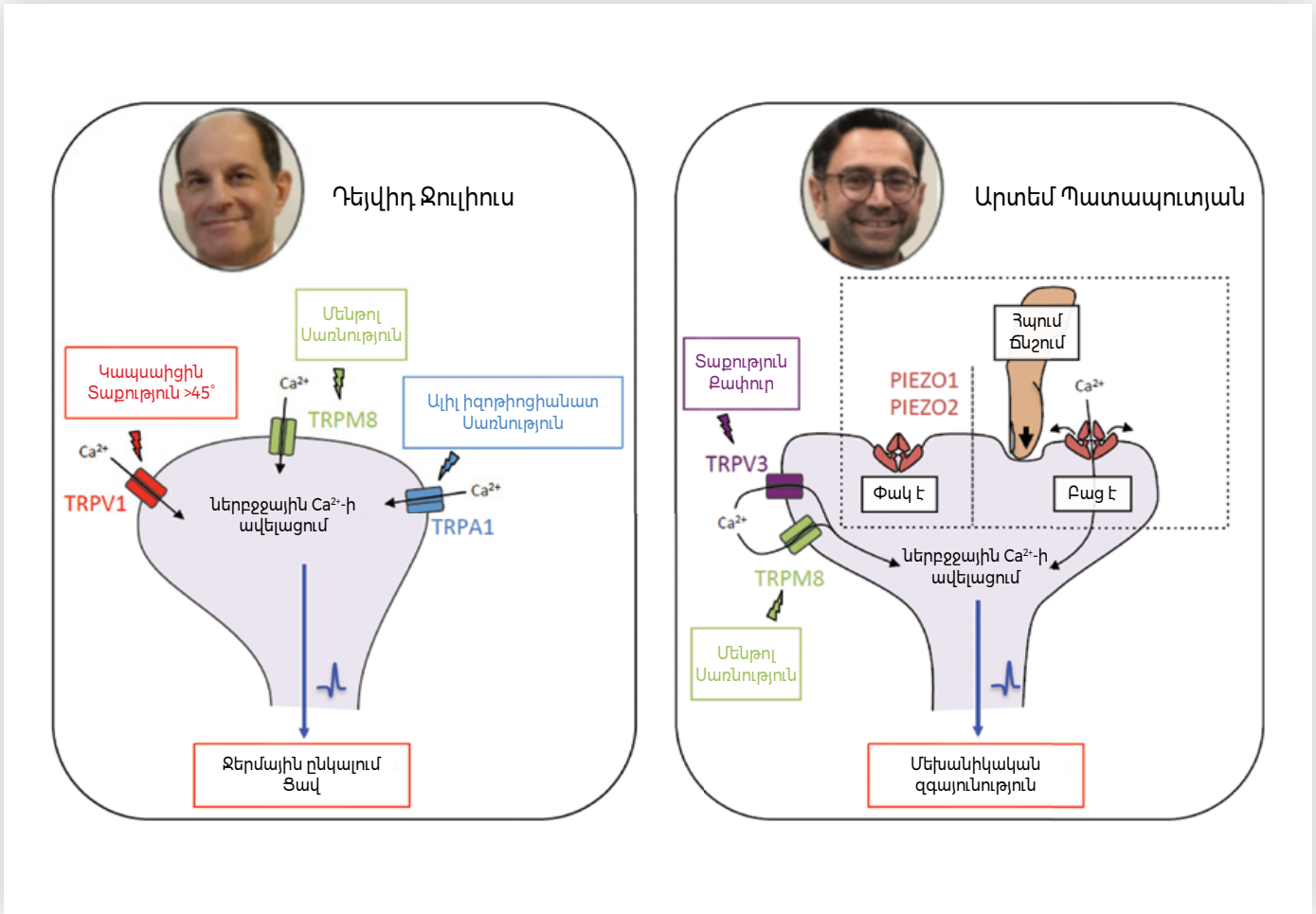
Վերջերս Դեյվիդ Զուլիուսը, կիրառելով էլեկտրոնային կրիոմիկրոսկոպիայի մեթոդը (նախապես սառեցված նմուշի դիտարկում էլեկտրոնային մանրադիտակով)^{7,8}, նկարագրել է ուսումնասիրվող տարբեր ընկալիչների կառուցվածքը, ինչն անհրաժեշտ քայլ է դրանց գործառնությունները հասկանալու գործում:

Արտեմ Պատապուտյան կամ TRPM8, PIEZO1, PIEZO2 և TRPV3

Արտեմ Պատապուտյանը (պատկեր 1) և Նրա թիմը նույնպես աշխատել են TRPM8-ի հետ և միաժամանակ ապացուցել, որ այն կարող է ընկալել թե՛ սառը, թե՛ մենթոլը⁹:

Օգտագործելով եղջերաբջիջներ՝ նրանք կլոնավորել և բնութագրել են TRPV3 ջերմընկալիչը (այդպիսով ապացուցելով, որ եղջերաբջիջներն էլ են օժտված զգայական գործառնությամբ)¹⁰, իսկ հետագայում նաև ցույց են տվել, որ TRPV3-ից զրկված մկները կորցնում են իրենց զգայունությունը քափոռի և տաքի նկատմամբ¹¹:

Միևնույն ժամանակ, թիմին հետաքրքրել են մեխանիկական գրգռիչների ընկալման մեխանիզմները: Դա շոշափելիքի կարևոր բաղադրիչն է: Մենք հաճախ մոռանում ենք, որ այս զգայարանը նույնքան նուրբ է, որքան տեսողությունը, և հնարավորություն է ընձեռում զգալու արյան շրջանառությունը, օդի մուտքը թոքեր, ստամոքսի և միզապարկի պրկումը, ականջում ձայնային ալիքների կլանումը, մկանային-ջլային պրոպրիոցեպցիան և այլն: Պատապուտյանն ու Նրա գործընկերները նախ նույնականացրել են բջիջների այն



Պատկեր 1. Դեյլլի Զուկիուա, Արտեմ Պատապուտյանը և նրանց հայտնագործությունները:

ընտանիքը, որն արձակում էր չափելի էլեկտրական ազդանշան, երբ բջիջներն առանձին-առանձին խոցվում էին միկրոկաթոցիչով (patch clamp): Հիմնվելով ենթադրության վրա, որ մեխանիկական ուժի ներգործության հետևանքով ակտիվացած ընկալիչը իոնային անցուղի է, նրանք նույնականացրել են 72 թեկնածու գեներ: Այսուհետև մեկ առ մեկ ապակտիվացրել են դրանք՝ հայտնաբերելու համար ուսումնասիրվող բջիջների մեխանիկական զգայունության համար պատասխանատու գեներ, և, ի վերջո, բացահայտել Նոր, բոլորովին անհայտ մեխանիկազգայուն իոնային անցուղի՝ Piezo1-ը՝ հունարեն «ճնշում» բառից: Ավելի ուշ հայտնաբերվել է մեկ այլ գեն, որն անվանել են Piezo2. Piezo1-ը և Piezo2-ը իոնային անցուղիներ են, որոնք ուղղակիորեն ակտիվանում են բջջաթաղանթների վրա ճնշման կիրառմամբ^{12,13,14}:

Արտեմ Պատապուտյանի գործընկերներից հարկ է առանձնացնել երկու փայլուն հետազոտողների՝ Ազիզ Մոքրիչին¹¹ և Բերտան Կոստին¹², որոնք ներկայումս աշխատում են Մարսելում և հետդոկտորական հետազոտական աշխատանք են կատարել Պատապուտյանի ղեկավարությամբ:

ԱՅՍ ԱՄԵՆ ՈՒՆԻ ԻՍԱՍ

2021 թ. Նոբելյան մրցանակի դափնեկիրների կողմից TRPV1, TRPV3, TRPM8, TRPA1 և Piezo անցուղիների հեղափոխական հայտնագործությունները (պատկեր 1) հնարավորություն տվեցին հասկանալու, թե ինչպես են տաքը, սառը և մեխանիկական ուժերը կարողանում առաջացնել նյարդային ազդակներ, որոնք հնարավոր են դարձնում շրջապատող աշխարհի ընկալումը և դրան հարմարվելը: Նաև բացատրում են, թե ինչու ենք մեկթողի կամ դրա ածանցյալների հետ առնչվելիս սառնություն զգում, կամ՝ պղպեղի, մանանեխի, վասաբիի և քափուրի հետ առնչվելիս՝ տաքություն (կամ նույնիսկ՝ այրոց), մինչդեռ մեր մաշկի ջերմաստիճանը մնում է նույնը:

TRP անցուղիները կարևորագույն դեր են խաղում ջերմաստիճանի ընկալման գործընթացում: Piezo2 անցուղին ապահովում է շոշափելիքի գործունեությունը և մեր մարմնի մասերի դիրքն ու շարժումները զգալու ունակությունը: TRP և Piezo անցուղիները նաև նպաստում են բազմաթիվ այլ ֆիզիոլոգիական գործառնությունների, որոնք կախված են ջերմաստիճանի կամ մեխանիկական խթանիչների ընկալումից:

Դելվիդ Ջուլիուսի և Արտեմ Պատապուտյանի հայտնագործությունների շնորհիվ կատարվում են լայնածավալ հետազոտություններ, որոնց նպատակը տարբեր ֆիզիոլոգիական գործընթացներում TRP և պիեզոէլեկտրական անցուղիների գործառնությունների դերի բացահայտումն է:

Նորբելյան մրցանակի հանձնախմբի կարծիքով այս հայտնագործությունները կօգնեն պայքարել տարբեր պաթոլոգիաների, մասնավորապես՝ քրոնիկական ցավով ուղեկցվող հիվանդությունների դեմ: Փաստորեն, TRPV1 ընկալիչը մասնակցում է տաքի նկատմամբ գերզգայունությանը (չափավոր ջերմաստիճանն ավելի բարձր է թվում, քան իրականում է), օրինակ՝ արևայրուքից հետո: Նույն կերպ՝ TRPA1 ընկալիչը ներգրավվում է բորբոքման պատճառով առաջացած ցավի ընկալման գործընթացում: Վերջապես, Piezo2 ընկալիչները հատկապես ներգրավված են այրոհիսիա կոչվող երևույթում, երբ նույնիսկ հագուստի հետ շփումը դառնում է անտանելի: Այս գիտելիքները կարող են կիրառվել բազմաթիվ հիվանդությունների բուժման եղանակների մշակման գործընթացում, այդ թվում՝ քրոնիկական ցավի և քորի, որոնք սերտորեն կապված են ծայրամասային զգայունության երևույթների հետ, որոնք էլ, իրենց հերթին, ընկալիչների գերզգայունության հետևանք են:

լacking TRPV3, a heat and camphor sensor in the skin. Science 2005;307:1468–72.

ՀՊՈՒՄՆԵՐ

1. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor : a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature 1997;389:816–24.
2. Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA, Gilbert H, Skinner K, et al. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. Neuron 1998;21:531–43.
3. Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-Zeitz KR, et al. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. Science 2000;288:306–13.
4. Mac Kemy DD, Neuhausser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. Nature 2002;416:52–8.
5. Bautista DM, Siemens J, Glazer JM, Tsuruda PR, Basbaum AI, Stucky CL, et al. The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. Nature 2007;448:204–8.
6. Jordt SE, Bautista DM, Chuang HH, McKemy DD, Zygmunt PM, Högestätt ED, et al. Mustard oils and cannabinoids excite nerve fibers through the TRP channel ANKTM1. Nature 2004;427:260–5.
7. Liao M, Cao E, Julius D, Cheng Y. Structure of the TRPV1 ion channel determined by electron cryomicroscopy. Nature 2013;504:107–12.
8. Cao E, Liao M, Cheng Y, Julius D. TRPV1 structures in distinct conformations reveal activation mechanisms. Nature 2013;504:113–8.
9. Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, Reeve AJ, Andersson DA, Story GM, et al. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. Cell 2002;108:705–715.
10. Peier AM, Reeve AJ, Andersson DA, Moqrich A, Earley TJ, Hergarden AC, et al. A heat-sensitive TRP channel expressed in keratinocytes. Science 2002;296:2046–9.
11. Moqrich A, Hwang SW, Earley TJ, Petrus MJ, Murray AN, Spencer KSR, et al. Impaired thermosensation in mice lacking TRPV3, a heat and camphor sensor in the skin. Science 2005;307:1468–72.
12. Coste B, Mathur J, Schmidt M, Earley TJ, Ranade S, Petrus MJ, et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. Science 2010;330:55–60.
13. Ranade SS, Woo SH, Dubin AE, Moshourab RA, Wetzel C, Petrus M, et al. Piezo2 is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice. Nature 2014;516:121–5.
14. Woo SH, Lukacs V, de Nooij JG, Zaytseva D, Criddle CR, Francisco A, et al. Piezo2 is the principal mechanotransduction channel for proprioception. Nat Neurosci 2015;18:1756–62.



Santé Arménie

Soigner, former et bâtir en Arménie

la revue du praticien

ÉDITION ARMÉNIENNE / ՀԱՅԵՐԵՆ ՀՐԱՏԱՐԱԿՈՒԹՅՈՒՆ



Santé Arménie

ԲԺՇԿԵԼ,
ԿՐԹԵԼ և ԿԱՌՈՒԳԵԼ
ՀԱյաստանում