

la revue du praticien

Ամբողջ բժշկությունը՝ ամեն մի բժշկին

ÉDITION ARMÉNIENNE / SEPTEMBRE _ 2023 / ՀԱՅԵՐԵՆ ՀՐԱՏԱՐԱԿՈՒԹՅՈՒՆ / ՍԵՊՏԵՄԲԵՐ _ 2023

ԱՐԴԻԱԿԱՆ

- Նոր հակաբիոտիկներ՝ հակաբիոտիկների նկատմամբ կայունությանը դիմակայելու համար

ԹԵՄԱ

- Հոգեկինի լիմֆոմա
- ### ՈՒՍԱՆՈՂԻ ԱՆԿՅՈՒՆ
- Երեխայի կյանքի առաջին 1000 օրվա հայեցակարգը



**Ակտիվի գործածությունը և
գարկերակային գերճնշումը
Հաստատված կապ**

larevuedupraticien

LA REVUE DU PRATICIEN
ՀԱՅԵՐԵՆ ԳՐԱՏԱՐԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Գլխավոր խմբագիր՝

Վահե Մուղնեցյան

Էլ. փոստ՝ vahemughnetsy@protonmail.com

Թարգմանիչներ՝

Հասմիկ Արզույան, Անահիտ Ավետիսյան, Դավիթ Աբրահամյան, Հասմիկ Բարխուդարյան, Գագիկ Հակոբյան, Գայանե Դազարյան, Աննա Մանուկյան

Խմբագիր՝

Ալեքսանդր Դեպանյան

Էջարդող՝

Արտակ Սարգսյան

Սրբագրիչ՝

Անժելա Ավագյան

Արտ խորհրդատու՝

Նոնա Իսախանյան

Ծափիկը՝

Հարություն Թումանյանի

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 ԳՐԱՏԱՐԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Rédacteur en chef

Vahe Mournet (Mughnetsyan)

vahemughnetsy@protonmail.com

Traducteurs

Hasmik Abovyan, Anahit Avetisyan, Davit Abrhanyan,

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

revprat@gmsante.fr

www.larevuedupraticien.fr

DIRECTION DES RÉDACTIONS MÉDICALES

Kristell Delarue

RÉDACTRICE EN CHEF

Juliette Schenckéry

Rédactrice en chef web

Cinzia Nobile

COMITÉ DE LECTURE ET DE RÉDACTION SCIENTIFIQUE

Étienne Brain, Jean-Noël Fiessinger,

Jean-Michel Chabot, Olivier Fain,

Bernard Gavid, Alain Tenaillon

Secrétaire générale de rédaction

Anne-Hélène Rabreau, ahrebreau@gmsante.fr

Première secrétaire de rédaction

Laura Martin Agudelo, Imagudelo@gmsante.fr

Secrétaire de rédaction

Inès Labat, ilabat@gmsante.fr

Secrétariat de la rédaction

Patricia Fabre, pfabre@gmsante.fr

A COLLABORÉ À CE NUMÉRO

François Mallordy

RELECTEURS ET CONSEILLERS SCIENTIFIQUES 2022-2023

J.-M. Alsac, J.-B. Arlet, B. Bader-Meunier, R. Barouki,

E. Bautrant, J. Belghiti, T. Billette de Villemeur,

B. Bonnotte, G. Bouvenot, A.-M. Bouvier, A. Bura-Rivière,

F. Chabot, S. Czernichow, F. Desgrandchamps, S. Dupont,

B. Dubern J. Dubouset, I. Durieu, M.-O. Falcone,

E. Fontaine, C. Fourcade, S. Gaudy, H. Ghesquière,

H. Greigert, O. Guillin, A. G. Habib, S. Hercberg,

A. Iannelli, N. Ifrah, L. Josseran, K. Lacombe, A. Lazzati,

C. Le Hello, Y. Lebranchu, N. Le Clerc, D. Léger,

J. Lemale, S. Manfredi, É. Marijon, J. Ménard,

J.-M. Meric, V. Morize, N. Nathan, V. Nguyen-Thanh,

V. de Parades, S. Perruchio, G. Plu-Bureau,

T. Poghosyan, N. de Prost, S. Quinton-Fantoni,

G. Reach, L. Rostaing, C. Rouzard, M. Samson,

Q. Smadja, F. Sorge, M. Speranza, B. Stankoff,

C. Taillé, P. Tattevin, B. Terrier, P. Tran Ba Huy,

C. Uzan, F. Viader, J.-P. Viard

COMITÉ D'HONNEUR

Jean-François Cordier, Claude-François Degos,

Jean Deleuze, Dominique Laplane, Alexandre Pariente

Directrice artistique

Cécile Formel

Première secrétaire de rédaction

Cristina Hoareau

Rédactrice-graphiste

Julie Pauly

Rédacteurs-réviseurs

Virginie Laforest, Jehanne Joly

Conception graphique

A noir, www.anoir.fr

larevuedupraticien®

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 : 0227 T 81658

Impression : SIEP, rue des Peupliers, 77590 Bois-le-Roi

DIRECTRICE GÉNÉRALE, DIRECTRICE DES PUBLICATIONS

Elena Zinovieva (6801) ezinovieva@gmsante.fr

DIRECTRICE FINANCIÈRE

Corine Vandenbroucke (6824)

cvandenbroucke@gmsante.fr

DIRECTEUR MARKETING, ABONNEMENTS ET COMMUNICATION

Vincent Cadio (6859) vcadio@gmsante.fr

DIRECTION COMMERCIALE

Directeur des opérations commerciales

Benoît Sibaud (6842) bsibaud@gmsante.fr

Senior Business Developer

Éric Durand (6843) edurand@gmsante.fr

Directrice de la publicité

Cécile Jallas (6839) cjallas@gmsante.fr

Chefs de publicité

Agnès Chaminand (6840) achaminand@gmsante.fr

Irène Rakotoharime (6844) irakoto@gmsante.fr

Administratrice des ventes

Maria Costa (6841) mcosta@gmsante.fr

PRODUCTION

Directrice de projets

Nadia Belehsen (6866) nbelehsen@gmsante.fr

Chef de projet digital et 360

Katia Sahraoui (6869) ksahraoui@gmsante.fr

Chef de projet digital

Virginie Michaud (6872) vmichaud@gmsante.fr

ABONNEMENTS

Abonnement France 1 an : 242 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.larevuedupraticien.fr (Qui sommes-nous ?).

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 որոշեցած խմբագրական սկզբունքից՝ խմբագրական լիակատար անկախությամբ՝ հրատարակելով 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 հասնապատասխան 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 Դելյուզ
Բժշկական խմբագրության տնօրեն
La Revue du Praticien

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



ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

3 ԱՎԵԼԻՆ, ԶԱՆ ԱՄՍԱԳԻՐ...
Ժան Դըլլոզ

ԱՐԴԻԱԿԱՆ

- 6 / 587 **Բուժական**
Նոր հակաբիոտիկներ՝
հակաբիոտիկների նկատմամբ
կայունությանը դիմակայելու համար
Պոլին Ուրիե, Բենուա Պիլմիս
- 13 / 597 **Ակադեմիական նիստեր**
Բժշկության ազգային ակադեմիա
- 15 / 601 **Առողջություն և հասարակություն**
Փոփոխություններ արտոնությունների
կանոնակարգման իրավական
ակտում
Մարիանա Լահանա,
Ֆրեդերիկ Գլիսենշտեյն
- 19 / 606 **Մամուլի տեսություն**
Ֆրանսուա Մալորդի

ԹԵՄԱ

- 20 / 607 **ՀՈԶԿԻՆԻ ԼԻՍՖՈՍԱ**
Գիտական խորհրդատու՝
Էրվե Գեկիեր, կլինիկական
արյունաբանության բաժանմունք,
Լիոնի քաղաքացիական հոսպիտներ,
Լիոն-Սյուդ հիվանդանոց,
Պիեռ-Բենիտ, Ֆրանսիա
- 21 / 608 Պատմական ակնարկ Հոջկինի
լիմֆոմայի վերաբերյալ
Քրիստոֆ Ֆերմե
- 25 / 611 Հոջկինի լիմֆոմայի
համաճարակաբանությունը
Էրվե Գեկիեր

- 29 / 615 Ավելի լավ հասկանալ
կենսաբանական մեխանիզմները
Էրվե Գեկիեր
- 31 / 617 Հոջկինի լիմֆոմայի
ախտորոշումը և նախաբուժական
գնահատումը
Էրվե Գեկիեր
- 35 / 621 Պոզիտրոնային արտանետման
շերտագրության առանցքային
դերը հետազոտման և
գնահատման գործում
Սալիմ Կանուն
- 39 / 625 Հոջկինի դասական լիմֆոմայի
առաջին շարքի բուժում
Սեդրիկ Ռոսի, Օլիվիե Կազանովաս
- 48 / 633 Հոջկինի լիմֆոմայի
ախտակրկություն. երկրորդ և
հաջորդող շարքերի բուժումներ
Բենեդիկտ Դո Ֆիշեր
- 53 / 637 Հոջկինի լիմֆոմայի
կապակցությամբ բուժված
հիվանդների երկարաժամկետ
հսկողություն
Էրվե Գեկիեր
- 58 / 641 Հոջկինի լիմֆոմայի թիրախային
բուժումների և անցակետային
արգելիչներով իմունաբուժման
թունավոր ազդեցությունը
ժան-Մարի Միշո, ժուլյեն Լազարովիչի
- 69 / 651 Վերարտադրողականությունը և
սեռական գեղձերի խանգարումները
Հոջկինի լիմֆոմա ունեցող
հիվանդների շրջանում
Քրիստին Ռուսե-Յարլունսկի
- 73 / 654 Հոջկինի լիմֆոմա.
10 հիմնական ուղերձներ
Էրվե Գեկիեր

ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ԲԺՇԿՈՒԹՅՈՒՆ

- 74 / 655 **Սա ի՛նչ է**
- 76 / 657 **Պատկերադարան**
Օլիեի հիվանդություն
Հաբիբ Բելամլիի, Ումայմա Էլ Բուազի,
Սուֆիան Բելաբես, Արդելաուիֆ Էլ Հադաթ,
Բրահիմ Ջինուն, Տաուֆիկ Աֆրիշա
- 77 / 658 **Պատկերադարան**
Սեդելի կոտրվածք
Քսավիե Ֆույան, Սեսիլ Իմֆելդ
- 78 / 659 **Ապրել՝ ունենալով...**
Կողմնային ամիոտրոֆիկ կարծրախտ
ԿԱԿ-ի հետազոտման միություն
- 81 / 661 **Գիտելիքի շտեմարան**
Ակտիվ գործածությունը և
գարկերակային գերճնշումը
Միքայել Նասսիլա, Նաուրաս Բուաժիլա,
Դանիել Թունա, Անրի-ժան Օբե

ՈՒՍԱՆՈՂԻ ԱՆԿՑՈՒՆ

- 91 / 679 **Քննական հարց 367**
Շրջակա միջավայրի ազդեցությունը
առողջության վրա ➔ Մաս 1. Երեխայի
կյանքի առաջին 1000 օրվա հայեցակարգը
Ումբերտո Սիմենի, ժան-Բատիստ Արմանզո
- 98 / 687 **Քննական հարց 137**
Ցավի գնահատումը և ցավազրկող
բուժումը երեխայի դեպքում
Անն Դեֆոնտեն, Զյոդ Էքոֆե

ԲԱՏԱՐԱՅՏԵԼ

- 104 / 693 Լեռնադղ դա Վինչի. ժամանակից
դուրս տեսանող կազմաբանը
ժյուլիետ Շենկերի



Santé Arménie

Բժշկել, կրթել և կառուցել Հայաստանում

SOMMAIRE

3 **Plus qu'une revue...**
Jean Deleuze

ACTUALITÉ

6 / 587 **Thérapeutique.**
Nouveaux antibiotiques pour faire face à l'antibiorésistance
Pauline Huriez, Benoît Pilmis

13 / 597 **Les séances de l'Académie.**
Académie nationale de médecine

15 / 601 **Santé & Société.**
Évolutions du dispositif « encadrement des avantages »
Marianne Lahana, Frédéric Glicenstein

19 / 606 **Revue de presse.**
François Mallordy

DOSSIER

20 / 607 **LYMPHOME DE HODGKIN**
Conseiller scientifique :
Pr Hervé Chesquières, service d'hématologie clinique, Hospices civils de Lyon, hôpital Lyon-Sud, Pierre-Bénite, France

21 / 608 **The history of Hodgkin lymphoma**
C. Fermé

25 / 611 **Epidemiology of classical Hodgkin lymphoma**
H. Chesquières

29 / 615 **Mieux comprendre les mécanismes biologiques**
Hervé Chesquières

31 / 617 **Diagnostic et bilan préthérapeutique du lymphome de Hodgkin**
Hervé Chesquières

35 / 621 **Tomographie par émission de positons : une place centrale dans le bilan et l'évaluation**
Salim Kanoun

39 / 625 **Traitement de première ligne du lymphome de Hodgkin classique**
Cédric Rossi, Olivier Casasnovas

48 / 633 **Rechute du lymphome de Hodgkin : traitements de deuxième ligne et suivantes**
Bénédicte Deau Fischer

53 / 637 **Suivi au long cours des patients traités pour un lymphome de Hodgkin**
Hervé Chesquières

58 / 641 **Toxicité des thérapies ciblées et de l'immunothérapie par inhibiteurs des points de contrôle dans le lymphome de Hodgkin**
Jean-Marie Michot, Julien Lazarovici

69 / 651 **Troubles de la fertilité et gonadiques chez les patients atteints d'un lymphome de Hodgkin**
Christine Rousset-Jablonski

73 / 654 **Lymphome de Hodgkin : les 10 messages clés**
Hervé Chesquières

PRATIQUE MÉDICALE

74 / 655 **Quel est votre diagnostic ?**

76 / 657 **Vos images.** Maladie d'Ollier
CHabib Bellamli, Oumaima El Bouazzi, Soufiane Belabbes, Abdellatif El Haddad, Brahim Zinoun, Taoufik Africha

77 / 658 **Vos images.** Fracture de Cedell
Xavier Foulland, Cécile Imfeld

78 / 659 **Vivre avec...**
la sclérose latérale amyotrophique
Association pour la recherche sur la SLA (ARSLA)

81 / 661 **Mise au point.**
Consommation d'alcool et hypertension artérielle
Mickael Naassila, Naouras Bouajila, Daniel Thomas, Henri-Jean Aubin

RÉFÉRENCES UNIVERSITAIRES

91 / 679 **Item 367.** Impact de l'environnement sur la santé. ➔ Partie 1: Enfant : le concept des 1 000 premiers jours
Umberto Simeoni, Jean-Baptiste Armengaud

98 / 687 **Item 137.** Douleur chez l'enfant. Évaluation et traitements antalgiques
Anne Defontaine, Claude Ecoffey

DÉCOUVRIR

104 / 693 **Léonard de Vinci, anatomiste visionnaire**
Juliette Schenckéry

CONTENTS

3 **More than review...**
J. Deleuze

ACTUALITY

6 / 587 **Therapeutics.** New antibiotics to deal with antibiotic resistance
P. Huriez, B. Pilmis

13 / 597 **Academy sessions.**
National Academy of Medicine

15 / 601 **Health & Society.** Evolutions of the "framework of benefits" system
M. Lahana, F. Glicenstein

19 / 606 **Press review.** *F. Mallordy*

DOSSIER

20 / 607 **HODGKIN LYMPHOMA**

21 / 608 **The history of Hodgkin lymphoma**
C. Fermé

25 / 611 **Epidemiology of classical Hodgkin lymphoma**
H. Chesquières

29 / 615 **A better understanding of biological mechanisms**
H. Chesquières

31 / 617 **Diagnosis and staging of Hodgkin lymphoma**
H. Chesquières

35 / 621 **Positron emission tomography: a central role in assessment and evaluation**
S. Kanoun

39 / 625 **Frontline therapy for classical Hodgkin lymphoma patients**
C. Rossi, O. Casasnovas

48 / 633 **Relapse of Hodgkin lymphoma: second and subsequent line treatments**
B. Deau Fischer

53 / 637 **Challenges of long-term follow up for Hodgkin lymphoma survivors**
H. Chesquières

58 / 641 **Toxicity of targeted therapies and immunotherapy with checkpoint inhibitors in Hodgkin lymphoma**
J.-M. Michot, J. Lazarovici

69 / 651 **Fertility and gonadal disorders in patients with Hodgkin lymphoma**
C. Rousset-Jablonski

73 / 654 **Hodgkin lymphoma: 10 key messages**
H. Chesquières

MEDICAL PRACTICE

74 / 655 **What is your diagnosis ?**

76 / 657 **Your images.** Ollier disease
H. Bellamli, O. El Bouazzi, S. Belabbes, A. El Haddad, B. Zinoun, T. Africha

77 / 658 **Your images.** Cedell fracture
X. Foulland, C. Imfeld

78 / 659 **Living with...**
amyotrophic lateral sclerosis ARSLA

81 / 661 **Restatement.** Alcohol consumption and high blood pressure
M. Naassila, N. Bouajila, D. Thomas, H.-J. Aubin

UNIVERSITY REFERENCES

91 / 679 **Item 367.** Impact of the environment on health. ➔ Part 1: Child: the concept of the first 1 000 days
U. Simeoni, J.-B. Armengaud

98 / 687 **Item 137.** Pain in children. Assessment and analgesic treatments
A. Delafontaine, C. Ecoffey

ACTUALITY

104 / 693 **Leonardo da Vinci, visionary anatomist**
J. Schenckéry

Հակաբիոտիկների նկատմամբ կայունության աճը հանգեցնում է բուժական փակուղու վտանգին և հանրային առողջապահության իրական խնդիր է: Նոր հակաբիոտիկների ստեղծումն անհրաժեշտություն է դարձել: Ութ նոր դեղանյութեր են սկսել կիրառել գրամ բացասական բակտերիաների դեմ և չորս նորը՝ գրամ դրական: Այնուամենայնիվ, դրանց զարգացման ճանապարհին հանդիպում են տարբեր խոչընդոտներ, և դրանց կիրառությունը հարկավոր է խստորեն վերահսկել կայունության մեխանիզմների առաջացումից խուսափելու համար:

Նոր հակաբիոտիկներ՝ հակաբիոտիկների նկատմամբ կայունությանը դիմակայելու համար

Պոլին Ուրիե, Բենուա Պիլմիս
Կլինիկական միկրոկենսաբանության շարժական թիմ, Փարիզի Սեն Զոզեֆ հիվանդանոցային խումբ, Փարիզ, Ֆրանսիա
bpilmis@ghpsj.fr

Պ. Ուրիեն հայտարարում է, որ այս հրապարակմամբ որևէ շահ չի հետապնդում:

Բ. Պիլմիսը հայտնում է, որ Merck-ի, Eumedica-ի, Gilead-ի և Advanz Pharma-ի համար մասնակցել է որոշ միջոցառումների (գիտաժողովներ, քննարկումներ), նաև՝ որ Menarini-ն,

Հակաբիոտիկների նկատմամբ կայունությունն աստիճանաբար աճել է և ներկայումս վերաբերում է բոլոր ախտածին բակտերիաներին: Վերջին տասնամյակի ընթացքում բազմաթիվ հակաբիոտիկների նկատմամբ կայուն բակտերիաներով (Բազմակայուն բակտերիաներ՝ ԲԿԲ) հարուցված վարակներով հիվանդացությունը, դրանց հետևանքով մահացությունը և բուժման ծախսերը (հոսպիտալացման տևողությունը, բուժումների գինը և այլն) անդադար աճել են Եվրոպայում: Հակաբիոտիկների նկատմամբ կայունության նման աճը բուժական փակուղու հայտնվելու վտանգի առաջ է կանգնեցնում: Այդ վարակների բուժումը կանոնավոր կերպով պահանջում է «նոր հակաբիոտիկների» նշանակում: Դրանց վերաբերյալ հետազոտությունների ֆինանսական խթանումները, Ինֆեկցիոն հիվանդությունների ամերիկյան ընկերակցության կողմից շուկայում վաճառքի թույլտվության տրամադրման գործընթացների արագացումը և բա-

ցառապես բնօրինակների կիրառության տևողության կրճատումը՝ մինչև ոչ բնօրինակները՝ ջենտրիկները¹, թույլատրելի, գործոններ են, որոնք պարզաբանում են փաստը, որ ամեն տարի Մեդիամիդեքի և դեղամիջոցների վարչության (FDA) հաստատած հակաբիոտիկների թիվը վերջին ութ տարում եռապատկվել է:

Հակաբիոտիկների նկատմամբ կայունություն. ահագանգն արդեն հնչել է

Հակաբիոտիկների նկատմամբ ձեռքբերովի կայունությունը բակտերիայի զգայունության բացակայությունն է հակաբիոտիկների նկատմամբ, որոնց նկատմամբ զգայուն է վայրի բակտերիան: Սա հանրային առողջապահության իրական խնդիր է: 2015 թվականի հոկտեմբերին Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպությունը (ԱՀԿ) ստեղծեց Հակամանրէային դեղամիջոցների նկատմամբ կայունության և դրանց կիրառության հսկողու-

թյան համաշխարհային համակարգը (հայտնի է որպես GLASS (*Global Anti-microbial Resistance and Use Surveillance System*)): Դրա նպատակն է հավաքագրել հակաբիոտիկների նկատմամբ կայուն ախտածին հարուցիչների վերաբերյալ համաճարակաբանական և կլինիկական տվյալներ, ինչպես տեղական, այնպես էլ ազգային մակարդակով խթանել միջոցառումներ: Ներկայումս ԱՀԿ-ն կոչ է անում բոլոր երկրներին՝ անդամակցել GLASS-ին: 2017 թվականի սեպտեմբերին GLASS-ի տազնապահարույց զեկույցում նշվել է, որ նոր հակաբիոտիկների վերաբերյալ հետազոտությունների զգալի պակաս կա:

Կայունության պատմությունը

Ձեկույցում կարևորվում է որոշ բակտերիաների, ինչպիսիք են աղիքային ցուպիկը (*Escherichia coli*), *Klebsiella pneumoniae*-ն և *Staphylococcus aureus*-ը, մանրակրկիտ հսկողությունը: Այս բակ-

տերիաները կարող են լինել բազմաթիվ հակաբիոտիկների նկատմամբ կայուն (ԲԿԲ), բոլոր հակաբիոտիկների նկատմամբ կայուն՝ համակայուն (համակայուն բակտերիաներ՝ ՀԿԲ) կամ, վերջերս կիրառվող հասկացության համաձայն, դժվար բուժելի (դժվար բուժելի կայունություն՝ ԴԲԿ (*Difficult to Treat Resistance* - DTR)): Վերջին հասկացությունը առավել հետաքրքիր է ոչ թե միկրոկենսաբանի, այլ բուժող բժշկի տեսանկյունից, որը կարող է վերլուծել վարակի բուժման համար հասանելի տարբեր բուժամիջոցները:

Տարբեր գործոններ են բացատրում բազմաթիվ հակաբիոտիկների նկատմամբ կայուն էստերոբակտերիաների արագ տարածումը, մասնավորապես այն բակտերիաների, որոնք արտադրում են լայն ազդեցության բետա-լակտամազներ (LԱԲԼ - ESBL)

– հակաբիոտիկների զգալի գործածությունը բժշկության և անասնաբուժության մեջ.

– հակաբիոտիկների մնացորդների արտանետումը շրջակա միջավայր.

– ճանապարհորդողների թվի աճ:

Այսպիսով՝ հակաբիոտիկների նկատմամբ կայունության դեմ պայքարը չի կարող սահմանափակվել միայն մարդու բժշկությանը և բոլոր դերակատարներին պետք է ներառի ներկայումս «Մեկ առողջություն» կոչվող համակարգում:

Երկու էստերոբակտերիաներ՝ *Escherichia coli*-ն և *Klebsiella pneumoniae*-ն, ամենաշատն են կանոնավոր կերպով հայտնաբերվում բազմաթիվ հակաբիոտիկների նկատմամբ կայուն էստերոբակտերիաներով պայմանավորված վարակների դեպքում: Այդ վարակների բուժման ժամանակ դասակարգել են կիրառվող 3-րդ սերնդի ցեֆալոսպորինների (ՀՅՍ) նկատմամբ կայունությունն առավել հաճախ լայն ազդեցության բետա-լակտամազների (LԱԲԼ) արտազատման հետևանք է: Դրանք առաջին անգամ նկարագրվել են 1983-ին, և, այդ ժամանակվանից սկսած, դրանք տարածվածությունն անշեղորեն աճում է: Հիվանդությունների կանխարգելման և վերահսկման եվրոպական կենտրոնի (ECDC) տվյալներով 2021 թ. Ֆրանսիայում *Klebsiella pneumoniae*-ի կլինիկական նմուշներից վերցված շտամների 25,4%-ը (համեմատած 2006 թվականի 11,2%-ի հետ) և

աղիքային ցուպիկի շտամների 8,3%-ը (համեմատած 2006 թվականի 2%-ի հետ) կայուն են ՀՅՍ-ի նկատմամբ²: Ներկայումս այդ վարակների էտալոնային բուժումը հիմնված է կարբապենեմների նշանակման վրա, թեև կարող են դիտարկվել նաև այս լայն ազդեցության հակաբիոտիկների այլընտրանքները (տեմոցիլին, ցեֆոքսիտին, կոտրիմոքսազոլ, ֆտորքվիտոլոններ)՝ կայված հակաբիոտիկների նկատմամբ զգայունության թեստի արդյունքներից և վարակի օջախից (միզուղիներ, մարսողական ուղիներ և այլն): 2000-ականների ընթացքում գրանցվել են կարբապենեմների նկատմամբ կայուն էստերոբակտերիաներով հարուցված վարակի առաջին դեպքերը: Կայունությունը ձևավորվում է էստերոբակտերիաների՝ այդ հակաբիոտիկները հիդրոլիզող ֆերմենտների՝ կարբապենեմազների արտադրության հաշվին: Կարբապենեմները հիդրոլիզող ֆերմենտների շարքին են պատկանում կարբապենեմազներ արտադրող *Klebsiella pneumoniae*-ի արտադրած ֆերմենտը (KPC), մետաղա-բետա-լակտամազները (VIM, IMP, NDM), օքսազիլինազը (OXA-48), սակայն այս ֆերմենտները մեկը մյուսից առանձնանում են իրենց հիդրոլիզային ակտիվությամբ: Այսպիսով՝ որոշ հակաբիոտիկներ կարող են արդյունավետ լինել կարբապենեմազի մի տեսակի նկատմամբ, բայց ոչ մյուսների, ինչն ավելի է բարդացնում այդ վարակների բուժումը:

Կարբապենեմազներ արտադրող էստերոբակտերիաները պատկանում են Նոր բարձր կայունության բակտերիաների (ՆԲԻԿ - BHR) ընտանիքին, որը ներառում է նաև գլիկոպեպտիդների նկատմամբ կայունություն դրսևորող *Enterococcus faecium*-ը (ERC): 2012 թվականից ի վեր հարողումներ են ստացվում, որ կարբապենեմազներ արտադրող էստերոբակտերիաներով և գլիկոպեպտիդային *Enterococcus faecium*-ով հարուցված վարակների հաստատուն աճ է գրանցվում որոշ եվրոպական երկրներում (2021-ին կարբապենեմազներ արտադրող *Klebsiella pneumoniae*-ի 26,7% Իտալիայում): Այս էստերոբակտերիաներին զուգահեռ, *Pseudomonas aeruginosa*-ն և *Acinetobacter baumannii*-ն, որոնք չֆերմենտացնող* գրամ բացասական բացիլներ են, կարող են լինել ներհիվանդանոցային ծանր

վարակների պատճառ: Բազմաթիվ կարբապենեմազներ նկարագրված են թե՛ *Pseudomonas aeruginosa*-ի (KPC, GES, մետաղա-բետա-լակտամազ), թե՛ *Acinetobacter baumannii*-ի (KPC, մետաղա-բետա-լակտամազներ) շրջանում:

Թեև Ֆրանսիայում գրամ բացասական բացիլների կարբապենեմակայունությունը շարունակում է բավականին ցածր լինել (2021 թվականի տվյալներով՝ 0,8% *K. pneumoniae*-ի դեպքում, 0,1% *E. Coli*-ի, 12,1% *P. Aeruginosa*-ի, 3,1% *A. Baumannii*-ի դեպքում), սակայն բուժական փակուղու տանող այս իրավիճակների կանխարգելումը առաջնային խնդիր է, հատկապես՝ մշտական միգրացիոն հոսքերի պայմաններում: Ինչ վերաբերում է գրամ դրական բակտերիաներին, ապա *Staphylococcus aureus*-ը կարող է ծանր վարակների հարուցիչ լինել: 1959 թվականին պենիցիլինի կիսասինթետիկ ածանցյալ մետիցիլինի կիրառության մեջ դնելը այս վարակների բուժման մեծ հույս առաջացրեց: Ցավոք, ընդամենը 1 տարի անց Մեծ Բրիտանիայում հայտնաբերվեցին մետիցիլինի նկատմամբ կայուն *Staphylococcus aureus*-ի առաջին շտամները: Հետևաբար, սովորական հակաբիոտիկները այլևս արդյունավետ չեն մետիցիլինի նկատմամբ կայուն *Staphylococcus aureus*-ի դեմ, և Նոր հակաբիոտիկների անհրաժեշտություն է առաջանում: Ներկայումս մետիցիլինի նկատմամբ կայուն *Staphylococcus aureus*-ի տարածվածությունը Ֆրանսիայում 11% է:

Էստերոկոկերը Նույնպես կարող են ձեռք բերել ամինապենիցիլինների նկատմամբ կայունության մեխանիզմներ ցածր խնամակցության պենիցիլինակապող սպիտակուցների գերեքսպրեսիայի պատճառով: Նույն պատկերն է գլիկոպեպտիդների նկատմամբ կայունության պարագայում՝ վանկոմիցիլինի նկատմամբ կայուն էստերոկոկերի նկատելի աճով:

Կայուն բակտերիաների մեծ տարածվածության պատճառով մշակվել կամ հետազոտման փուլում են Նոր հակաբիոտիկներ: Դրանցից որոշները հաճախ կիրառվում են շուկայում վաճառքի թույլտվության ցուցումներից տարբերվող նպատակներով և պետք է խստորեն վերահսկվեն կայունության առաջացումից խուսափելու համար:

Eumedica-ը, Merck-ը հոգացել են իր ճանապարհաձայնակները՝ գիտաժողովներին մասնակցության համար:

* Բակտերիաներ, որոնք չեն օգտագործում գլյուկոզան որպես էներգիայի աղբյուր կամ այն վերափոխում են՝ չօգտագործելով ֆերմենտացիան (այլ քիմիական գործընթացներ) – խմբագրի ծանոթագրություն:

ԲՈՒԺԱԿԱՆ ՆՈՐ ՀԱԿԱԲԻՈՏԻԿՆԵՐ

Նոր հակաբիոտիկներ՝ գրամ բացասական բակտերիաների դեմ

**Ազդրեոնամը և ավիբակտամը միևնույն դեղամիջոցի բաղադրության մեջ առկա չեն, իսկ ավիբակտամը համակցվում է ցեֆտազիդիմի հետ Ջավիցեֆտա դեղամիջոցում: Ներկայումս դրանց համատեղ կիրառության միակ տարբերակը ազդրեոնամ-Ջավիցեֆտա համադրության ընդունումն է:

Գրամ բացասական բակտերիաների դեմ մշակված նոր հակաբիոտիկները ներկայացված են **աղյուսակ 1-ում**:

Բետա-լակտամազների նոր արգելակիչներ (համակցված հին բետա-լակտամների հետ)

Ցեֆտազիդիմ-ավիբակտամ (Ջավիցեֆտա)

Ավիբակտամը բետա-լակտամազների նոր արգելակիչ է, որն արգելակում է լայն ազդեցության բետա-լակտամազների (LAPL) մեծ մասի, C դասի ֆերմենտների (AmpC տիպի ցեֆալոսպորինազ) և A դասի (KPC) ու D դասի (OXA) կարբապենեմազների հիդրոլիզող ակտիվությունը: Բազմաթիվ հետազոտու-

թյուններ ցույց են տվել, որ այս համակցությունն արդյունավետ է միզուղիների բարդացած վարակների³, ներորովայնային բարդացած վարակների⁴ և ներհիվանդանոցային պնևմոնիաների⁵ բուժման ժամանակ: Այնուամենայնիվ, ըստ երևույթին, կարբապենեմազներ արտադրող *Klebsiella pneumoniae*-ի (KPC), հատկապես KPC-2-ի և KPC-3-ի շրջանում կայունության առաջացման վտանգ կա: Այս կայունությունը (պայմանավորված ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնի ձևափոխմամբ), այնուամենայնիվ, հաճախ կապված է կարբապենեմների նկատմամբ զգայունության վերականգնման հետ: Բացի դրանից՝ ազդրեոնամը** (չի հիդրոլիզվում մետաղա-բետա-լակտամազներով, բայց հիդրոլիզվում է լայն ազդեցության բետա-լակտամազներով), որը դասակարգվում է համակցվում է ավիբակտամի հետ (ակտիվ է լայն ազդեցության

բետա-լակտամազների նկատմամբ), մետաղա-բետա-լակտամազներով (B դաս) պայմանավորված վարակների բուժման հազվագյուտ միջոցներից է:

Մերոպենեմ-վաբորբակտամ (Վաբորեմ)

Վաբորբակտամը A և C դասի բետա-լակտամազների նկատմամբ ակտիվ բետա-լակտամազ արգելակիչ է: Վաբորբակտամը չի ավելացնում մերոպենեմի արդյունավետությունը կարբապենեմակայուն *Pseudomonas aeruginosa* վարակների բուժման ժամանակ: Կիրառվում է միզուղիների բարդացած վարակների, ներորովայնային բարդացած վարակների և ներհիվանդանոցային թոքաբորբերի, ներառյալ՝ թոքերի մեխանիկական օդափոխմամբ պայմանավորված պնևմոնիաների դեպքում⁶:

ԳՐԱՄ ԲԱՑԱՍԱԿԱՆ ԲԱԿՏԵՐԻԱՆԵՐԻ ԴԵՄ ՀԱԿԱԲԻՈՏԻԿՆԵՐ

ՄԱ	Առևտրային անվանումը	Եվրոպայում ծվճ-ն տարեթիվը	Դաս	Դեղաչափ (4ՋՆ> 90 մլ/ր)	Ազդեցության սպեկտր	Բուժման օրական արժեքը
Ceftazidime-avibactam	Zavicefta	2016	3ՍՑ + Բ արգ.	2 գ-0,5գ/8 ժ. Նե	ԱՄՔԼ, A, C և D դասի բետա-լակտամազներ	352 եվրո
Méropénème-vaborbactam	Vaborem	2020	Կարբապենեմ + Բ արգ.	2 գ-2 գ/8 ժ.	A, C դասի բետա-լակտամազներ	392 եվրո
Imipénème cilastatine-rélébactam	Recarbrio	2021	Կարբապենեմ + Բ արգ.	500 մգ-500 մգ/6 ժ. Նե	A և C բետա-լակտամազներ, <i>P. aeruginosa</i>	561 եվրո
Aztréonam-avibactam*	-	-	Մոնոբակտամ + Բ արգ.	-	A, B, C et D բետա-լակտամազներ, <i>P. aeruginosa</i> և <i>A. baumannii</i>	-
Ceftolozane-tazobactam	Zerbaxa	2015	5ՍՑ + Բ արգ.	1 գ/8 ժ.Նե	<i>P.բազմաթիվ ԴԲ-ների դեմ կայուն aeruginosa</i> , ԱՄՔԼ, ցեֆալոսպորինազներ	280 եվրո
Céfiderocol	Fetcroja	2020	Սիդերոֆոր ցեֆալոսպորին	2 գ/8 ժ. Նե	<i>P. aeruginosa</i> և <i>A. baumannii</i> et, բոլոր բետա-լակտամազները	891 եվրո
Éravacycline	Xerava	2018	Ֆտորցիկլին	1,5 - 2 մգ/կգ/օր	<i>Մ4 Staphylococcus aureus</i> , ՎԿԷ, KPC և ՄՔԼ կարբապենեմազներ, <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , անաերոբներ	-
Sulopénème	-	-	Կարբապենեմ	-	ԱՄՔԼ	-

Աղյուսակ 1. Ծվճ՝ շուկայում վաճառքի թույլտվություն, ԱՄՔԼ՝ լայն ազդեցության բետա-լակտամազներ, 4ՋՆ՝ կծիկային զտման արագություն, 3ՍՑ՝ 3-րդ սերնդի ցեֆալոսպորին, 5ՍՑ՝ 5-րդ սերնդի ցեֆալոսպորին, ՄՔԼ՝ միջազգային համընդհանուր անվանում, ՎԿԷ՝ վանկոմիցինակայուն էստերոկոկեր, Բ արգ.՝ բետա-լակտամազների արգելակիչներ, Նե՝ ներերակային, ՄՔԼ՝ մետաղա-բետա-լակտամազներ, Մ4 *Staphylococcus aureus*՝ մետիցիլինակայուն *Staphylococcus aureus*:

Աղյուսակում թվարկված բոլոր դեղերն ունեն միայն հիվանդանոցային պայմաններում կիրառության թույլտվություն:

*Ազդրեոնամն առկա է միայն Ազակտամում և Կայստոնում, իսկ ավիբակտամ՝ միայն ցեֆտազիդիմի հետ համակցությամբ՝ Ջավիցեֆտայում: Ներկայումս ազդրեոնամը և ավիբակտամը համակցելու միակ միջոցը ազդրեոնամ + ցեֆտազիդիմ-ավիբակտամ ընդունելն է:

Իմիպենեմ-ցիլաստատին- ռելեբակտամ (Ռեկարբրիո)

Այս դեղամիջոցը համակցում է իմիպենեմն ու ցիլաստատինը (որը սահմանափակում է իմիպենեմի քայքայումը երիկամում) A և C դասի բետա-լակտամազների նոր արգելակիչ ռելեբակտամի հետ: Այսպիսով իմիպենեմ-ռելեբակտամ համակցությունն ազդում է KPC տիպի կարբապենեմազներ արտադրող Էնտերոբակտերիաների վրա:

Բացի դրանից՝ իմիպենեմ-ռելեբակտամ համակցությունը կարող է պահպանել արդյունավետությունը կարբապենեմների նկատմամբ կայուն *Pseudomonas aeruginosa*-ի դեպքում՝ պորինների ձևափոխության (անթափանցելիություն) հաշվին:

2023 թվականի դրությամբ մեծահասակների համար գործող ցուցումներն են՝ ներհիվանդանոցային թոքաբորբ, ներառյալ՝ թոքերի մեխանիկական օդափոխմամբ պայմանավորված, ներհիվանդանոցային կամ թոքերի օդափոխմամբ պայմանավորված պնևմոպաթիաների կապակցությամբ կասկածվող կամ դրանց հետ կապված բակտերիեմիա, նաև գրամ բացասական աերոբ բակտերիաներով հարուցված վարակներ, երբ բուժման տարբերակները սահմանափակ են: Այս համակցության օգտագործման արդյունավետությունը հետազոտվել է նաև միզուղիների բարդացած վարակների և ներորովայնային վարակների բուժման համատեքստում⁷:

Նոր բետա-լակտամներ

Ցեֆտրուգան-տազրբակտամ (Չերբաքսա)

Այս հակաբիոտիկը 5-րդ սերնդի ցեֆալոսպորին (ՑՏՍ) է՝ համակցված բետա-լակտամազի արգելակիչի (տազրբակտամ) հետ: Ի տարբերություն ցեֆտազիդիմի, ցեֆտրուգանը պակաս զգայուն է AmpC-ով հիդրոլիզի և պակաս զգայուն է պորինների կորստի նկատմամբ: Տազրբակտամի հետ համակցված այս հակաբիոտիկն ակտիվ է հակաբիոտիկների նկատմամբ կայուն *Pseudomonas aeruginosa*-ների մեծամասնության^{8,9}, անվերահսկելիորեն ցեֆալոսպորինազներ արտադրող (ցեֆալոսպորինազների արտադրության վերահսկողության կորուստ մուտացիայի հետևանքով) որոշ Էնտերո-

բակտերիաների և լայն ազդեցության բետա-լակտամազներ արտադրող Էնտերոբակտերիաների 40%-ի նկատմամբ, սակայն այն չի ազդում կարբապենեմազներ արտադրող Էնտերոբակտերիաների վրա: Ցեֆտրուգան-տազրբակտամ համակցությունը ստացել է շուկայում վաճառքի թույլտվություն ներորովայնային վարակների¹⁰, միզուղիների բարդացած վարակների, ինչպես նաև ներհիվանդանոցային պնևմոպաթիաների, ներառյալ՝ թոքերի մեխանիկական օդափոխման հետևանքով առաջացած հիվանդությունների բուժման համար:

Ցեֆիդերոկոլ (Ֆետկոյա)

Առաջին ցեֆալոսպորինն է, որ կապված է երկաթի ատոմի հետ, որը նրան հնարավորություն է տալիս ներթափանցելու բակտերիաների շուրջպլազմային տարածություն պասիվ և ակտիվ փոխադրմամբ՝ երկաթային անցուղիների միջոցով: Այս ցեֆալոսպորինն ազդում է Էնտերոբակտերիաների արտադրած բոլոր դասերի բետա-լակտամազների և բազմաթիվ հակաբիոտիկների նկատմամբ կայուն *Pseudomonas aeruginosa*-ների մեծամասնության վրա: Կլինիկական հետազոտություններում ցեֆիդերոկոլը կիրառվել է միայն միզուղիների բարդացած վարակներով, ներհիվանդանոցային, թոքերի մեխանիկական օդափոխությամբ պայմանավորված պնևմոպաթիաներով, բժշկական խնամքի հետ կապված թոքաբորբերով, սեպսիսներով, ինչպես նաև բակտերիեմիա ունեցող հիվանդների շրջանում: CREDIBLE հիմնական հետազոտությունը գրանցել է գերմանացիություն այն բուժառուների խմբում, որոնք վարակված են եղել *Acinetobacter baumannii*-ով և բուժվել են ցեֆիդերոկոլով^{11,12}: Այսպիսով, ցեֆիդերոկոլը հիմնականում ցուցվում է բազմաթիվ հակաբիոտիկների նկատմամբ կայուն գրամ բացասական աերոբ բակտերիաներով հարուցված վարակների բուժման համար, որոնք հանդիպում են մեծահասակ հիվանդների շրջանում, և որոնց բուժման տարբերակները սահմանափակ են (բացառությամբ *Acinetobacter baumannii*-ով հարուցված վարակի):

Հակաբիոտիկային այլ դեղանյութեր

Էրավագիկլին (Զսերավա)

Տիգեցիկլինի ածանցյալ այս հակաբիոտիկը գոյություն ունի ներերակային և ներքին ընդունման դեղաձևերով: Այն ունի շուկայում վաճառքի թույլտվություն մեծահասակների շրջանում ներորովայնային բարդացած վարակների բուժման համար¹³, բայց ֆրանսիայում ներկայումս հասանելի չէ: Այս ցիկլինն ակտիվ է KPC տիպի կարբապենեմազների, անաերոբ բակտերիաների, մետիցիլինի նկատմամբ կայուն *Staphylococcus aureus*-ի, վանկոմիցինակայուն Էնտերոկոկների, *Acinetobacter spp*-ի և *Stenotrophomonas maltophilia*-ի նկատմամբ: Ակտիվ չէ *Pseudomonas aeruginosa*-ի և *Burkholderia cenocepacia*-ի նկատմամբ: Այնուամենայնիվ, այս հակաբիոտիկի կիրառությունը սահմանափակ է՝ պլազմայում առավելագույն կոնցենտրացիաների պատճառով, որը մոտ է նվազագույն արգելակող կոնցենտրացիաներին: Բացի դրանից՝ ներքին ընդունման դեղաձևի կենսամատչելիությունը ցածր է (մոտ 30%):

Սուլոպենեմ

Նոր կարբապենեմ է, որի առավելությունն այն է, որ հասանելի է ներքին ընդունման դեղաձևերով: Նրա ազդեցության սպեկտրը նույնն է, ինչ էրոպենեմինը (Ինվանզ), ակտիվ է լայն ազդեցության բետա-լակտամազների նկատմամբ, սակայն ակտիվ չէ *Pseudomonas aeruginosa*-ի, մետիցիլինի նկատմամբ կայուն *Staphylococcus aureus*-ի և Էնտերոկոկների նկատմամբ: III փուլի հետազոտությունը ցույց է տվել, որ այն պակաս արդյունավետ չէ կանանց միզուղիների չբարդացած վարակները բուժելիս: Ներկայումս ուսումնասիրվում է սուլոպենեմի արդյունավետությունը միզուղիների և ներորովայնային բարդացած վարակների բուժման համար: ԱՄՆ-ում և Եվրոպայում այն ներկայումս չունի վաճառքի թույլտվություն, սակայն հասանելի է Ճապոնիայում¹⁴:

Նոր հակաբիոտիկներ՝ գրամ դրական բակտերիաների դեմ

Գրամ դրական բակտերիաների դեմ մշակված նոր հակաբիոտիկները ներկայացված են [աղյուսակ 2-ում](#):

ԲՈՒԺԱԿԱՆ ՆՈՐ ՀԱԿԱԲԻՈՏԻԿՆԵՐ

ԳՐԱՄ ԴՐԱԿԱՆ ԲԱԿՏԵՐԻԱՆԵՐԻ ԴԵՄ ՀԱԿԱԲԻՈՏԻԿՆԵՐ

ԱՐԱ	Առևտրային անվանումը	Եվրոպայում ծվճ-ն տարեթիվը	Դաս	Դեղաչափ	Ազդեցության սպեկտր
Dalbavancine	Xydalba	2015	Լիպոպոլիպեպտիդ	1,5 գ շաբաթական ՆԵ	Մ4 <i>Staphylococcus aureus</i>
Oritavancine	Tenkasi	2015	Գլիկոպեպտիդ	1 200 մգ՝ ՆԵ՝ մեկ անգամ	Մ4 <i>Staphylococcus aureus</i>
Tédizolid	Sivextro	2015	Օքսազոլիդինոններ	200 մգ/օր՝ ՆԸ	Մ4 <i>Staphylococcus aureus</i> , ՎԿԷ
Délafloxacin	Quofenix	2019	Ֆտորքվինոլոններ	300 մգ/12 ժ՝ ՆԵ կամ 450 մգ/12	Մ4 <i>Staphylococcus aureus</i>

Աղյուսակ 2. Ծվճ՝ շուկայում վաճառքի թույլտվություն, ԱՐԱ՝ միջազգային համընդհանուր անվանում, ՎԿԷ՝ վանկոմիցինակայուն էնտերոկոկեր, ՆԵ՝ ներերակային, ՆԸ՝ ներքին ընդունում, Մ4 *Staphylococcus aureus*՝ մետիցիլինակայուն *Staphylococcus aureus*:
Աղյուսակում թվարկված բոլոր դեղերն ունեն միայն հիվանդանոցային պայմաններում կիրառության թույլտվություն:

Դալբավանցին (Քսիդալբա)

Այս լիպոպոլիպեպտիդը կապվում է *S. aureus*-ի D-ալանիլ-D-ալանին սուբստրատի հետ և արգելակում է տրանսգլիկոզիլացումը: Հիմնական առավելությունը պլազմայից դրա կիսադուրսբերման երկար ժամանակն է (տասնչորս օր), այդ իսկ պատճառով շաբաթական մեկ ներարկումը բավարար է: Այս հակաբիոտիկն ունի վաճառքի թույլտվություն մաշկի և փափուկ հյուսվածքների վարակների բուժման համար¹⁵: Դրա կիրառությունը հետազոտվել է նաև ոսկրահոդային վարակները բուժելիս: Մեկ շաբաթ ընդմիջումով երկու ներարկումից հետո երկու ամսվա ընթացքում հյուսվածքներում առկա են եղել արդյունավետ կոնցենտրացիաներ¹⁶: Անոթային պրոթեզների վարակների և էնդոկարդիտի համար, որոնք պահանջում են երկարատև բուժում, դալբավանցինը կարող է իրական օգտավետություն ունենալ:

Օրիտավանցին (Տենկազի)

Ինչպես դալբավանցինը, օրիտավանցինը պատկանում է գլիկոպեպտիդների ընտանիքին, և հիմնական առավելությունը պլազմայից կիսադուրսբերման ժամանակն է՝ տասը օր: Այս հակաբիոտիկն ունի շուկայում վաճառքի թույլտվություն մաշկի և փափուկ հյուսվածքների վարակների բուժման համար, որը տրվել է վանկոմիցինի համեմատ ոչ պակաս արդյունավետ լինելն ուսումնասիրելուց հետո¹⁷: Հետևաբար, այս ցուցման պարագայում մեկ ներարկումը բավարար է:

Տեդիզոլիդ (Սիվեքստրո)

Օքսազոլիդինոնների ընտանիքին պատկանող այս հակաբիոտիկը, որն առկա է ներքին ընդունման դեղաձևով, հիանալի կենսամատչելիություն ունի: Նրա առավելությունն այն է, որ, լինեզոլիդի համեմատ, ավելի դյուրատար է, հատկապես արյունաբանական տեսանկյունից՝ օրական 2 անգամ 200 մգ դեղաչափով: Այն ակտիվ է մետիցիլինակայուն *Staphylococcus aureus*-ների և վանկոմիցինակայուն էնտերոկոկերի նկատմամբ: 2015 թվականից ունի շուկայում վաճառքի թույլտվություն մաշկի և փափուկ հյուսվածքների սուր բակտերիալ վարակների բուժման համար: Վաճառքի թույլտվության ցուցումներից դուրս հաճախ կիրառվում է ավելի մեծ դեղաչափերով, թեև այդ առումով թունավորությունը բավականաչափ ուսումնասիրված չէ:

Դելաֆլոքսին (Քոֆենիքս)

Այս ֆտորքվինոլոնի առանձնահատկությունն այն է, որ ակտիվ է թե՛ գրամ դրական, թե՛ գրամ բացասական, թե՛ անաերոբ ու ներքջային բակտերիաների նկատմամբ: Հետևաբար, այն ակտիվ է մետիցիլինակայուն *Staphylococcus aureus*-ների և կոագուլազ բացասական ստաֆիլոկոկերի մեծամասնություն նկատմամբ, որոնք կայունություն են դրսևորում այլ ֆտորքվինոլոնների նկատմամբ: Հասանելի է ներքին ընդունման և ներարկման համար նախատեսված դեղաձևերով: Միակ հիշատակվող ցուցումը մաշկի և փափուկ հյուսվածքների սուր վարակների բուժումն է: Վաճառքի թույլտվու-

թյան ցուցումներից դուրս կիրառության առումով այս դեղանյութը, անշուշտ, իրական հետաքրքրություն կարող է ներկայացնել նաև ոսկրահոդային և անոթային պրոթեզների վարակների դեպքում:

Նոր հակաբիոտիկների մշակման սահմանները

2018 թվականին ԱՄՆ-ում կարբապե-նեմազներ արտադրող էնտերոբակտերիաների նկատմամբ ակտիվ նոր հակաբիոտիկների մշակումն արժեցել է 289 միլիոն դոլար: Այնուամենայնիվ, միջուկային դեղանյութերի շուկայում կարիքները միշտ չէ, որ բավարարվում են: Իրականում գործ ունենք երկմակարդակ համակարգի հետ: Մի կողմից՝ նոր արտադրանքի մշակման ճանապարհին խոչընդոտները բազմաթիվ են, նաև՝ չափազանց երկար հաստատման գործընթացով: պահանջվում է միջինը տասներկու տարի, որ հակաբիոտիկի թեկնածուն նախակլինիկական փուլից անցնի կլինիկական փուլ: Մյուս կողմից՝ կայունությունն առաջանում է շատ ավելի արագ: Նոր հակաբիոտիկի նկատմամբ կայունության մասին հայտարարվում է շուկայում հայտնվելուց միջինը երկու-երեք տարի անց: Ավելին՝ հրատապ կերպով նոր արդյունավետ դեղանյութեր ստանալու անհրաժեշտությամբ պայմանավորված շուկայում վաճառքի թույլտվության փաստաթղթերը հաճախ ձևակերպվում են բավականին կարճ և ոչ օպտիմալ կերպով: Վաճառքի թույլտվություն ստանալու պահին բազմաթիվ կետեր

ԲԱՐՁՐ ԿԱՅՈՒՆՈՒԹՅԱՆ ԲԱԿՏԵՐԻԱՆԵՐ ԵՎ ՀԱՍԱՆԵԼԻ ԲՈՒԺՈՒՄՆԵՐ

	Դաս Ա KPC	Դաս Բ NDM, VIM, IMP	Դաս C Ampc	Դաս D OXA-48	Բազմակայուն P. aeruginosa	A. baumannii	ՄԿ Staphylococcus aureus	Էստերոկոկ
Ceftazidime-avibactam	Ակտիվ	Փորձագետների կարծիքից հետո	Ակտիվ	Ակտիվ	Փորձագետների կարծիքից հետո	Փորձագետների կարծիքից հետո		
Imipénème-rélébactam	Ակտիվ	Փորձագետների կարծիքից հետո	Ակտիվ	Փորձագետների կարծիքից հետո	Փորձագետների կարծիքից հետո			
Méropénème-vaborbactam	Ակտիվ	Փորձագետների կարծիքից հետո	Ակտիվ	Փորձագետների կարծիքից հետո	Փորձագետների կարծիքից հետո			
Aztréonam-avibactam	Ակտիվ	Փորձագետների կարծիքից հետո	Ակտիվ	Փորձագետների կարծիքից հետո	Փորձագետների կարծիքից հետո	Փորձագետների կարծիքից հետո		
Ceftolozane-tazobactam	Փորձագետների կարծիքից հետո	Փորձագետների կարծիքից հետո	Փորձագետների կարծիքից հետո	Փորձագետների կարծիքից հետո	Փորձագետների կարծիքից հետո	Փորձագետների կարծիքից հետո		
Céfiderocol	Ակտիվ	Փորձագետների կարծիքից հետո		Ակտիվ	Ակտիվ	Փորձագետների կարծիքից հետո	Փորձագետների կարծիքից հետո	Փորձագետների կարծիքից հետո
Éravacycline	Ակտիվ	Ակտիվ	Ակտիվ	Ակտիվ	Փորձագետների կարծիքից հետո	Ակտիվ	Ակտիվ	Ակտիվ
Sulopénème	Փորձագետների կարծիքից հետո	Փորձագետների կարծիքից հետո	Փորձագետների կարծիքից հետո	Փորձագետների կարծիքից հետո	Փորձագետների կարծիքից հետո	Փորձագետների կարծիքից հետո	Փորձագետների կարծիքից հետո	Փորձագետների կարծիքից հետո
Dalbavancine-oritavancine	Փորձագետների կարծիքից հետո	Փորձագետների կարծիքից հետո	Փորձագետների կարծիքից հետո	Փորձագետների կարծիքից հետո	Փորձագետների կարծիքից հետո	Փորձագետների կարծիքից հետո	Ակտիվ	Փորձագետների կարծիքից հետո
Tédizolid	Փորձագետների կարծիքից հետո	Փորձագետների կարծիքից հետո	Փորձագետների կարծիքից հետո	Փորձագետների կարծիքից հետո	Փորձագետների կարծիքից հետո	Փորձագետների կարծիքից հետո	Ակտիվ	Ակտիվ
Délafloxicaine							Ակտիվ	Ակտիվ

Աղյուսակ 3. ՄԿ *Staphylococcus aureus*՝ մետիցիլինակայուն *Staphylococcus aureus*.

Չեստաքրքրության ոչ արժանի
 Ակտիվ
 Փորձագետների կարծիքից հետո
 Ոչ ակտիվ

դեռևս հստակեցման կարիք են ունենում, օրինակ՝ ցուցումները, օպտիմալ դեղաչափերը և այլն:

Վերահսկել նոր հակաբիոտիկների կիրառությունը՝ կայունության առաջացումից խուսափելու համար

Նոր հակաբիոտիկները, այսպիսով, խոստումնային են և կարող են հեշտացնել որոշ հիվանդների բուժումը (սերքին ընդունման դեղաձևեր, մեկ դեղաչափով ներարկվող տեսակներ, կլինիկական տանելիության բարելավում), նաև կարող են հաղթահարել բուժական փակուղու դժվարությունները (աղյուսակ 3): Այնուամենայնիվ, չնայած այս զգալի առաջընթացին, նոր հակաբիոտիկների օգտագործումը պետք է լիովին վերահսկվի կայունության մեխանիզմների առաջացումից խուսափելու համար:

RÉSUMÉ NOUVEAUX ANTIBIOTIQUES POUR FAIRE FACE À L'ANTIBIORÉSISTANCE

L'augmentation actuelle de l'antibiorésistance expose au risque d'impasse thérapeutique. Face à ce problème de santé publique, développer de nouveaux antibiotiques actifs (directement ou en association avec d'anciennes molécules) contre ces bactéries multirésistantes semble essentiel. Au cours des dix dernières années, de nouvelles molécules (bêta-lactamines, inhibiteurs de bêta-lactamases, cycline et carbapénèmes) efficaces contre les bactéries à Gram négatif ont ainsi été développées. Une nouvelle oxazolidinone, deux glycopeptides et une quinolone ont été ajoutés à l'arsenal thérapeutique anti-Gram positif. Leur utilisation doit absolument être contrôlée pour éviter l'apparition de mécanismes de résistance.

SUMMARY NEW ANTIBIOTICS TO DEAL WITH ANTIBIOTIC RESISTANCE

The current increase in antibiotic resistance exposes to the risk of therapeutic impasse. To deal with this public health problem, developing new antibiotics that are effective (directly or in combination with older drugs) against these multi-resistant bacteria seems important. Over the last 10 years, new drugs (beta-lactams, beta-lactamase inhibitors, cyclin and carbapenems) have been developed against Gram-negative bacteria. A new oxazolidinone, two glycopeptides and a quinolone have been developed against Gram-positive bacteria. Their use must absolutely be controlled to avoid resistance mechanisms emergence.

ՀՂՈՒՄՆԵՐ

1. Boucher HW, Talbot GH, Benjamin DK, Bradley J, Guidos RJ, Jones RN, et al. 10 × 20 Progress—development of new drugs active against gram-negative bacilli: An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2013;56(12):1685–94.
2. ECDC. Data from the ECDC Surveillance Atlas – Antimicrobial resistance. European Centre for Disease Prevention and Control. 2018 <https://vu.fr/owIU>
3. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, Armstrong J, Huang X, Stone GG, et al. Ceftazidime-avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis: RECAPTURE, a phase 3 randomized trial program. *Clin Infect Dis* 2016;63(6):754–62.
4. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, Broadhurst H, Stone GG, Rank D, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: Results from a randomized, controlled, double-blind, phase 3 program. *Clin Infect Dis* 2016;62(11):1380–9.
5. Torres A, Zhong N, Pacht J, Timsit JF, Kollef M, Chen Z, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): A randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2018;18(3):285–95.
6. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, Mathers AJ, Bassetti M, Vazquez J, et al. Effect and safety of meropenem-vaborbactam versus best-available therapy in patients with carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections: The TANGO II randomized clinical trial. *Infect Dis Ther* 2018;7(4):439–55.
7. Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, Köksal I, Lyulko O, Boucher HW, et al. RESTORE-IMI 1: A multicenter, randomized, double-blind trial comparing efficacy and safety of imipenem/relebactam vs colistin plus imipenem in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2020;70(9):1799–808.
8. Humphries RM, Hindler JA, Wong-Beringer A, Miller SA. Activity of ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam against beta-lactam-resistant pseudomonas aeruginosa isolates. *Antimicrob agents chemother* 2017;61(12):e01858–17.
9. Bassetti M, Vena A, Sepulcri C, Giacobbe DR, Peghin M. Treatment of bloodstream infections due to gram-negative bacteria with difficult-to-treat resistance. *Antibiotics (Basel)* 2020;9(9):632.
10. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, Steenbergen J, et al. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: Results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-clAI). *Clin Infect Dis* 2015;60(10):1462–71.
11. Syed YY. Cefiderocol: A review in serious gram-negative bacterial infections. *Drugs* 2021;81(13):1559–71.
12. Timsit JF, Paul M, Shields RK, Echols R, Baba T, Yamano Y, et al. Cefiderocol for the treatment of infections due to metallo-β-lactamase-producing pathogens in the CREDIBLE-CR and APEKS-NP phase 3 randomized studies. *Clin Infect Dis* 2022;75(6):1081–4.
13. Solomkin JS, Gardovskis J, Lawrence K, Montravers P, Sway A, Evans D, et al. IGNITE4: Results of a phase 3, randomized, multicenter, prospective trial of eravacycline vs meropenem in the treatment of complicated intraabdominal infections. *Clin Infect Dis* 2019;69(6):921–9.
14. Dunne MW, Aronin SI, Das AF, Akinapelli K, Zelasky MT, Puttagunta S, et al. Sulopenem or ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infections in women: A phase 3, randomized trial. *Clin Infect Dis* 2022;76(1):66–77.
15. Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, Puttagunta S, Das AF, Dunne MW. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med* 2014;370(23):2169–79.
16. Dunne MW, Puttagunta S, Sprenger CR, Rubino C, Van Wart S, Baldassarre J. Extended-duration dosing and distribution of dalbavancin into bone and articular tissue. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(4):1849–55.
17. Corey GR, Good S, Jiang H, Moeck G, Wikler M, Green S, et al. Single-dose oritavancin versus 7–10 days of vancomycin in the treatment of gram-positive acute bacterial skin and skin structure infections: The SOLO II noninferiority study. *Clin Infect Dis* 2015;60(2):254–62.



Santé Arménie

Soigner, former et bâtir en Arménie



2023 թվականի ապրիլի 18-ի նիստի՝ «SARS-CoV-2-ի ծագմանը մինչև վտանգավոր վիրուսաբանություն/ կենսաբանություն» թեմայի ամփոփագրերը՝ գրված Բժշկության ազգային ակադեմիայի անդամներ՝ վիրուսաբանության պրոֆեսոր Քրիստին Բուզուրի և միրոկենսաբանության պրոֆեսոր Պատրիկ Բերշի կողմից:

ՎԻՐՈՒՍԱԲԱՆՈՒԹՅԱՆԸ ԶՈՎԻԴ-19-Ի ՀԱՄԱՎԱՐԱԿԻ ՄԱՏՈՒՑԱԾ ԴԱՍԵՐԸ

Համավարակի սկզբում դավադրության տեսություն գնահատված՝ SARS-CoV-2-ի ծագումը որպես լաբորատոր պատահարի հետևանք բացատրող վարկածը կրկին առաջին պլան է մղվել մի քանի գիտական հետաքննությունների լույսի ներքո: Ինչ գիտենք մենք այսօր:

Վիրուսաբանական հետազոտություններ, որ պետք է իրականացվեն SARS-CoV-2-ի առնչությամբ

SARS-Cov-2-ի համավարակից հետո վիրուսաբանական տեսանկյունից դեռ շատ բան կա սովորելու, և ավելի շատ, քան երբևէ անհրաժեշտ են բազմաթիվ հետազոտություններ՝ անպատասխան մնացած հարցերը պարզաբանելու համար:

SARS-CoV2-ում ինչ ծագում ունի ֆուրինային հատվածը (որը մեծացնում է վիրուսի փոխանցման ունակությունը): Հնարավոր է, որ այն աստիճանաբար ի հայտ է եկել կենդանիների մոտ, որոնք վիրուսի միջանկյալ պահոցների դեր են կատարել: Ինչո՞ւ դրանք մինչ օրս դեռ չեն նույնականացվել:

Վիրուսների զարգացման գնահատման և մոդելավորման մեթոդների տվյալներով ինչ նվազագույն ժամանակ կպահանջվի ֆուրինային հատվածների զարգացման համար: Համավարակի ընթացքում վիրուսի շտամների զարգացման վերլուծությունը քիչ տեղ է թողնում այդ հատվածների բնական ձևավորման համար, քանի որ վիրուսը բոլորովին վերջերս է ի հայտ եկել և ժամանակի ընթացքում մնացել բավականին միատարր: Այս պահը շատ ուշագրավ է ²:

Բետակորոնավիրուսների և այլ կորոնավիրուսների խմբերում որո՞նք են ֆուրինային տարբեր հատվածները (ֆուրինային ոչ մի հատված չկա հարյուրին մոտ՝ սեքվենավորված սարբեկովիրուսներում (տրաբանություն կազմված SARS-անման բետակորոնավիրուսի առաջին վանկերով)), բացառությամբ SARS-

SARS-CoV-2-ի ծագման մասին դեռ հարցեր կան

Արդեն ավելի քան 20 մլն մարդու կյանք խլած համավարակի մեկնարկից երեք տարի անց հետագա համաճարակները կանխելու համար հարկավոր է պատասխանել հիմնական հարցին՝ ինչ է տեղի ունեցել ինչպես վիրուսաբանական (վիրուսների գենետիկա, կենդանական ծագում), այնպես էլ տարածման և համաճարակաբանական մակարդակներում:

Անհրաժեշտ է վերլուծել գործառույթի ուժեղացման (GOF*) մեթոդների և փորձարկումների հետևանքները և մտորել Ֆրանսիայում առկա վտանգի մակարդակի մասին. քանի՞ լաբորատորիա և մոլեկուլային կենսաբան է ներգրավված, որոնք են անվտանգության վավերացված ընթացակարգերը, ինչ կանոնակարգեր են անհրաժեշտ:

Քովիդ-19-ի համավարակի ծագման վերաբերյալ բազմաթիվ վարկածներ են դեռ շրջանառվում: Բնական ծագման մասին վարկածը նոր թափ է առել Ուիանի շուկայի գենետիկական նմուշառումների (ջրաղբակներ շներից, որոնք, ըստ երևույթին, վարակված չեն չղջիկներից, որոնք վիրուսները չունեն մարդուն փոխանցումը հեշտացնող հատվածներ) հետազոտությունից հետո:

Վիրուսի ծագման հարցի և փաստերի վերլուծության առումով գիտական հանրությունը դեռևս պառակտված է: Յուրաքանչյուրն ունի իր կարծիքը, որից դժվար է ազատվել, նույնիսկ նոր փաստարկների առկայության դեպքում: ԱՄՆ Սենատը չինական լաբորատորիաների պատասխանատվության վերաբերյալ հետաքրքիր, լավ փաստագրված՝ գեկույց է ներկայացրել (դա, բացի ամենից, գոնե մասամբ հանում է ԱՄՆ-ի պատասխանատվությունը):

Բայց այս խճանկարի պակասող կտորները դեռևս շատ են: Չինական իրական տվյալները հավանորեն երբեք հասանելի չեն լինի, մասնավորապես՝ համաճարակի սկզբի, վիրուսի նույնականացման և պատվաստանյութերի առաջին փորձարկումներ-

րի ամսաթվերը (հավանաբար՝ մինչև 2019-ի նոյեմբեր):

Չինաստանում համավարակի շատ վատ կառավարումը վկայում է կամ դրա վտանգը մեծապես թերագնահատելու, կամ պատասխանատվությունից խուսափելու համար իրողությունները թաքցնելու անհրաժեշտության մասին: Փաստագրված տվյալները, որոնք մատուցում են կենդանիների շուկան որպես վիրուսի աղբյուր և դրա բնական ծագումը, շատ քիչ են: Չինաստանի իշխանությունների՝ տեղեկատվությունը թաքցնելու գործելանոցը բազմաթիվ հարցերի տեղիք է տալիս: Դա դիտավորություն չհամարելով՝ այդուհանդերձ, կարելի է փաստել, որ այդ երկիրը թույլ էր տվել իրեն ամբողջությամբ դուրս բերել կյանքի բնական հունից և բոլորովին չկարողացավ ոչ կառավարել, ոչ կանխատեսել հիմնախնդրի զգալի լինելը: Որքան է չինացիների պատասխանատվությունը: Վիրուսը տարածվել է բնական ճանապարհով և չի՞ վերահսկվել համարժեք քաղաքականությամբ: Լաբորատորիայում ստեղծված վտանգավոր վիրուսը տարածվել է «բնական» ճանապարհով, թե՛ լաբորատոր պատահարի հետևանք է: Այս համավարակի ծագման մասին մտորումները հնարավորություն են տալիս քննարկելու երկրների և միջազգային կազմակերպությունների, ներառյալ՝ Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության պատասխանատվության հարցը, նաև պետք է պարտադրեն ազգային ու միջազգային մակարդակներով մորատորիում սահմանել վտանգավոր ախտածինների փորձարկումների նկատմամբ և քննարկել դրանցից սպասվող շահն ու դրանց իրականացման պայմանները:

* GOF – Գործառույթի ուժեղացումը ցանկացած փորձարկում է, որը տալիս է համաճարակի պոտենցիալ պատասխան վտանգավորության մեծացման կանխատեսելի արդյունք:

CoV-2-ի): Ո՞ր կենդանիների մոտ է հնարավոր գտնել դրանք: Կորոնավիրուսի ինչ օջախներ են հայտնաբերվել Ասիայում և որտեղ: Կենդանական ռի տեսակի մոտ:

Ուիանի լաբորատորիաների՝ չղջիկների կորոնավիրուսների վերաբերյալ տվյալների շտեմարանը (հասանելի չէ 2019 թվականի սեպտեմբերից) հնարավորություն կտա ավելի լավ հասկանալու Չինաստանում հայտնի վիրուսների բազմազանությունը:

Որոշակի թիրախ-գոտիներում (մասնավորապես՝ ֆուրինային հատվածները) ներմուծման մեթոդներն արդեն բազմիցս կիրառվել են SARS-ի և MERS-ի նախորդ բռնկումների ժամանակ: Ծառ տվյալներ կան, երբ վիրուսի գենետիկական փոփոխությունը բերում է «գործառույթի ուժեղացման», ներառյալ վերջերս Բոստոնի համալսարանի թիմերի փորձարկումները Omicron շտամի վրա: Ֆուրինային հատվածի վերաբերյալ հասանելի

մատենագրությունը չի կարելի անտեսել, և այդ առումով կարևոր է էթիեն Դեքրոյի «Փարիզյան խմբի» 2020 թվականի սկզբի առաջին հոդվածը, անշուշտ, այդպիսին են նաև տվյալ թեմայով այլ հրապարակումները³:

Վերահսկել վտանգավոր վիրուսների հետ գործողությունները

Գործառնության ուժեղացման հետ կապված գործողություններ (GOF) իրականացվել են թռչնազարկի, SARS և MERS համավարակների վիրուսների հետ: Մասնավորապես, այն փորձարկումները, որոնք կիրառում են ֆուրինային հատվածի մասին (որը վիրուսները դարձնում է մարդուն ավելի հեշտ փոխանցվող) հավաքված գիտելիքները, կուտակվել են ավելի քան տասը տարվա ընթացքում^{4,5}: Կարևոր է հետին թվով վերլուծել այն, ինչ արդեն արձանագրվել է, և այն, ինչ դեռ հնարավոր է ակնկալել ախտաճանության, բուժման մեթոդների և պատվաստանյութերի ուսումնասիրության տեսանկյունից, ընդ որում՝ բազմաթիվ հետազոտողներ զգուշացնում են լաբորատորիայում վտանգավոր վիրուսների հետ աշխատելիս դրանց զարգացման առևտրային վտանգների մասին: Էթիկական ինչ պա-

տասխանատվություն ունեն այդ նախագծերին ու վտանգներին առնչվող գիտնականները: Վերոհիշյալ հետազոտություններն առաջին հերթին պահանջում են բարձր զգոնություն և անվտանգության ճիշտ պայմաններ՝ լաբորատոր պատահարներից խուսափելու համար (որոշների մասին հաղորդումներ արդեն եղել են):

Անհրաժեշտ պայմաններ առկա են Ֆրանսիայի լաբորատորիաներում: «Կենսանվտանգություն» և «Կենսապաշտպանություն» հասկացությունները զարգանում են: Մարտահրավերները միայն գիտական չեն, նաև քաղա-

քական են և ներառում են կենսաախաբեկչության հնարավորությունը:

SARS-CoV-2-ի ծագումը պարզելու ուղղությամբ աշխատանքն ավելի քան անհրաժեշտ է՝ որոշելու համար, թե ինչ դասեր պետք է քաղել, հատկապես՝ ազգային և միջազգային մակարդակներում՝ հետազոտությունների և գիտական էթիկայի տեսանկյունից:

Հարկավոր է հիշել, որ արդյունքները հնարավոր չէ թաքցնել միջազգային հանրությունից, և երկրների պարտականությունն է փոխանակել կարևոր տվյալները՝ նման համաճարակների տարածումը կանխելու համար:

ԳՂՈՒՆԵՐ

1. Senate Committee on Health Education, Labor and Pensions. An analysis of the origins of Covid-19 pandemic. October 2022.
2. Temmam S, Vongphayloth K, Baquero E, Munier S, Bonomi M, Regnault B, et al. Bat coronaviruses related to Sars-CoV-2 and infectious for human cells. Nature 2022;604(7905):330-6.
3. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. Antiviral Res 2020;176:104742.
4. Li W, Wicht O, van Kuppeveld FJM, He Q, Rottier PJM, Bosch BJ. A single point mutation creating a furin cleavage site in the spike protein renders porcine epidemic diarrhea coronavirus trypsin independent for cell entry and fusion. J Virol 2015;89(15):8077-81.
5. Rozo M, Gronvall GK. The reemergent 1977 H1N1 strain and the gain-of-function debate. mBio 2015;6(4):e01013-15.



Santé Arménie

Caring, training and building in Armenia

Առողջապահության ոլորտի մասնագետներին ուղղված արտոնությունների կանոնակարգման օրենսդրական մեխանիզմը մշտապես փոփոխությունների է ենթարկվում շահերի բախման և անօրինական գործունեության վտանգներից խուսափելու նպատակով: Վերջին զարգացումները ցույց են տալիս, որ անհրաժեշտ է անցում կատարել մասնագետների գործելակերպի, ինչպես նաև առողջապահության ոլորտի ձեռնարկատերերի՝ նոր հաճախորդների որոնումների նպատակով կիրառվող մոտեցումների ավելի խիստ կանոնակարգումների:

Փոփոխություններ արտոնությունների կանոնակարգման իրավական ակտում

Սոցիալական տարբեր բնույթի միջոցառումներ նախատեսող և որպես «DMOS» հայտնի 1993 թ. հունվարի 27-ի թիվ 93-121 օրենքով սահմանված են առողջապահության ոլորտի մասնագետներին և ոլորտի արդյունաբերողներին վերաբերող հակակոռուպցիոն նորմեր պայքարելու համար մի շարք անընդունելի երևույթների դեմ, այդ թվում՝ երբ դեղագործական լաբորատորիաները և բժշկական պարագաներ արտադրող ձեռնարկությունները զանազան միջոցառումների շրջանակներում առողջապահության ոլորտի մասնագետներին ընդունում են շքեղ վայրերում՝ առաջարկելով բազմաթիվ արտոնություններ: 2011 թ. դեկտեմբերի 29-ին վերը նշված օրենքը համարվեց նոր՝ «Բերտրանի օրենք» անունը ստացած օրենքով, որ վերաբերում է դեղամիջոցների և բուժական պարագաների առողջապահական անվտանգությանը, և որը տարածվում է նաև ուսանողների վրա: Միաժամանակ, «Մեդիատորի գործի» շուրջ սկանդալը և պետական մարմինների շահերի բախման դեմ պայքարի անհրաժեշտության գիտակցումը դրդել են, որ 1993 թ. իրավական ակտը համարվի շահերի բախում ենթադրող կապերի թափանցիկություն ապահովող պարտավորությամբ:

Օրենսդրական նոր կարգավորումներ

Այն բանից հետո, երբ 2017 թ. հունվարի 19-ի թիվ 2017-49 որոշումը զգալիորեն ամրապնդեց իրավակարգավորման մեխանիզմները՝ ընդլայնելով դրա ազդեցությունը առողջապահության ոլորտի բոլոր մասնագետների, նախնական կրթություն ստացող և վերապատրաստում անցնող ուսանողների, մասնագիտական միությունների և առողջապահության ոլորտում պետական քաղաքականություն մշակող բոլոր անձանց, ինչպես նաև բոլոր ձեռնարկությունների վրա, որոնք ծառայություններ են մատուցում առողջապահական ոլորտում, առողջապահական նշանակության ապրանքներ արտադրում կամ վաճառում, պարզաբանումներ արվեցին այն մասին, թե ինչն արտոնություն է, նաև՝ բացառությունների բնույթի վերաբերյալ: Երկու տարի անց 2020 թ. հունիսի 15-ի դեկրետը¹ և 2020 թ. օգոստոսի 7-ի երկու որոշումներն² ավելի ամրապնդեցին կանոնները և սահմանեցին այն գումարների չափը, որից ներքև բնեղենով կամ գումարի տեսքով նվիրաբերությունները համարվում են ոչ էական արժեք ներկայացնող, իսկ այն գերազանցող արժեքների դեպքում հարկավոր է հա-

մաձայնագիրը թույլատրելու մասին համապատասխան դիմում ներկայացնել: 2023 թ. հունվարի 20-ի նոր որոշմամբ³, որով փոփոխություններ են արվում 2020 թ. սեպտեմբերի 24-ի որոշման մեջ, փոխվում է արտոնությունների և համաձայնագրերի թեմատիկ տիպաբանությունը, նաև որոշ խմբագրումներ են արվում հայտարարագրման կամ թույլտվության հայցման ենթակա համաձայնագրերի ձևակերպման մեջ: Հարկավոր է տարբերակել արտոնությունների կատեգորիաները. - գիտական հետազոտություններ կատարելու նպատակով տրվող դրամաշնորհները կամ վարկերը՝ ուսուցման համար նախատեսվածներից, - ուսուցմանն ուղղված դրամաշնորհները՝ որպես կրթաթոշակ տրամադրվողներից, - հավաքների ծախսերը՝ կազմակերպական ծախսերից: Հարկ է նախատեսել փոփոխություններ տարբեր տիպի համաձայնագրերում՝ - փոխարինել. «տարածքի գնման կամ վարձակալման պայմանագիր գիտական միջոցառման շրջանակներում» (այլ ոչ իրադարձության), - կրճատել. «գիտահետազոտական պայմանագրեր» արտահայտությունն այնևս չի ուղեկցվելու «փորձագետ, խորհրդատու» եզրույթներով.

Մարիան Կահանա Ֆրեդերիկ Գլխենշտեյն

1. Centaure Avocats փաստաբանական ընկերության՝ առողջապահական իրավունքի հարցերով փաստաբան

2. Ուսուցանող մանկաբարձ-գինեկոլոգների միության նախագահ

mia@centaure-avocats.com

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

ԱՌՈՂՋՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ՀԱՍԱՐԱԿՈՒԹՅՈՒՆ ԱՐՏՈՆՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԿԱՆՈՆԱԿԱՐԳՄԱՆ ԻՐԱՎԱԿԱՐԳԱԿՈՐՈՒՄԸ

- փոխարինել «գուտ գիտական թեմային չվերաբերող խորհրդատվության կամ փորձաքննության նպատակով պայմանագիր» (հետաքննություն, հետազոտություն, շուկայի ուսումնասիրություն) արտահայտությունը փոխարինվում է «խորհրդատվության/փորձաքննության նպատակով պայմանագիր»-ով:

- ավելացնել երկու նոր տեսակներ. «գիտնական փորձագետի պայմանագիր» և «հետաքննություն, հետազոտություն, շուկայի ուսումնասիրություն»:

Այս փոփոխությունները կատարվել են ի պատասխան ոլորտի մասնագետների քննադատության:

Այսպիսով, արտոնությունների իրավակարգավորումը դարձել է կուռ օրենսդրական կառույց, որը մշտապես զարգանում է՝ դիմակայելու համար շահերի բախման և ոլորտում ներգրավված գործող անձանց անօրինական գործունեության դեպքերին: Եվ, այնուամենայնիվ, չնայած Ֆրանսիայում այս ոլորտում տարիներ շարունակ ձեռնարկված և գործող բազմակողմանի կանոնակարգմանը, առևտրի և արտոնությունների ոլորտներում պատժամիջոցի և կանխարգելման երկու օրինակի վրա փորձենք ցույց տալ, թե իրականում որքան բարդ է կանոնակարգումը:

Ամրապնդել անօրինական արարքների դեմ պայքարի մեխանիզմը

Վերջերս ընդունված որոշմամբ հաստատվել է առողջապահության ոլորտի մասնագետների և արդյունաբերողների՝ «Արտոնությունների կանոնակարգում» իրավական ակտին խստիվ հետևելու անհրաժեշտությունը: Այսպես՝ 2021 թ. DGCCRF-ի (Մրցակցության, սպառման և զեղծարարությունների դեմ պայքարի գլխավոր վարչություն) բժշկական արտադրանքի բաշխման ոլորտում «հականվերային» օրենսդրության կատարման վերաբերյալ հետաքննության ընթացքում հայտնաբերվեցին «Ուրգո» (Urgo) դեղագործական միավորման անօրինական գործունեության փաստեր. նշված միավորումը 2015-2021 թվականներին Ֆրանսիայի բոլոր դեղատներին ավելի քան 55 միլիոն եվրոյի տարաբնույթ և տարբեր արժողության նվերներ է արել: Նման արարքները հակասում են Հան-

րային առողջապահության օրենսգրքի R1453-3 հոդվածին:

Մեղքի նախնական ընդունմամբ դատարան ներկայանալու ընթացակարգից հետո Դիժոնի դատարանը 2023 թ. հունվարի 27-ին «Ուրգո»-ի մեղքը հաստատող վճիռ՝ 6 է կայացրել, որով միավորումը դատապարտվել է, ընդհանուր առմամբ, 1,125 մլն եվրոյի տուգանքի, որից 625 000-ը՝ պայմանական, ինչպես նաև հաստատվել է 5,4 մլն եվրոյի արգելանք: Բացի արդյունաբերողներին և ոլորտի մասնագետներին ուղղված օրենքի պահանջներն անշեղորեն կատարելու կոչից, դատարանի այս որոշումը նաև շոշափում է դեղագործական լաբորատորիայի գործելաճի էթիկական կողմը: DGCCRF-ը դրան անդրադառնում է՝ նշելով, որ նվերների դեմ ուղղված իրավական կարգավորումը նախնառաջ առողջապահական բնույթի հրամայական է, և որ բժշկական նշանակության արտադրանք նշանակելիս կամ մատակարարելիս հարկավոր է առաջնորդվել բացառապես հանրային առողջապահության նկատառումներով: Դատավճիռը խորհել է տալիս Ֆրանսիայում վերը նշված իրավական ակտի կատարման վերաբերյալ: Բանն այն է, որ, DGCCRF-ի պնդմամբ, խնդրո առարկա դեղատներում քննությունը շարունակվում է, իսկ դրանք մոտ 8000 են, այսինքն՝ Ֆրանսիայի դեղատնային ցանցի 40 %-ը: Սա նշանակում է, որ այդքան թվով դեղատներ ընդունել են միավորման առաջարկած արտոնություն-նվիրաբերությունները: Քրեական դատավարությամբ նախատեսված պատիժը վերաբերում է և՛ նվեր առաջարկելու արգելքը խախտողին, և՛ այն ընդունելու արգելքը խախտողին (համատեղ քրեական պատասխանատվության սկզբունք):

Երեսուն տարի շարունակ հականվերային իրավական ակտը դրվել է ամուր հիմքերի վրա առողջապահության ոլորտի մասնագետների և արդյունաբերողների էթիկայի, մասնագիտական պարտաբանական կանոնների իրագործումն ապահովելու տրամաբանությամբ, երբեմն՝ ի վնաս նոր գիտելիքներ ձեռք բերելու գործնական պահանջի, երբ, մասնավորապես, խոսքն ուսանողական կազմակերպության մասին է, որը ցանկանում է արդյունաբերողների հետ համագործակցաբար ուսումնական ծրագրեր իրականացնել:

Արդյունաբերողների և առողջապահության ոլորտի մասնագետների միջև փոխգործակցության վերաբերյալ Առողջապահության բարձրագույն ատյանի (HAS) զեկույցը

«Ուրգո»-ի դատապարտումից մի քանի շաբաթ անց Առողջապահության բարձրագույն ատյանը (HAS) զեկույց հրապարակեց առողջապահության ոլորտի մասնագետների և արդյունաբերողների միջև փոխգործակցության դեպքերի վերաբերյալ⁶: Ձեկույցից հետևում է, որ նման խրախուսանքի ազդեցությունն առողջապահության ոլորտի մասնագետների և բժշկականի ուսանողների վարքագծի վրա այլևս ապացուցման կարիք չունի, եթե նույնիսկ բազում տարիներ այդ երևույթը համապատասխան ուշադրության չի արժանացել:

Այս պայմաններում չափազանց կարևորվում է կրթության դերը, որը հնարավորություն է տալիս ավելի լավ ըմբռնելու ազդեցության հետևանքները և շահերի բախումից խուսափելու անհրաժեշտությունը: Արդյունաբերողների և առողջապահության ոլորտի մասնագետների պարտադիր ուսուցումը շատ լավ լուծում կլինի, մասնավորապես՝ նոր հաճախորդների որոնումների ընթացքում կիրառվող մոտեցումների կարգավորման համակարգի համապարփակ վերլուծության և համապատասխան դերակատարների համատեղ գործողություններով այդ կարգավորման ամրապնդման առումով:

Առևտրային գործունեության շրջանակում պարտադիր ուսուցումը կարող է օգտավետ կերպով անդրադառնալ արտոնությունների (արգելքներ, սահմաններ, թափանցիկություն) և ապրանքանմուշների (սահմանափակում) թեմաներին: Այնուհանդերձ, դեռևս ամեն ինչ հստակ չէ ուսուցման այս ծրագրի իրականացման հարցում: Նախ՝ ո՞վ պետք է իրականացնի: Ծրագիրը պետք է իրագործվի համալսարանական կրթությամբ, թե՛ առողջապահության ոլորտի մասնագետների որակավորման բարձրացման փուլում: Ամեն դեպքում Առողջապահության բարձրագույն ատյանը կպահպանի կապող օղակի դերը մասնագիտական վերապատրաստման մեթոդների հաստատման

ԱՌՈՂՋՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ՀԱՍԱՐԱԿՈՒԹՅՈՒՆ ԱՐՏՈՆՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԿԱՆՈՆԱԿԱՐԳՄԱՆ ԻՐԱՎԱԿԱՐԳԱՎՈՐՈՒՄԸ

և տրամադրման հարցում: Սակայն գալիք տարիներին անհրաժեշտ է լինելու, որ այս հարցերը գտնվեն նաև գիտական ընկերակցությունների, առողջապահության ոլորտի մասնագիտական միությունների և արդյունաբերողների ուշադրության կենտրոնում:

Բժիշկների միության ազգային խորհրդի կարծիքը

Բժիշկների միության ազգային խորհրդի (ԲՄԱՄ) գեկույցը 2020-2022 թթ.⁷ ժամանակահատվածում բժիշկների և արդյունաբերողների միջև փոխհարաբերությունների վերաբերյալ, շեշտելով կողմերի փոխհարաբերությունների հստակ կանոնակարգման կարևորությունը, ներկայացնում է այս հարցում իր խորհուրդները, ինչպես նաև թվեր ուսումնասիրված գործերի վերաբերյալ (կնքվելիք համաձայնագրերի ներկայացում և իրավասու մարմնի կողմից դրա հավանություն կամ մերժում):

Բացի դրանից՝ ԲՄԱՄ-ը իր կարծիքն է հայտնում այս իրավակարգավորման կիրառման մասին ընդգծելով մի քանի առանցքային կետեր: Մասնավորապես հարց է տալիս՝ «հնարավոր կլինի, որ կրտսեր բժիշկները, ոչ հաստիքային բժիշկները և ավարտական թեզը պաշտպանած կլինիկական օրդինատորները ներգրավվեն այս օրենսդրական շրջանակում»: Այս հարցն այսօր հուզում է ուսանողներին, որոնք չգիտեն ինչպես ըմբռնել սույն իրավակարգավորումը, ցավոք, ԲՄԱՄ-ը ևս չի ճշգրտում օրենքի շահառուների շրջանակը:

Ներկայումս «արտոնությունների կանոնակարգում»-ը իրավաբանորեն տարածվում է նախնական կրթություն ստացող բոլոր ուսանողների վրա այն պահից, երբ նրանք որոշում են կայացնում զբաղվել օրենքով նախատեսված առողջապահական որևէ մասնագիտական գործունեությամբ: Իշխանությունները Նշել են, որ նախնական կրթություն ստացող ուսանող են համարվում 1-ին, 2-րդ կամ 3-րդ շրջափուլի ուսանողները (օրինակ՝ կլինիկական օրդինատորները, «կրտսեր բժիշկները» և հարբժշկական կրթական հաստատությունների (բուժքույրեր, պրոթեզավորողներ, մերսողներ և այլն պատրաստող) ուսանողները)⁸: Համա-

ձայն կրթության օրենսգրքի Լ 811-1 հոդվածի՝ ուսանող է համարվում այն անձը, որը նախնական ուսուցում է ստանում կամ ստաժ անցնում: Այդպիսիք են, օրինակ, կլինիկական օրդինատորները, «կրտսեր բժիշկները» և հարբժշկական կրթական հաստատությունների ուսանողները: Այսպիսով կրտսեր բժիշկը կարող է համարվել նախնական ուսուցում անցնող ուսանող, և, որպես այդպիսին, նրան կարգելի օգտվել հյուրընկալության ցանկացած ձևից:

Բուն իրավական ակտի առումով ԲՄԱՄ-ը մի շարք անորոշություններ ու անհստակություններ է վերհանում բազմաթիվ դրույթների ձևակերպման մեջ, այն է՝ ձևաթղթերը միասնական չեն, բազմաթիվ համաձայնագրերում լրացուցիչ պահանջներ են առաջադրվում, սահմանված ժամկետները կամ շատ կարճ են, կամ հարմարեցված չեն, սխալներ կան ԲՄԱՄ-ի լիազորության տակ չգտնվող համաձայնագրերի փոխանցման գործընթացում, նաև՝ անորոշություններ մասնագիտական ուսուցման ու դրա ֆինանսավորման բնագավառում:

Այս վերջին կետն առանձնակի կարևորություն ունի, քանի որ, ըստ ԲՄԱՄ-ի, մասնագիտական ուսուցման համար նախատեսված ֆինանսավորման հարցում (1000 եվրո) անորոշություն է նկատվում. չի հստակեցվում՝ այդ գումարը համապատասխանում է հյուրընկալությամբ, թե՛ միմիայն ուսուցման ծախսերին: Իսկ մեկնաբանությունների տեղ թողնելը հնարավորություն կտա առողջապահության ոլորտի մասնագետներին և արդյունաբերողներին, իրենց կամքից անկախ, խախտելու օրենսդրությունը: Բացի սրանից՝ ԲՄԱՄ-ը նաև ընդգծում է հյուրընկալությանը և հոնորարներին հատկացվող ծախսերի շեմը բարձրացնելու անհրաժեշտությունը (հոնորարների հետ կապված ժամում 200 եվրո):

Ի՞նչ մտտեցում է գործում բժիշկների միությունների հարցում

Արտոնությունները կանոնակարգելը միանգամայն արդարացի է մասնագիտական էթիկայի տեսանկյունից: Ի դեպ, առողջապահության նախարարության կայքում համապատասխան

ցուցակ է տեղադրված⁹, որ հնարավորություն է տալիս թափանցիկ ձևով հետազոտելու որևէ գործող բժշկի տրված բոլոր նվերները (տրված դեղագործական լաբորատորիայի թե՛ բժշկական պարագաներ արտադրողի կողմից): Մինչդեռ բժշկական միությունների միջոցով իրականացվող ուսուցման կանոնակարգումը շատ ավելի անորոշ է: Եթե դիտարկենք գինեկոլոգիամանկաբարձության օրինակը, ապա ուսուցման համակարգում գործնականում բազմաթիվ փոփոխություններ են կատարվել 2012 թ. Առողջապահության բարձրագույն ատյակի ընդունած հրահանգով, ըստ որի՝ ուսուցման ընթացքում «առաջին անգամը երբեք չպետք է կատարվի հիվանդի վրա»: Երիտասարդ բժիշկների կազմակերպությունները ուսուցման ոլորտում դարձել են կարևոր դերակատարներ, քանի որ ուսուցումը պահանջում է թիմային աշխատանք ուսուցում մատուցողների և ուսուցումից օգտվողների մասնակցությամբ: Ավելի ու ավելի հաճախ «phygital» դարձող (թարգմ.՝ physique և digital բառերի միաձուլում՝ ֆիզիկական-թվային) ուսուցմանը տրամադրող միջոցները Նշանակալի են և պահանջում են կանոնավոր գնահատում: Այդ նպատակով բժշկական ֆակուլտետները ներդրումներ են կատարել նմանակիչ բազմաթիվ թանկարժեք և որակյալ սարքավորումների մեջ՝ ամենից հաճախ Նույնիսկ առանց խորհրդակցելու կլինիկական օրդինատորների միությունների հետ՝ դրանց կիրառությունը և արդյունավետությունը համապատասխանեցնելու նպատակով: Այդ մեխանիզմների ֆինանսավորումը կատարվում է պետություն-մասնավոր հատված խճճված համագործակցության շրջանակներում և պետք է համապատասխանի միություններին ու ուսանողներին վերաբերող արտոնությունների կանոնակարգման իրավական ակտին:

Երիտասարդ բժիշկների ուսուցման պահանջը մեծ է, սակայն տեխնիկաֆինանսական միջոցների բացակայության դեպքում դա հնարավոր չէ իրականացնել առանց տարբեր կառույցների գործընկերության: Այնուհանդերձ, արդյունաբերողների և մասնագիտական միությունների միջև գործընկերությունն օրենսդրորեն հստակ կանոնակարգված չէ: Այս տիպի ուսուցման

ԱՌՈՂՋՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ՀԱՍԱՐԱԿՈՒԹՅՈՒՆ ԱՐՏՈՆՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԿԱՆՈՆԱԿԱՐԳՄԱՆ ԻՐԱԿԱԿԱՐԳԱԿՈՐՈՒՄԸ

ծրագրերը ներկայումս կարող են ֆինանսավորվել միայն մասնավոր ոլորտի աջակցությամբ: Ուստի անհրաժեշտ

է լրջորեն քննարկել այն իրավական դաշտը, որով հնարավոր կլինի թափանցիկության սկզբունքի հիման վրա

ֆինանսավորել մասնագիտական միությունները:

RÉSUMÉ ÉVOLUTIONS DU DISPOSITIF « ENCADREMENT DES AVANTAGES »

Dans le champ de la compliance (ou conformité), les trente dernières années ont été marquées par une évolution du cadre réglementaire afin d'adapter un dispositif anticorruption à l'ensemble d'un écosystème de professionnels de santé et d'industriels. Si les différentes évolutions font désormais du dispositif « Encadrement des avantages » une construction législative solide, les dernières actualités montrent la nécessité de tendre vers un renforcement de l'encadrement des pratiques illégales ainsi qu'un encadrement du démarchage à la promotion entre les industriels et les professionnels de santé. La construction de ce cadre juridique a toutefois été à l'origine d'inquiétudes et de questionnements, notamment des associations de médecins concernant leurs perspectives de formation et leur recherche de financements.

SUMMARY EVOLUTIONS OF THE "FRAMEWORK OF BENEFITS" SYSTEM

In the field of compliance, the last thirty years have been marked by an evolution of the regulatory framework in order to adapt an anti-corruption system to the whole ecosystem of health professionals and industrialists. Although the various developments now make the "framework of benefits" a solid legislative construction, the latest news shows the need to move towards a reinforcement of illegal practices as well as a framework of canvassing for promotion between industrialists and health professionals. However, the construction of this legal framework has given rise to concerns and questions, particularly from physicians' associations, concerning their training prospects and their search for funding.

ԳՂՈՒՄՆԵՐ

1. Légifrance. Décret n° 2020-730 du 15 juin 2020. <https://vu.fr/UQvTM>
2. Note d'information n° DGOS/RH2/2020/157 du 11 septembre 2020 relative à l'application de l'article L1453-3 du code de la santé publique aux fins de mise en œuvre du dispositif « Encadrement des avantages », 1er octobre 2020. <https://vu.fr/BPky>
3. Légifrance. Arrêté du 20 janvier 2023. <https://vu.fr/eZwA>
4. Doctrine. Tribunal judiciaire de Dijon, 27 janv. 2023, n° 2023/63. <https://vu.fr/cVBSS>
5. Une enquête de la DGCCRF conduit à sanctionner pénalement à hauteur de 6,6 M€ des pratiques du groupe Urgo ayant entraîné un manquement massif au dispositif « anti-cadeaux ». (s. d.). [economie.gouv.fr. https://vu.fr/LTLr](https://vu.fr/LTLr)
6. HAS, Interactions des professionnels de santé avec les représentants de l'industrie. Une revue systématique de la littérature, 8 décembre 2022. <https://vu.fr/kGle>
7. Rapport d'évaluation 2020-2022, Relations médecins industrie, Conseil national de l'Ordre des médecins, mars 2023. <https://vu.fr/ZaoF>
8. Note d'information n° DGOS/RH2/2020/157 du 11 septembre 2020 relative à l'application de l'article L1453-3 du code de la santé publique aux fins de mise en œuvre du dispositif « encadrement des avantages ».
9. Transparence Santé Public. <https://www.transparence.sante.gouv.fr>



Santé Arménie

Բժշկել, կրթել և կառուցել Հայաստանում

Արհեստական բանականության շնորհիվ մտքեր կարդալու ոչ ինվազիվ մեթոդ

NAT NEUROSCI 2023;26(5):858–866

Մտքերի ընթերցումն իրականություն դառնալու ճանապարհին է: Դրա մասին է ակնարկում տեխասցի հետազոտողների վերջին հոդվածը, որը հրապարակվել է *Nature Neuroscience* ամսագրում: Արդեն մի քանի տարի է՝ գլխուղեղ-մեքենա ինտերֆեյսները, երկարատև աշխատանքներից հետո, հնարավոր են դարձրել մարդկային մտքերի վերծանումը տառ առ տառ կամ ամբողջական բառով, սակայն՝ ինվազիվ սարքի միջոցով, ինչպիսին են ներգանգային էլեկտրոդները, որոնք վերջերս իմպլանտացվել էին խոսելու ունակությունից զրկված անդամալույծ ամերիկացի բուժառուիին՝ Նրան հնարավորություն տալով բարելավելու հաղորդակցումը: Պոտենցիալ վտանգավոր վիրահատություններից խուսափելու համար հետազոտողները մշակել են գլխուղեղ-մեքենա ոչ ինվազիվ ինտերֆեյս: Նրանց մեթոդը հիմնվում է ալգորիթմի ցանկալի արդյունքին անհատականացված համապատասխանեցման վրա, որը գործառնության մազնիսա-ռեզոնանսային շերտագրության (ՄՌՇ) պատկերից դուրս է բերում մտածված բառերի հաջորդականությունը: Գիտափորձի մասնակիցների (երեք առողջ անհատ) մտքերը ճշգրտորեն կանխատեսելու նպատակով դրանցից յուրաքանչյուրին 16 ժամ վարժեցրել էին՝ գործառնության ՄՌՇ-ի ընթացքում նրանց համար ինչ-որ պատմություն կարդալով՝ ծանոթ բառերի շարքն ազդանշանի հետ կապակցելու համար: Այդ

Բարձր ինտենսիվության ստատինի փոխարեն նախընտրել էզետիմիբը և չափավոր ինտենսիվության ստատինը



JACC 2023;81(14):1339–49. Lee SH, Lee YJ, Heo JH, et al. Combination moderate-intensity statin and ezetimibe therapy for elderly patients with atherosclerosis. PMID: 37019580.

Գործող խորհրդատվության համաձայն՝ էզետիմիբով բուժումը խորհուրդ է տրվում, երբ ցածր խտության լիպոպրոտեինների (ՑԽԼ-LDL) խոլեստերինի թիրախային մակարդակները դեռևս ձեռք չեն բերվել՝ չնայած ստատինների առավելագույն չափաբաժնին: Սակայն դրա ավելի վաղ ներմուծումը, չափավոր ինտենսիվության ստատինների հետ զուգակցված, կարող է լինել այլընտրանքային ռազմավարություն՝ վերջիններիս տանելիության հետ կապված խնդիրներից խուսափելու համար: Փորձարկմանը մասնակցել է 3780 բուժառու, որոնցից 574-ի տարիքը ընդգրկվելու պահին բարձր է եղել 75 տարեկանից: Մասնակիցներին ներառել են երկու տարիքային խմբերում (75 տարեկանից ցածր և 75 տարեկանից բարձր), որոնցից յուրաքանչյուրը հետազայում ռանդոմացվել է: 1:1 հարաբերակցությամբ ռանդոմացումից հետո «էզետիմիբ + ստատին» խմբերի բուժառուները (N = 1 894 մարդ) օրական մեկ անգամ ստացել են 10 մգ ռոզուվաստատին + 10 մգ էզետիմիբ համակցությունը, մինչդեռ «բարձր ինտենսիվության ստատիններ»-ի խմբերում ընդգրկվածները (N = 1 896 մարդ)՝ օրական մեկ անգամ 20 մգ ռոզուվաստատին: Այդ հետիորդարձային (post hoc) վերլուծության եզրակացության գլխավոր չափանիշը եղել է եռամյա հսկողությունից հետո սիրտ-անոթային ծագման մահ, սիրտ-անոթային ծագման ծանր դրվագներ կամ առանց մահացու ելքի գլխուղեղի իշեմիկ կաթված ունեցած բուժառուների մասնաբաժնի:

Արդյունքները հրապարակվել են ապրիլին *Journal of the American College of Cardiology*-ում (Սրտաբանների ամերիկյան կոլեգիայի ամսագիր): Յուրաքանչյուր տարիքային խմբում երկու բուժումների դեպքում էլ հետազոտության եզրակացության գլխավոր չափանիշի նույն արդյունքն է գրացվել: Մյուս կողմից էզետիմիբը և չափավոր ինտենսիվության ստատինը զուգակցող բուժումը համակցված է եղել դեղամիջոցի վատ տանելիությամբ պայմանավորված բուժման ընդհատման զգալիորեն ավելի ցածր ցուցանիշների հետ, քան բարձր ինտենսիվության բուժումը (75 տարեկանից բարձր բուժառուների շրջանում 2,3 %՝ 7,2 %-ի դիմաց, 75 տարեկանից ցածր բուժառուների շրջանում 5,2 %՝ 8,4 %-ի դիմաց): Այսպիսով, երկու բուժումներից էլ օգուտը նույնն է լինելու, սակայն էզետիմիբը և չափավոր ինտենսիվության ստատինը զուգակցող բուժման վատ տանելիության կամ անհետևողական իրականացման հավանականությունն ավելի փոքր է: Այս հետազոտության արդյունքներն ամրապնդում են առկա տվյալները, որ չափավոր ինտենսիվության ստատինի և էզետիմիբի համակցությունն արդյունավետ է ՑԽԼ խոլեստերինի մակարդակի նվազեցման համար: Այդ տվյալների շնորհիվ հնարավոր կլինի գործող խորհրդատվության փոփոխություն խթանել առաջարկելով ավելի վաղ նշանակել էզետիմիբը, երբ չափավոր ինտենսիվության ստատինների կիրառմամբ հնարավոր չի լինում հասնել ՑԽԼ խոլեստերինի թիրախային մակարդակներին:

վարժանքն ուղղված էր առանձին բառայնաբան հնարավորինս լավ տարբերելուն, քանի որ գործառնության ՄՌՇ-ի ժամանակային լուծաչափն ընդամենը 10 վայրկյան է, ինչից հետևում է, որ գլխուղեղի ՄՌՇ-ի մեկ պատկերը կարող է համապատասխանել 20 բառի: Վարժանքի ավարտին հետազոտողներն իրենց կողմը բերանից սարքը (դեկոդեր) փորձարկել են 1 839 բառից բաղկացած

«թեստ-պատմություն» կիրառելիս, որը տարբերվում էր նախորդ կիրառվածներից: Չնայած վերծանման որոշակի սխալներին՝ կողմը բերանից սարքը ավելի քան ավելի քան 10 վայրկյանում հաջորդականությունների իմաստային նմանության զգալիորեն բարձր ցուցանիշ, որը չէր կարող պատահականության արդյունք լինել: Դեղիակները եզրակացնում են, որ իրենց ալգորիթմը

հնարավորություն է տալիս ոչ ինվազիվ եղանակով գործառնության ՄՌՇ-ի շնորհիվ վերծանել «մեր մտքերի լեզուն», սակայն ընդգծում են, որ այդ տեխնոլոգիայի զարգացումը պոտենցիալ վտանգներ է պարունակում, օրինակ՝ մասնավոր կյանք ներխուժելու առումով: Դրանք որոգայթներ են, որոնք պահանջում են անձանց պաշտպանության համապատասխան քաղաքականության ընդունում:

ՀՈԶԿԻՆԻ ԼԻՄՖՈՄԱ

Պրակտիկական
պատրաստվել
է պրոֆեսոր
Էրվե Գեկիերի
խորհուրդներով:

Կլինիկական
արյունաբանության
բաժանմունք,
Լիոնի քաղա-
քացիական
հոսփիսներ,
Լիոն-Սյուդ
հիվանդանոց,
Պիեռ-Բենիտ,
Ֆրանսիա

herve.
ghesquieres@
chu-lyon.fr

Է. Գեկիերը
հայտնում է, որ
մասնակցել է
Gilead և Roche
ընկերությունների
որոշ միջոցառում-
ների (խորհրդա-
տվություն և
գիտաժողովներ),
BMS և AbbVie
ընկերությունների
համար՝ գիտա-
ժողովներին:

Վաղուց ի վեր հայտնի քաղցկեղը՝ նոր լույսի ներքո

Հոջկինի լիմֆոման (ՀԼ) առաջին անգամ նկարագրել է անգլիացի բժիշկ Թոմաս Հոջկինը՝ 1832 թ.: Երկար տարիներ այն անվանում էին Հոջկինի հիվանդություն, սակայն 1996 թ. հնարավոր եղավ պաշտոնապես ցույց տալ, որ Հոջկինի և Ռիդ-Շտերնբերգի ուռուցքային բջիջները առաջանում են B լիմֆոցիտից: Հոջկինի հիվանդությունն այդուհետ կոչվեց Հոջկինի լիմֆոմա: Այս հազվադեպ քաղցկեղը, քաղցկեղաբանության բնագավառում առաջընթացի շարունակական զարգացմանը զուգընթաց, դարձել է առաջին բուժվող քաղցկեղը, և այս փաստը հնարավորություն է տալիս դիտարկելու բուժման հետևանքները հաշվի առնելու անհրաժեշտությունը: Կլինիկական հետազոտությունները հնարավորություն են տվել սահմանելու հիվանդների ապաքինումն ապահովող «ամենաճիշտ» բուժումը և նվազեցնել դրա հետևանքները: Այս խիստ առեղծվածային քաղցկեղի ախտաֆիզիոլոգիայի ավելի լավ ըմբռնման շնորհիվ վերջին տասը տարիների ընթացքում հաջողվել է բուժման մեջ ներառել նաև իմունաբուժման ռազմավարություններ:

- էջ 21 Պատմական ակնարկ Հոջկինի լիմֆոմայի վերաբերյալ
- էջ 25 Հոջկինի լիմֆոմայի համաճարակաբանությունը
- էջ 29 Կենսաբանական մեխանիզմները
- էջ 31 Ախտորոշումը և նախաբուժական գնահատումը
- էջ 35 Նախաբուժական ՊԱԾ
- էջ 39 Առաջին շարքի բուժումը
- էջ 48 Երկրորդ շարքի և հետագա բուժումները
- էջ 53 Բուժված հիվանդների երկարաժամկետ հսկողությունը
- էջ 58 Թիրախային և իմունային բուժումների թունազդեցությունը
- էջ 69 Պտղաբերության խանգարումները
- էջ 73 10 հիմնական ուղերձները

Պատմական ակնարկ Հոջկինի լիմֆոմայի վերաբերյալ Հիվանդության ծագումը երկար ժամանակ առեղծված էր

Ի սկզբանե կասկած կար, որ Հոջկինի լիմֆոման ունի վարակիչ ծագում. ջերմությունը, քրտնարտադրությունը և հիվանդության օջախային դեպքերի դիտարկումը իսկապես կարող էին լինել վարակի հարուցիչ հետևանք: Շտերնբերգը դա համարում էր պալարախտի ձև, իսկ Ռիդը՝ բորբոքային գործընթաց, այլ ոչ թե չարորակ հիվանդություն¹: Որպես Հոջկինի լիմֆոմայի առաջացման պատճառ՝ դիտարկվում էր նաև Էպշտեյն-Բարի վիրուսը, սակայն ոչ մի ուղիղ պատճառահետևանքային կապ հնարավոր չեղավ հաստատել: Իմունոգլոբուլիններ գեների վերադասավորման ուսումնասիրությունը և ոչ գործառույթային սոմատիկ մուտացիաների բացահայտումը հնարավորություն տվեցին վեր հանելու Հոջկին/Ռիդ-Շտերնբերգ բջիջների միակլոնային բնույթը և խոսելու այն մասին, որ դրանք ծագում են սաղմնային (գերմինատիվ) կենտրոնի B լիմֆոցիտներում: 2000-ականների ընթացքում հաստատվեցին ուռուցքային բջիջների գոյատևմանը և բազմացմանը նպաստող ուռուցքածին մեխանիզմները²:

Որովայնահատումից մինչև պոզիտրոնային արտանետման շերտագրություն

1960-ականների սկզբից ներդրված հետազոտական որովայնահատումը (լապարատոմիա) փայծաղի հեռացմամբ (սպլենեկտոմիա), մշակվել է Սթենֆորդի համալսարանում, երբ ուռուցքաբանները համարում էին, որ վերստոծանային ավշահանգույցներում տեղայնացված փուլերը կարող են բուժել բացառապես ռադիոթերապիայի միջոցով հիմնվելով ուռուցքին հարակից ավշահանգույցներում տարածման հայեցակարգի վրա: Որովայնի վիրաբուժական հետազոտություններ իրականացվել են Քաղցկեղի հետազոտության և բուժման եվրոպական կազմակերպության (EORTC) տեղայնացված փուլերի կլինիկական փորձարկումների շրջանակում 1972-1988 թվականներին: Պահանջվեց ևս մի քանի տարի, որպեսզի Ֆրանսիայի որոշ բժշկական թիմեր հրաժարվեն այս պրակտիկայից:

Մինչ համակարգչային շերտագրության (ՀՇ) ի հայտ գալը ներկրծքավանդակային գնահատումը ներառում էր կրծքավանդակի ճակատային և կողմնային ռենտգենագրություն և միջնորմի շերտագրություն՝ ադենոպաթիաներ հայտնաբերելու համար: Ստորին վերջույթների երկկողմանի ավշագրությունը (լիմֆոգրաֆիա) հնարավորություն էր տալիս գնահատելու հետորովայնամզային տարածության ավշահանգույցային գոտիները, որոշ հիվանդների մոտ միջնորմի ավշահանգույցային փոխանցակետերը և կրծքածորանի վերջավորությունը լծային ու ենթանրակային երակների միացման վայրում: Համակարգչային շերտագրության

ի հայտ գալը և ավշագրություն իրականացնող ու մեկնաբանող ռենտգենաբանների վերացումը նպաստեցին ավշագրությունից հրաժարմանը: Կրծքավանդակի ռենտգենագրությունը շարունակում էր իրականացվել նախնական քննության ժամանակ միջնորմի մեծածավալ ախտահարումները գնահատելու համար (ներկայումս սահմանվում է որպես ՀՇ պատկերի միջոցով չափված ամենամեծ հատվածում առնվազն 10 սմ-անոց գոյացություն): Ֆտորդեզոքսիպյուկոզայով պոզիտրոնային արտանետման շերտագրությունը (18FDC-PET) անհրաժեշտ է նախնական գնահատման համար: Սովորաբար, ոչ կրծքավանդակի ռենտգենագրություն, ոչ էլ ոսկրածուծի բիոպսիա այլևս անհրաժեշտ չեն:

ԷՆ ԱՐԲՈՐ – ՔՈԹՄՎՈՂԿ ՊԱՍԿԱՐԳՈՒՄ

I փուլ. Ավշահանգույցային ընդամենը մեկ շրջանի կամ ընդամենը մեկ արտավշահանգույցային լիմֆոդային կառուցվածքի ախտահարում (IE):

II փուլ. Ստոծանու Նոյն կողմում երկու կամ ավելի ավշահանգույցային շրջանների ախտահարում՝ հավանորեն, համակցված մեկ հարակից արտավշահանգույցային ախտահարման հետ (IIE):

III փուլ. Ավշահանգույցային ախտահարումներ ստոծանու երկու կողմում՝ հավանորեն, համակցված փայծաղի ախտահարման հետ (III S), միայն մեկ հարակից արտավշահանգույցային օրգանի ախտահարում (III E):

IV փուլ. Արտահանգույցային տեղակայման հեռավոր՝ ոչ հարակից, արտավշահանգույցային ախտահարումներ:

A: Ընդհանուր Նշանների բացակայություն

B: Մեկ կամ մի քանի ընդհանուր Նշանների առկայություն՝

- մեկ շաբաթից ավելի տևող՝ 38°C-ից բարձր տենդ՝ առանց փաստագրված վարակի.
- վերջին վեց ամիսների ընթացքում մարմնի զանգվածի ավելի քան 10% կորուստ.
- գիշերային առատ քրտնարտադրություն, որը ստիպում է հիվանդին փոխել հագուստը:

X: Մեծածավալ ուռուցքային զանգված՝

- միջնորմի զանգված, որի տրամագիծը մեծ է կամ հավասար միջոդային սկավառակի T5-T6 մակարդակում կրծքավանդակի լայնական տրամագծի մեկ երրորդին (կրծքավանդակի ռենտգենագրի ճակատային պրոյեկցիայի վրա MT գործակիցը > 0,33).
- կամ՝ հանգույցային զանգված, որը մեծ է կամ հավասար 10 սմ-ի:

E. Ախտահարված ավշահանգույցային գոտուն հարակից կամ մոտ գտնվող ընդամենը մեկ ներքին օրգանի ախտահարում:

Քրիստոֆ Ֆերմե
Lymphoma Care,
Իսիլ լե Մուվինո,
Ֆրանսիա
**contact@
lymphoma-care.fr**

www.lymphoma-care.fr-ն լիմֆոմաների վերաբերյալ ֆրանսալեզու կայք է առողջապահության ոլորտի մասնագետների և հիվանդների համար:

Գեղինակը հայտնում է, որ այս հրատարակմամբ որևէ շահ չի հետապնդում:

ԷՆՆ ԱՐԲՈՐԻ ԴԱՍԱԿԱՐԳՈՒՄԸ՝ ԼՈՒՎԱՆՈՅԻ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐՈՎ

ՓՈՒԼ	Ավշահանգուցային ախտահարում	Արտավշահանգուցային ախտահարում
Սահմանափակ		
Փուլ I	Մեկ ավշահանգուց կամ հարակից ավշահանգուցների մեկ խումբ	Արտավշահանգուցային մեկ ախտահարում՝ առանց ավշահանգուցի ներգրավման
Փուլ II	Ստոծանու Նույն կողմում 2 կամ ավելի ավշահանգուցային խմբեր	Փուլ I կամ II՝ ավշահանգուցներում տարածմամբ՝ հարակից արտավշահանգուցային սահմանափակ ախտահարմամբ
Մեծածավալ փուլ II	Ինչպես վերոնշյալ Փուլ II-ը՝ «մեծածավալ» հիվանդությամբ	Կիրառելի չէ
Խորացած		
Փուլ III	Ավշահանգուցների ախտահարում ստոծանու 2 կողմում Ավշահանգուցների վերստոծանային ախտահարում՝ փայծաղի ներգրավմամբ	Կիրառելի չէ
Փուլ IV	Լրացուցիչ ոչ հարակից ավշահանգուցային կամ արտավշահանգուցային ախտահարում	Կիրառելի չէ

Աղյուսակ. Լուգանոյի առաջարկությունները կիրառելի են առաջնային ավշահանգուցային լիմֆոմաների, ինչպես նաև առաջնային արտավշահանգուցային ցրված խոչըրբջջային լիմֆոմաների դեպքում:

Նշագեղձը, Վալդեյերի օղակը և փայծաղը համարվում են ավշահանգուցային հյուսվածքներ:

Ընդհանուր Նշանները՝ բացակայող (A) կամ առկա (B), դիտարկվում են միայն Յոզկինի լիմֆոմայի պարագայում:

E տառը կիրառվում է միայն սահմանափակ փուլերի համար՝ սահմանափակ արտավշահանգուցային ախտահարում՝ առանց ավշահանգուցների ներգրավման (փուլ IE) կամ ավշահանգուցային II փուլ՝ արտավշահանգուցային հատվածից ուղղակի տարածմամբ:

X Նշանն այլևս չի կիրառվում մեծածավալ ախտահարման բնութագրման համար: Ոչ հոջկինյան լիմֆոմաների դեպքում մեծածավալ ուռուցքային զանգվածը որոշվում է ճի պատկերում դրա ամենամեծ հատվածը չափելու միջոցով՝ սանտիմետրերով: Յոզկինի լիմֆոմայի դեպքում ախտահարման մեծածավալ լինելը որոշվում է ավշահանգուցային մեկ գոյացության առկայությամբ, որի չափը մեծ է կամ հավասար 10 սմ-ի, կամ միջնորմային գոյացության առկայությամբ, որի չափը գերազանցում է կրծքավանդակի տրամագծի մեկ երրորդը:

Սպլենոմեգալիա (փայծաղի մեծացում)՝ ճի պատկերում 13 սմ-ից մեծ ուղղահայաց երկարություն, լյարդի ախտահարում՝ կոնտրաստանյութի ցրված կամ տեղայնացված կլանման ավելացում՝ տեղայնացված կամ տարածված հանգուցներով կամ առանց դրանց:

Փուլերի և վտանգի գործոնների զարգացող դասակարգում

1965 թ. Եվրոպայում և Յուսիսային Ամերիկայում լայնորեն ընդունվեցին Փարիզի, իսկ հետո՝ Ռայի դասակարգումները:

1971 թ. Էնն Արբորում մշակված լիմֆոմաների դասակարգումը սահմանեց տարածման չորս փուլերը: Զրթսվոլդ-սի ժողովը հնարավորություն տվեց ներառելու նաև ընդհանուր Նշաններն ու մեծածավալ ախտահարումը: Էնն Արբոր-Զրթսվոլդի դասակարգումը³ (ջրջանակ), այսպիսով, դարձավ ստուգանման հետագա չորս տասնամյակների համար: 2011 թ. լիմֆոմաների նախնական քննության և բուժման պատասխանի գնահատման ժամանակ ՊԱԾ-ի կիրառության վերաբերյալ առաջարկություններն ամփոփվել են Լուգանոյի դասակարգման մեջ⁴ (աղյուսակ):

Քաղցկեղի հետազոտության և բուժման եվրոպական կազմակերպության կլինիկական փորձարկումները հնարավորություն տվեցին տեղայնացված վերստոծանային փուլերի համար սահմանելու վտանգի բարենպաստ և անբարենպաստ գործոններն ու խմբերը, որոնք հիմք են դարձել վտանգի հարմարեցված արդի ռազմավարության համար:

Բուժական առաջընթացի յոթ տասնամյակ

Եվրոպայում և Յուսիսային Ամերիկայում 1960-ականներից իրականացված կլինիկական փորձարկումները նպաստել են առաջընթացին և հետապնդում էին երեք նպատակ՝

- սահմանել և զարգացնել վտանգի հարմարեցված էտալոնային բուժման մեթոդներ.
- հրաժարվել Յյուսիսային Ամերիկայից ներմուծված որոշ գործնական մեթոդներից, ինչպիսիք են փայծաղի հեռացումով որովայնահատումը, բացառապես ռադիոթերապիայի կիրառությունը.
- խուսափել ոչ տիպական ռազմավարություններից և մասնագիտացված թիմերին հնարավորություն տալ հիվանդներին առաջարկելու վտանգ-օգուտ օպտիմալ հարաբերակցությամբ բուժում՝ նրանց բնակության վայրի մոտակայքում:

Քիմիաթերապիա. միայն ալկիլացնող դեղանյութերով բուժումից մինչև մի քանի դեղանյութերով բուժում առաջարկող գործելակարգեր

Միայն ալկիլացնող դեղանյութերով քիմիաթերապիան կիրառվել է 1943-ից մինչև 1960-ականների սկիզբը: 1963 թ. կլինիկական հետազոտությունները կուսածաղկի ալկալոիդների, պրոկարբազինի և առաջին բազմադեղորայքային համակցության վերաբերյալ փոխեցին իրերի ընթացքը: 1967 թ. ՍՕՊՊ համակցության (մեթիքլուրեթամին, վինկրիստին (Օսկովին), պրոկարբազին, պրեդնիզոլոն) առաջին արդյունքներն արձանագրեցին 80% լիակատար ախտադադար, սակայն մոտ 35% ախտակրկություն հինգ տարվա ընթացքում. ախտակրկությամբ հիվանդների՝ ՍՕՊՊ-ով երկրորդ բուժումը վեր հանեց դեղակայունության հայեցակարգը: 1970-ականների սկզբին Բեթեսդայի Քաղցկեղի

ազգային ինստիտուտի և Միլանի Քաղցկեղի ինստիտուտի միջև համագործակցությունը հանգեցրեց ԱԲՎԴ-ի (դոքսորուբիցին (ադրիամիցին), բլեոմիցին, վինբլաստին, դակարբազին) մշակմանը, որը ՄՕՊՊ-ի հետ չունի խաչվող դեղակայունություն: 1980-ականների սկզբին հրաժարվեցին Միլանի խմբի մշակած ՄՕՊՊ ու ԱԲՎԴ սխեմաները հերթագայող և վանկուլեթի համալսարանի մշակած ՄՕՊՊ/ԱԲՎ (դոքսորուբիցին, բլեոմիցին, վինբլաստին 8-րդ օրը) հիբրիդային գործելակարգերից՝ հիմք ընդունելով ավելի ուշ ի հայտ եկող բարդությունների վտանգը: ԱԲՎԴ-ով բուժումը՝ օգուտ վտանգ բարձր հարաբերակցությամբ, որը պայմանավորված է անպտորության և կրկնվող քաղցկեղի փոքր վտանգով, երկար ժամանակ եղել է միակ էտալոնային գործելակարգը: 2003-ին ուժեղացված ԲԷԴՅՕՊՊ-ը (բլեոմիցին, էտոպոզիդ, դոքսորուբիցին, ցիկլոֆոսֆամիդ, վինկրիստին, պրոկարբազին, պրեդնիզոն), որը մշակվել էր տրվող առաջին քիմիաթերապիայի չափաբաժնի և ինտենսիվության մեծացման (չափաբաժնի-ինտենսիվություն) հայեցակարգով, դարձավ երկրորդ էտալոնային գործելակարգը վտանգի գործոններով ուղեկցվող տեղայնացված փուլերի և խորացած ձևերի համար:

Ռադիոթերապիայի օպտիմալացում

Ռադիոթերապիան մեծ առաջընթաց է գրանցել իոնացնող ճառագայթման աղբյուրների և արդի բարդ համակարգչային մեթոդների կատարելագործմամբ: ճառագայթվող ծավալների կրճատումն իրականացվել է մի քանի փուլով, կոնքի սահմաններից դուրս ավշահանգույցների ամբողջական կամ մասնակի ճառագայթման դադարեցում, այնուհետև՝ ենթաստոծանային, ապա՝ այսպես կոչված թիկնոցածն (ներառում է պարանոցը, վերանրակային հատվածները, անութափոսերը, միջնորմը) և ենթաստոծանային հատվածների ճառագայթման դադարեցում: Այս ամենից հրաժարվել են 1990-ականների վերջից, որպեսզի քիմիաթերապիայից հետո բուժեն միայն ի սկզբանե ախտահարված տարածքները: Միայն ի սկզբանե ախտահարված ավշահանգույցներով սահմանափակվող ճառագայթումը (ավելի ուշ մշակված մեթոդ) հարկավոր է իրականացնել մինչև բուժումը՝ կիրառելով ՊԱԾ թիրախային ծավալները ճշգրտորեն ուրվագծելու համար: Երբ պատկերային հետազոտության օպտիմալ մեթոդները (մինչև ճառագայթային բուժումը ՊԱԾ-ի իրականացում) հասանելի չեն, խորհուրդ է տրվում ճառագայթել ի սկզբանե ախտահարված տեղամասերը⁵:

Քիմիաթերապիայի դրական արդյունքների շնորհիվ հնարավոր է դարձել նախնական չափաբաժնիները կրճատել 36-ից մինչև 44 Գրեյ: Ներկայումս առաջարկվում է միօրինականացված չափաբաժնի՝ 30 կամ 20 Գրեյ՝ կախված իրավիճակից:

Չարագոյ ռազմավարություններ՝ ուղղված բուժման «թեթևացմանը»

Յոթ տասնամյակ շարունակ քիմիաթերապիան և ռադիոթերապիան կիրառվել են ըստ տարբեր ռազմավարությունների: Յուսիսամերիկյան և եվրոպական թիմերը՝ ի սկզբանե խիստ տարբեր մոտեցումներով, ժամանակի ընթացքում հանգեցին փոխհամաձայնության՝ հիմնվելով կլինիկական փորձարկումների վրա: Սթենֆորդի համալսարանում մշակ-

ված բացառապես ռադիոթերապիայի կիրառության մեթոդը տեղ գտավ Քաղցկեղի հետազոտության և բուժման եվրոպական կազմակերպության (EORTC)՝ վերստոծանային տեղայնացված փուլերի կլինիկական փորձարկումներում, որից 1999 թ. հրաժարվեցին: Բացառապես քիմիաթերապիայի կիրառությունը նախատեսված էր ծավալված ձևերի համար, և վերջին փորձարկումներում, որոնք ներառում են ՊԱԾ-ով ուղղորդվող բուժում, այն չի հաստատվել որպես միօրինականացված մեթոդ բոլոր տեղայնացված ձևերի համար:

Քիմիաթերապիան և ռադիոթերապիան համատեղող բուժումը փուլային ճանապարհ է անցել: Վերստոծանային տեղայնացված փուլերն անդրատլանտյան մասնագետները նախ բուժում էին առաջնային ռադիոթերապիայով, ապա՝ հետվիրահատական քիմիաթերապիայով: EORTC-H1 հետազոտության ժամանակ ընդունված այս ռազմավարությունը, որը ներառում էր վինբլաստինի չափաբաժնի «թիկնոցածն» ճառագայթումից հետո, իր տեղը գիջեց ռադիոթերապիայով հաջորդվող քիմիաթերապիային: Ծավալված փուլերը 1985-2000 թթ. եվրոպայում բուժվում էին քիմիաթերապիայի միջոցով, որին հաջորդում էր ռադիոթերապիան՝ ըստ տարբեր մեթոդների: Քիմիաթերապիային լավ արձագանքող հիվանդների համար ռադիոթերապիայի օգուտի բացակայության և դրա երկարաժամկետ վտանգների առկայության պայմաններում քիմիաթերապիան սահմանվեց որպես միակ էտալոնային բուժում:

Բուժման արդի ռազմավարությունը հարմարեցված է վտանգի նախնական գործոններին և քիմիաթերապիային արձագանքին, որը գնահատվում է վաղ իրականացվող ՊԱԾ-ի միջոցով, ինչն էլ հնարավորություն է տալիս վերջին կլինիկական փորձարկումներում արձանագրելու բուժման «թեթևացում»:

Առաջին բուժվող քաղցկեղը

Դասական Հոջկինի լիմֆոման ուռուցցաարյունաբանությունում (օնկոհեմատոլոգիա) մոդել է: Այն առաջին բուժելի քաղցկեղներից էր: Առաջընթացը պայմանավորված է յոթ տասնամյակի ընթացքում անընդմեջ իրականացվող կլինիկական հետազոտություններով, ապաքինման դեպքերը կազմում են մոտ 80% բոլոր փուլերը ներառած: Կլինիկական հետազոտությունների տվյալները հնարավորություն են տվել իրականացնելու քաղցկեղից բուժված հիվանդների կյանքի որակի մասին առաջին հետազոտությունները և վերլուծելու դրանք՝ ավելի լավ հասկանալու համար հիվանդության և բուժման հետևանքները հիվանդությունը հաղթահարածների անձնական, ընտանեկան, սոցիալական և մասնագիտական կյանքի վրա: Հնարավոր հետագա սիրտ-անոթային բարդությունները, երկրորդ քաղցկեղները, վարակի վտանգները հաշվի են առնվել բուժման ռազմավարություններում և երկարաժամկետ հսկողության ժամանակ, որը չպետք է ընդհատվի հինգ տարի անց: Բուժմանը չենթարկվող ծանր ձևերը դեպքերի 2-10 %-ն են՝ կախված փուլից, իսկ ախտակրկնությունները, որոնք հանդիպում են հիվանդների 10-30 %-ի շրջանում, պահանջում են առողջապահության ոլորտի մասնագետների և հետազոտողների համատեղ ջանքերի գործադրում:

RÉSUMÉ HISTORIQUE DU LYMPHOME DE HODGKIN

L'origine infectieuse du lymphome de Hodgkin a été initialement suspectée. L'origine des cellules tumorales, les mécanismes oncogéniques permettant leur survie et leur prolifération sont de connaissance plus récente. Après l'abandon de la laparotomie exploratrice, les progrès de l'imagerie médicale ont été continus. Pendant sept décennies, les essais cliniques ont permis de définir les facteurs de risque, d'améliorer les traitements de référence avec une utilisation optimale de la chimiothérapie et de la radiothérapie. La stratégie adaptée au risque et à la réponse précoce à la chimiothérapie est nécessaire pour limiter les conséquences tardives des traitements.

SUMMARY THE HISTORY OF HODGKIN LYMPHOMA

Hodgkin lymphoma was initially considered to be caused by infectious agents. The Hodgkin and Reed-Sternberg tumor cells are derived from mature B cells and transforming events were identified. Staging laparotomy has been discontinued for clinical evaluation with the progress of medical imaging. For seven decades, clinical trials have allowed to define risk factors, to improve standard treatments with the optimal use of chemotherapy and radiotherapy. A risk adapted strategy and early response to chemotherapy are mandatory to reduce long-term consequences of treatment.

ՀՊՈՒՄՆԵՐ

1. Kaplan HS. Hodgkin's disease. 2nd ed. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1983.
2. Mathas S, Hartmann S, Küppers R. Hodgkin lymphoma: Pathology and biology. *Semin Hematol* 2016;53(3):139–47.
3. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. J Clin Oncol 1989;7(11):1630–6. <https://www.lymphoma-care.fr/boite-a-outils/classification-dann-arbor-costwolds/>
4. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014 ;32(27) :3059–68. <https://www.lymphoma-care.fr/boite-a-outils/classification-dann-arbor-modifiee-par-lugano/>
5. Specht L, Yahalom J, Illidge T, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: Field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(4):854–62.



Santé Arménie

Caring, training and building in Armenia

Հոջկինի լիմֆոմայի համաճարակաբանությունը Ուշագրավ և մինչ օրս լիովին չպարզաբանված առանձնահատկություններ

Հոջկինի լիմֆոմայի (ՀԼ) համաճարակաբանությունը խիստ առանձնահատուկ է: Կախված ուսումնասիրվող տարածքների աշխարհագրությունից՝ հիվանդացության դեպքերի թիվը տատանվում է, ինչը ենթադրում է կենսակերպի և սոցիալ-տնտեսական զարգացման ազդեցություն հիվանդության վրա: Քաղցկեղի FRANCIM (FRANce Cancer Incidence et Mortalité) գրանցամատյանի՝ 2018 թ. տվյալների համաձայն՝ Ֆրանսիայում հիվանդացությունը 3,2 է 100 հազար բնակչի հաշվով, ինչը նշանակում է, որ նոր հիվանդների տարեկան թիվը մոտ 2200 է:

Տատանվող հիվանդացություն՝ կախված սոցիալ-տնտեսական միջավայրից

Միջերկրական ծովի երկրներում ՀԼ-ով հիվանդացության դեպքերի վերլուծությունը ցույց է տալիս զգալի տարբերություններ՝ կախված ուսումնասիրված երկրների տարբեր սոցիալ-տնտեսական կարգավիճակներից¹:

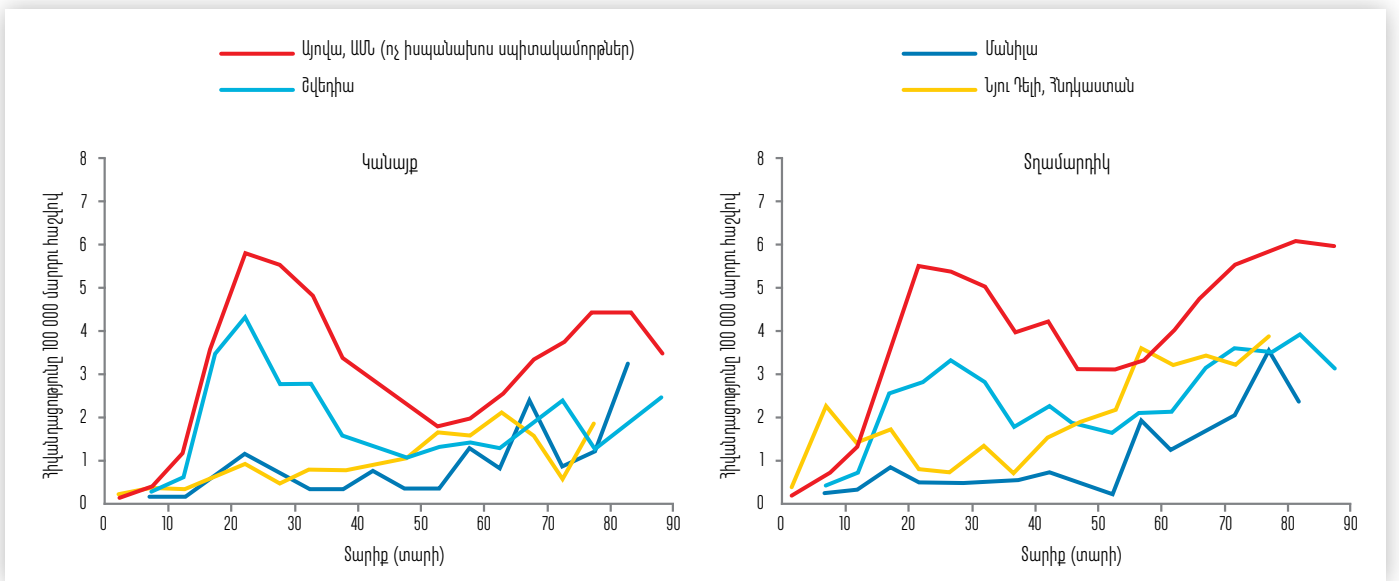
Հիվանդացության բաշխումը նկարագրվում է որպես երկմոդալ (երկարժեք), որի մի զագաթնակետը վերաբերում է երիտասարդներին՝ մոտ 30 տարեկան, մյուսը՝ մոտ 70 տա-

րեկան տարեցներին: Վերլուծելով Սինգապուրում ՀԼ-ով հիվանդացությունը երկու տարբեր ժամանակահատվածներում՝ 1968-1977 և 1996-2004 թվականներին, Հիալգրիմը և Նրա թիմը ցույց են տվել, որ այն մեծապես փոփոխվել է. ի հայտ է եկել երիտասարդների շրջանում հիվանդացության հայտնի զագաթնակետը, որը չկար առաջին ժամանակահատվածում²: Այս հանգամանքը պետք է դիտարկել Սինգապուրում կենսակերպի՝ արևմտյան ոճով փոփոխությունների համատեքստում: Նշված տվյալները, որոնք Քաղցկեղի հետազոտությունների միջազգային գործակալությունը (ԶՀՄԳ IARC) նկարագրել է նաև այլ երկրների համար, հաստատում են շրջակա միջավայրի գործոնների ազդեցությունը հիվանդության վրա (պատկեր 1)³: Այդուհանդերձ, հարկավոր է ավելի լավ ուսումնասիրել համաճարակաբանական այս բաշխումները՝ բացահայտելու համար տարբերությունների հիմքում ընկած պատճառագիտական ազդակները:

Ամենատարածված վարկածն այն է, որ զարգացած արդյունաբերությամբ երկրներում վաղ հասակում երեխաները ավելի քիչ են ենթարկվում մանրէների ազդեցությանը, ինչը նպաստում է իմունային համակարգի ոչ լիարժեք հասունացմանը, դա էլ կարող է նպաստել երիտասարդների

Էրվե Գեկիեր
Կլինիկական արյունաբանության բաժանմունք, Լիոնի քաղաքացիական հոսփիսներ, Լիոն-Սյուր հիվանդանոց, Պիեռ-Բենիտ, Ֆրանսիա
herve.ghesquieres@chu-lyon.fr

Է. Գեկիերը հայտնում է, որ մասնակցել է Gilead և Roche ընկերությունների որոշ միջոցառումների (խորհրդատվություն և գիտաժողովներ), BMS և AbbVie ընկերությունների համար՝ գիտաժողովների:



Պատկեր 1. Հոջկինի լիմֆոմայով հիվանդացությունը՝ ըստ տարիքի և աշխարհագրական տարածքի՝ տարբեր սոցիալ-տնտեսական կարգավիճակ ունեցող շրջաններում (ԱՄՆ-ը և Ցվեդիան՝ Նիդլաստանի և Մանիլայի համեմատ) (ըստ հղում 3-ի):

շրջանում Հոջկինի լիմֆոմայի առաջացմանը: Այս «հիգիենիստական» վարկածի հիմքում ամենից առաջ անուղղակի համաճարակաբանական տվյալներ են: Ընտանիքում երեխաների մեծ թիվը, ընտանիքում ծնունդների՝ աճման կարգով երեխայի կարգաթիվը, երեխաների շրջանում վարակների հաճախականությունը և, օրինակ, վաղ հասակում երեխաներին մտուր ուղարկելը ՀԼ-ի դեպքում կարող են պաշտպանիչ գործոններ լինել: Ասթմայով և էկզեմայով հիվանդացած լինելը համարվում է ՀԼ-ի զարգացման վտանգի գործոն: «Հիգիենիստական» վարկածը քննարկվում է նաև այս իմունաբանական հիվանդությունների դեպքում. ենթադրվում է, որ մանուկ հասակում դրանց կրողների ախտածինների ազդեցությանը ենթարկվելը նվազ է եղել: Համաճարակաբանական գրանցամատյանի՝ շատ մանրակրկիտ լրացված հարցաթերթիկների միջոցով համեմատել են երկվորյակների մանկության շրջանի կենսակերպի սովորությունները (առարկաները բերանը տանելը, բթամատը ծծելը, եղունգները կրծելը, վարակման դեպքերը, կենդանիների առկայությունը և այլն), ինչը հնարավորություն է ընձեռնել վերահսկելու ՀԼ-ի նկատմամբ գենետիկական նախահակվածությունը: Այս հետազոտությունը հաստատում է վարակի հարուցիչների ազդեցությանը ենթարկվելու տարբերությունները ՀԼ-ով հիվանդների և հիվանդություն չունեցող երկվորյակների միջև⁴: Այնուամենայնիվ, մինչ օրս վարակի ոչ մի հարուցիչ չի նույնականացվել որպես ՀԼ-ի պատճառագիտական գործոն:

Կապը Էպշտեյն-Բարի վիրուսի (ԷԲՎ) հետ

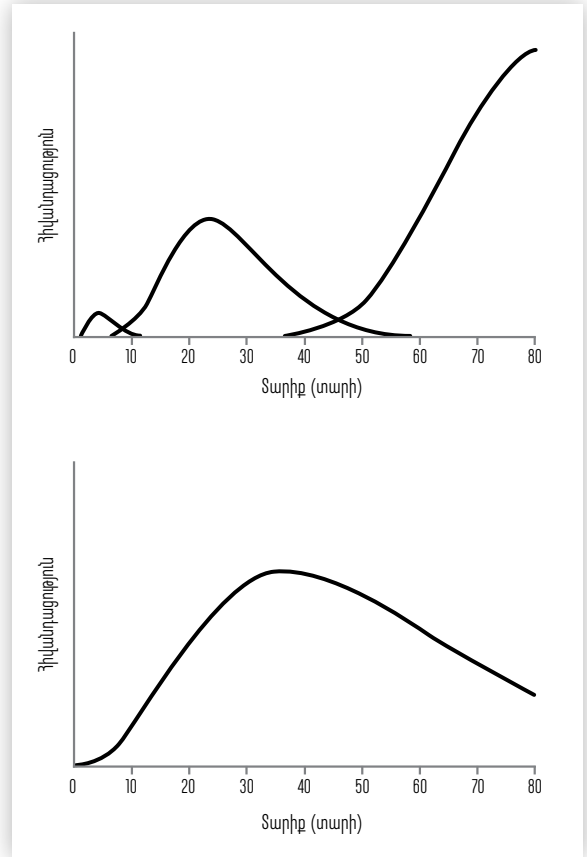
Հոջկինի լիմֆոմայի մոտ 20% դեպքերում հայտնաբերվում է կապ Էպշտեյն-Բարի վիրուսի (ԷԲՎ) հետ՝ ուռուցքային բջիջներում վիրուսային գենոմի ներգրավմամբ: Աշխարհագրական տարածքից ելնելով՝ Էպշտեյն-Բարի վիրուսի և Հոջկինի լիմֆոմայի միջև կապի էական տատանումներ են նկատվում. կապն առավել հաճախակի է Հարավային Ամերիկայում, Աֆրիկայում և Ասիայում:

Համաճարակաբանական հետազոտությունները ցույց են տվել, որ վարակիչ մոնոնուկլեոզը (ՎՄ) Հոջկինի լիմֆոմայի համար վտանգի գործոն է վարակվելուց հետո հինգ տարվա ընթացքում: Էպշտեյն-Բարի վիրուսի հետ կապը տատանվում է՝ կախված տարիքից. առավել հաճախ է մինչև 10 տարեկան մանկական ձևերի դեպքում և ամենատարեց հիվանդների շրջանում:

Անատոմա-ախտաբանական տեսանկյունից՝ Էպշտեյն-Բարի վիրուսն ավելի հաճախ հանդիպում է Հոջկինի լիմֆոմայի խառը բջջային ենթատիպի, քան հանգուցային սկլերոզացնող ենթատիպի ժամանակ:

Հոջկինի լիմֆոմայի տարբեր ձևերը

Նախկինում ներկայացված տվյալների մեկտեղումը հնարավորություն է տվել առաջարկելու ՀԼ-ի քառատեսակ մոդել՝ համաձայն Հիլլգրիմի հետազոտության⁵: ԷԲՎ-ի հետ կապված ՀԼ-ի մանկական ձևեր (մինչև 10 տարեկան), ԷԲՎ-ի հետ կապված ձևեր տարեցների շրջանում, երիտասարդների շրջանում հանդիպող ձևեր, որոնք կարող են կապված լինել վարակիչ մոնոնուկլեոզի նախադեպի հետ (տարիքով



Պատկեր 2. Հոջկինի լիմֆոմայի համաճարակաբանական մոդելը՝ ըստ Էպշտեյն-Բարի վիրուսի (EBV) առկայության ուռուցքային բջջում. եռամոդալ կոր՝ ԷԲՎ-ի հետ կապված ձևերի համար (վերևում) և միամոդալ կոր՝ ԷԲՎ-ի հետ չկապված ձևերի համար (ներքևում) (ըստ հղում 3-ի):

պայմանավորված հիվանդացության կորն ունի «երեք սապատ» (պատկեր 2) և ՀԼ որը կապված չէ ԷԲՎ-ի հետ, և հիվանդացության զագաթնակետը երիտասարդ տարիքում է, իսկ բաշխման կորը՝ վերջնադրոնցում, միամոդալ (միագագաթ): Այս վերջին ձևի դեպքում է, որ կարելի է կիրառել ախտածին հարուցիչների ու ռազդեցության «հիգիենիստական» վարկածը: Առաջարկվող մոդելը պահանջում է ՀԼ-ի կենսաբանական հետազոտություններում նախ և առաջ վերլուծել կապը ԷԲՎ-ի հետ: Իրապես, վերջին կենսաբանական հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ուռուցքի մրկրոմիջավայրի բջիջների իմունաբանական նկարագիրը շատ տարբեր է ՀԼ-ի՝ ԷԲՎ-ի հետ կապված կամ չկապված ձևերի համար: Այսպիսով, ԷԲՎ-ի հետ կապված ՀԼ-ի իմունաբանական պատասխանը Th1 տիպի է՝ CD8+ լիմֆոցիտների առկայությամբ, մինչդեռ ԷԲՎ-ի հետ չկապված ՀԼ-ի պատասխանը Th17 տիպի է՝ IL-17 և IL-23 ինտերլեյկինների մասնակցությամբ: Համաճարակաբանական տվյալների և ՀԼ-ի ախտաֆիզիոլոգիայի միջև կապն ավելի հստակեցնելու համար անհրաժեշտ են նոր կենսաբանական հետազոտություններ:

ԷԲՎ-ի հետ չկապված ՋԼ-ի համար դեռևս հարկավոր է պարզել կամ պատճառ հանդիսացող մեկ այլ վարակի հարուցիչ, թե՛ ՋԼ-ն զարգանում է Բ-լիմֆոցիտների հաջորդական շեղումների հետևանքով, սակայն ախտաֆիզիոլոգիայով, կլինիկական պատկերով ու կանխատեսմամբ խիստ տարբերվում է ոչհոջկինյան լիմֆոմաներից:

Նախահակվածության գեն հայտնաբերված չէ

ՋԼ-ի նկատմամբ նախահակվածությունը գենետիկական բնույթի է: Ընտանիքում ՋԼ-ի նախադեպի պարագայում հիվանդության առաջացման վտանգը ավելի մեծ է (հավանականությունների հարաբերակցությունը մոտ է 3-է) ⁶: Միազիգոտ երկվորյակների դեպքում վտանգն էլ ավելի մեծ է (հավանականությունների հարաբերակցությունը մոտ է 100-ի): Մինչ օրս հայտնաբերված չեն ՋԼ-ի նկատմամբ նախահակվածության կոնկրետ գեներ, ինչպես որոշ գիներկոլոգիական (օրինակ՝ BRCA1/2) կամ մարտոդական համակարգի (օրինակ՝ MLH1/2) քաղցկեղների դեպքում: Այնուամենայնիվ, հիվանդների և հետազոտությունների ստուգիչ խմբում ընդգրկվածներին համեմատող գենետիկական անալիզները ցույց են տալիս գենետիկական բազմաձևությունների (պոլիմորֆիզմների) ներգրավվածություն, մասնավորապես՝ HLA (մարդու լեյկոցիտային հակազեն) համակարգի մակարդակում ⁶: Քանի որ ղոջկինի լիմֆոման հազվադեպ քաղցկեղ է, ընտանեկան նախադեպի պարագայում առայժմ հատուկ հսկողության և հետազոտությունների անհրաժեշտություն չկա:

Կապը ՄԻԱՎ-ի հետ

Մարդու իմունային անբավարարության վիրուսը (ՄԻԱՎ) ՋԼ-ի զարգացման վտանգի գործոն է, որի դեպքում հիվանդացությունը բազմապատկվում է 10-ով: Այս ձևերում կանոնավոր կերպով հայտնաբերվում է կապ ԷԲՎ-ի հետ: Հիվանդների իմունաճնշված վիճակն ավելացնում է ՋԼ-ի առաջացման վտանգը: Եթե ոչհոջկինյան լիմֆոմաները՝ հաճախ ագրեսիվ ձևի (ցրված Բ-խոշորբջջային լիմֆոմա, պլազմաբլաստային լիմֆոմա, շճաթղանթների լիմֆոմա), առաջանում են բարձր իմունաճնշման պարագայում (արյան մեջ CD4 T-լիմֆոցիտների պարունակությունը հաճախ պակաս է 100/մմ³-ից), ապա ՋԼ-ն ի հայտ է գալիս չափավոր իմունաճնշման ֆոնին:

Համաճարակաբանական հետազոտություններն անգամ ցույց են տվել ՋԼ-ի հիվանդացության աճ ՄԻԱՎ շճադրական հիվանդների շրջանում հակավիրուսային ռեգրեսիոն ժամանակահատվածում կամ հակավիրուսային դեղամիջոցներով բուժման մեկնարկից հետո իմունային վերականգնման ժամանակ: Վարկածը, հավանաբար պարզեցված, այն է, որ ՋԼ-ի զարգացման համար անհրաժեշտ են ուռուցքային միկրոմիջավայր ստեղծող իմունային էֆեկտորներ, ինչից էլ հետևում է ՋԼ-ի առաջացումը չափավոր իմունաճնշմամբ ՄԻԱՎ շճադրական հիվանդների շրջանում: Այս իրավիճակում կլինիկական պատկերը հիմնականում շատ ավելի ծանր է, քան ՄԻԱՎ շճաբացասական հիվանդների դեպքում՝ ավելի խորացած փուլերում գտնվող հիվանդություն (ԷՆն Արբորի դասակարգման IV փուլ) և ավելի արտահայտ-

ված ընդհանուր նշաններ (ջերմություն, գիշերային քրտնարտադրություն, քաշի կորուստ):

Տարեց հիվանդների շրջանում

Չոջկինի լիմֆոման, ըստ երևույթին, համապատասխանում է հիվանդությունների տարբեր սպեկտրների, մասնավորապես՝ ըստ հիվանդների տարիքի: Համաճարակաբանական հետազոտություններում, կանխատեսման տեսանկյունից, դիտարկվում են ապրելիության զգալի փոփոխություններ՝ կախված հիվանդների տարիքային խմբից: 18-44 տարեկանների ստուգիչ խմբում ընդգրկվածների համեմատ՝ 45-59 տարիքային խմբում հավելյալ մահացությունը, համապատասխանաբար, 2,9 է, 60-69 տարեկանների խմբում՝ 5,75, 70-80 տարեկանների շրջանում՝ 9,7 և 80 տարեկանից բարձր տարիքային խմբում՝ 18,6 ⁷: Պայմանականորեն «տարեց» են համարվում 60 տարեկան և ավելի բարձր տարիքի հիվանդները՝ մասնավորապես, հաշվի առնելով քիմիաթերապիայի տանելիությունը: Այս հիվանդների շրջանում կլինիկական պատկերը մեծապես տարբերվում է ավելի երիտասարդների կլինիկական պատկերից՝ ՋԼ-ի հետ կապված ավելի շատ ախտանշաններ (ջերմություն, քաշի կորուստ, գիշերային քրտնարտադրություն), ընդհանուր վիճակի ավելի ցայտուն վատթարացում և հիվանդության ավելի խորացած փուլ (III և IV փուլեր ըստ ԷՆն Արբորի դասակարգման): Հիվանդությունն ավելի շատ դրսևորվում է միջին չափի բազմաթիվ ցրված ադենոպաթիաներով և արտաավշահանազուցային ախտահարմամբ, մինչդեռ երիտասարդների պարագայում կլինիկական պատկերն առավել հաճախ ներկայացնում է վերստոծանային ախտահարում՝ ալշային հանգուցների նշանակալի զանգվածներով, հատկապես՝ միջնորմի հատվածում:

Անատոմա-ախտաբանական հետազոտությունները ցույց են տվել խառը բջջային ենթատեսակի և ԷԲՎ-ի հետ կապված ՋԼ-ի հաճախականության ավելացում՝ այս տարիքային խմբի համար ՋԼ-ի սովորականից հավանորեն տարբերվող ախտաֆիզիոլոգիայով: Տարեց հիվանդների համար կանխատեսումը շատ ավելի վատն է. առանց հիվանդության խորացման հինգ տարվա ապրելիությունը 60% է, մինչդեռ երիտասարդ հիվանդների դեպքում այն գերազանցում է 80 %-ը ⁸:

Դրան գումարվում են բուժումների սուր և ուշ թունավորության խնդիրները: Դրանք են, հաշվի առնելով իմունաճնշումը, քիմիաթերապիայի հետ կապված վարակային և սիրտ-անոթային խնդիրները (մասնավորապես՝ անտրացիկլինների օգտագործման հետ կապված), ինչպես նաև երկրորդային քաղցկեղի վտանգի ավելացում մոտավորապես 10 %-ով, ինչը պետք է նկատի առնվի այս հիվանդների հսկողության ժամանակ:

Ավելի լավ հասկանալ համաճարակաբանական տվյալները՝ պատճառահետևանքային գործոնները բացահայտելու համար

Ինչպես հաճախ է լինում ուռուցքային հիվանդությունների դեպքում, մեկ նոզոլոգիական միավորի հիմքում ընկած է մի քանի հիվանդություն՝ բազմազան ախտաֆիզիոլո-

գիական տարրերով: Սա վերաբերում է նաև Հոջկինի լիմֆոմային, մասնավորապես՝ պայմանավորված տարիքով և ԷԲՎ-ի հետ կապով: Առանձնահատուկ կլինիկական և կենսաբանական միավորների նույնականացումը հնարավորություն կտա մշակելու բուժման տարբեր ռազմավարություններ վատ կանխատեսմամբ ձևերի բուժման նոր մեթոդների

հրատապ անհրաժեշտության պայմաններում, հատկապես տարեց հիվանդների պարագայում: Պատճառահետևանքային գործոնները բացահայտելու համար հարկավոր է ավելի լավ հասկանալ համաճարակաբանական տվյալները, մասնավորապես՝ կապը սոցիալ-տնտեսական, շրջակա միջավայրի գործոնների ու ՀԼ-ի ախտաֆիզիոլոգիայի միջև:

RÉSUMÉ ÉPIDÉMIOLOGIE DU LYMPHOME DE HODGKIN

Le lymphome de Hodgkin est une néoplasie rare, mais les spécificités de son incidence en font l'un des cancers les plus fréquents chez l'adulte de moins de 40 ans. L'épidémiologie du lymphome de Hodgkin est fascinante, avec une variabilité qui dépend de l'âge, des conditions socio-économiques, du sous-type histologique et de l'intégration du virus d'Epstein-Barr (EBV) à la cellule tumorale. L'ensemble de ces données sous-tend probablement plusieurs maladies ayant des physiopathologies différentes. Leur meilleure compréhension pourrait

améliorer le pronostic de certaines formes de pronostic défavorable, comme celles des patients les plus âgés. Aucun agent causal n'est actuellement connu. Des facteurs de risque ont été déterminés, notamment génétiques, mais sans indication de procédures de dépistage ni de prévention dans l'état actuel des connaissances.

SUMMARY EPIDEMIOLOGY OF CLASSICAL HODGKIN LYMPHOM

Classical Hodgkin lymphoma is a rare neoplasia but represents one of the most common cancers in adults younger than 40 years old.

Epidemiology of Hodgkin lymphoma remains fascinating with specific incidence patterns depending of age, socio-economic status, histological subtypes and Epstein-Barr virus (EBV) tumor status. These findings are in favor of several diseases with different pathogenesis. A better understanding of biological specificities of some Hodgkin lymphoma subgroups such as those presenting by older patients might be helpful to improve treatment strategies and outcome. Currently, no causal agent has been identified. Some risk factors are described, especially genetic ones, but no specific screening or prevention procedure are currently indicated.

ԳՐՈՒՄՆԵՐ

1. Salati M, Cesaretti M, Macchia M, Mistiri ME, Federico M. Epidemiological overview of Hodgkin lymphoma across the mediterranean basin. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014;6(1):e2014048.
2. Hjalgrim H, Seow A, Rostgaard K, Friborg J. Changing patterns of Hodgkin lymphoma incidence in Singapore. *Int J Cancer* 2008;123(3):716-9.
3. Connors JM, Cozen W, Steidl C, Carbone A, Hoppe RT, Flechtner HH, et al. Hodgkin lymphoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6(1):61.
4. Cozen W, Hamilton AS, Zhao P, Salam MT, Deapen DM, Nathwani BN, et al. A protective role for early oral exposures in the etiology of young adult Hodgkin lymphoma. *Blood* 2009;114(19):4014-20.
5. Hjalgrim H. On the aetiology of Hodgkin lymphoma. *Dan Med J* 2012;59(7):B4485.
6. Cerhan JR, Slager SL. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. *Blood* 2015;126(20):2265-73.
7. Björkholm M, Weibull CE, Eloranta S, Smedby KE, Glimelius I, Dickman PW. Greater attention should be paid to developing therapies for elderly patients with Hodgkin lymphoma. A population-based study from Sweden. *Eur J Haematol* 2018;101(1):106-14.
8. Böll B, Gørgen H. The treatment of older Hodgkin lymphoma patients. *Br J Haematol* 2019;184(1):82-92.



Santé Arménie

Soigner, former et bâtir en Arménie

խոշորագույն տակ

Ավելի լավ հասկանալ կենսաբանական մեխանիզմները

Հոջկինի լիմֆոմայի ուռուցքային բջիջները՝ «Հոջկինի և Ռիդ-Շտերնբերգի (ՀՌՇ) բջիջները», գրանուլեմայի բաղկացուցիչ բջջային տարրերի (իմունային համակարգի տարատեսակ բջիջներ՝ B, T, NK լիմֆոցիտներ, մակրոֆագեր, մաստոցիտներ, բազմակորիզ էոզինոֆիլներ, բազմակորիզ նեյտրոֆիլներ, ֆիբրոբլաստներ) մինչև 5 %-ն են կազմում: Այս տվյալների առաջին գործնական հետևանքներից մեկը «ներկայացուցչական» ախտորոշիչ, հետևաբար, հնարավորության դեպքում, նաև վիրաբուժական բիոպսիայի ապահովումն է, որպեսզի հայտնաբերվեն ուռուցքային բջիջները, որոնք նմուշառված հյուսվածքում փոքրամասնություն են: ՀՌՇ բջիջների ծագումն անհայտ է եղել մինչև 1996

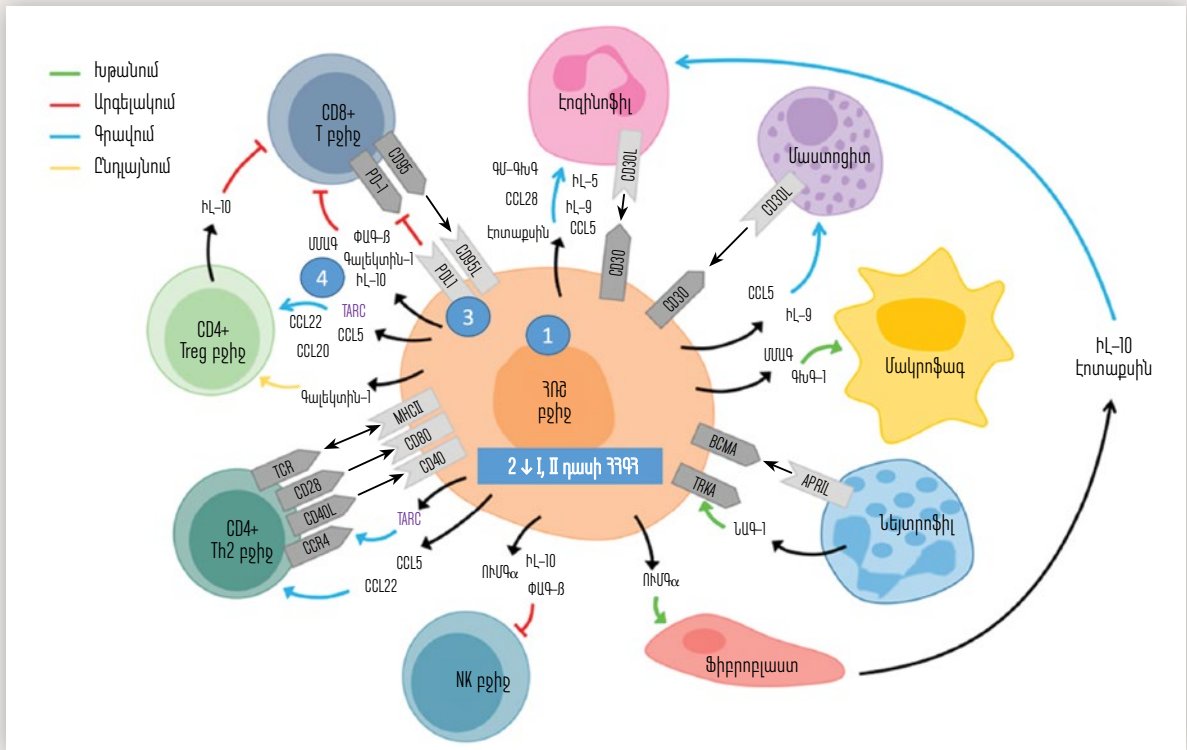
թվականը, երբ պաշտոնապես ցույց տրվեց, որ դրանք ծագում են B լիմֆոցիտներից: Լիմֆոմայի ծագման մեխանիզմները դեռևս շատ առեղծվածային են, առավել ևս, որ ներկայիս հետազոտությունները ենթադրում են, որ կան Հոջկինի լիմֆոմայի «մի քանի տարատեսակներ»՝ կախված հիվանդների տարիքից և էպոստենի-Բարի վիրուսի հետ այս լիմֆոմայի կապից (տես «Հոջկինի լիմֆոմայի համաճարակաբանություն» հոդվածը, էջ 25):

Բնորոշ ուռուցքային բջիջներ
Հոջկինի լիմֆոմայի կենսաբանական տվյալները կարելի է ամփոփել 4 բնութագրում¹, որոնք նկարագրված են պատկերում:

1. Խիստ շեղված ձևակազմաբանությամբ (միա- կամ բազմակորիզ խոշոր բջիջներ) և ֆենոտիպով ուռուցքային բջիջներ: Ի տարբերություն B-լիմֆոմաների, ՀՌՇ բջիջները կորցրել են իրենց բնօրինակ նշիչը (մարկեր) և իրենց մակերևույթին չեն արտահայտում CD20 հակածիղը: Դրանք ձեռք են բերում այլ տարբերակում ստացած բջիջներից «փոխառված» տարբերակներ, ինչպիսին է CD15-ը (սովորաբար գրանուլոցիտային շարքի նշիչ): Դրանք արտահայտում են CD30 նշիչը բուժական հակամարմին բրենտուքսիմաբ վեդոտինի թիրախը: Կենսաևնուշներից նմանատիպ ֆենոտիպ ունեցող ՀՌՇ բջիջները առանձնացնելու միջոցով (միկրոդիսկեցիոն հետազոտություն) հայտնաբերվում են մուտացիա-

Էրվե Գեկիեր
Կլինիկական արյունաբանության բաժանմունք, Լիոնի քաղաքացիական հոսպիտներ, Լիոն-Սյոդ հիվանդանոց, Պիեռ-Բենիտ, Ֆրանսիա
herve.ghesquieres@chu-lyon.fr

Է. Գեկիերը հայտնում է, որ մասնակցել է Gilead և Roche ընկերությունների որոշ միջոցառումների (խորհրդատվություն և գիտաժողովներ), BMS և AbbVie ընկերությունների համար՝ գիտաժողովների:



Պատկեր. Հոջկինի և Ռիդ-Շտերնբերգի ուռուցքային բջիջի (ՀՌՇ բջիջ) փոխազդեցությունը ուռուցքային միկրոմիջավայրի բջիջների և իմունային պատասխանից ուռուցքի խոսանավման գործարկված մեխանիզմների հետ (պարզեցված տարբերակով՝ ներկայացված է հղում 1-ից): ՀՌՇ բջիջը Հոջկինի և Ռիդ-Շտերնբերգի բջիջ, ԳԽԳ՝ գաղութախթանիչ գործոն, ԳԽԳ՝ գրանուլոցիտ-մակրոֆագ գաղութախթանիչ գործոն, ԻԼ՝ ինտերլեյկին, ՄՄԳ՝ մակրոֆագների միգրացիայի արգելակման գործոն, ՀՀԳԳ՝ հյուսվածքային համատեղելիության գլխավոր համայնք, ՆԱԳ՝ նյարդերի աճի գործոն, ՌՄԳԳ՝ ուռուցքի մեռուկացման գործոն-α, ԱՓԳ՝ աճի փոխակերպման գործոն β

ներ հատուկ ուռուցքածին ուղիներում, ինչպիսիք են JAK/STAT, NFkB և Pi3K ուղիները: Այս տարբեր ուռուցքածին ուղիների արգելակիչների կիրառումը միաբուժման տեսքով տվել է համեստ արդյունքներ:

2. Գենոմային փոփոխությունների ձեռք բերում, ինչը հնարավորություն է տալիս խուսանավելու իմունային համակարգից մուտացիաների միջոցով, մասնավորապես I և II դասերի HLA համակարգի մակարոնակով:

3. Իրենց մակերևույթին լիզանոնների ձեռք բերում, որոնք նպաստում են T-լիմֆոցիտների հյուծմանը և հակազդում իմունային համակարգի արդյունավետությանը: Դրանք, այսպիսով, արտահայտում են T-լիմֆոցիտների «ծրագրավորված բջջային մահ 1» (programmed cell death 1, PDI) տիպի ընկալիչների լիզանոնները (PDL1), ինչը հանգեցնում է իմունային պատասխանի աներգիայի: Ուռուցքի բջիջների և T-լիմֆոցիտների միջև հաստատվում է «իմունաճնշիչ սինապս»: Իմունային համակարգի T-լիմֆոցիտների ակտիվացումն ու արգելակումը վերահսկող կետերի իմացությունը հնարավորություն է տվել բուժական նպատակների համար մշակելու միակրոնային հակամարմիններ, ինչպիսիք են հակա-PDI հակամարմինները, որոնք ապահովում են իմունային համակարգի հյուծվածության «վերացումը» Յոզկինի լիմֆոմայի պարագայում տպավորիչ արդյունքներ տալով: Նույն սկզբունքով գործող այլ մոնոկլոնային հակամարմիններ գտնվում են մշակման փուլում

(հակա-LAG3, հակա-TIM3): Կա սերոկապ ՅոՇ բջիջներում գենոմային շեղումների և իմունային համակարգի արգելակման այս մեխանիզմների ձևավորման միջև, օրինակ՝ 9p24.1 քրոմոսոմում տեղակայված PDL1 և PDL2 գենի ամպլիֆիկացիաներ, որոնք հանգեցնում են PDL1-ի գերէքսպրեսիայի ՅոՇ բջիջների մակերևույթին:

4. ՅոՇ բջիջները, ազդելով իրենց միկրոմիջավայրի վրա ցիտոկինների, քեմոկինների և ՈՒԲԳ (ուռուցքի մեուկացման գործու-ռ) ընտանիքի լուծելի ընկալիչների միջոցով, իրենց բնորոշ որոշ առանձնահատկություններ հարողում են ռեակտիվ բջիջներին:

Կենսաբանական գիտելիքների կատարելագործումը ի սպաս բուժման

Կարելի է հուսալ, որ բարելավվելով կենսաբանական գիտելիքները, որոնք որոշ դեպքերում ընդհանուր են քաղցկեղի այլ տեսակների համար, մասնավորապես իմունային համակարգի անցակետերի (immune checkpoints) դերը², հնարավոր կլինի նվաճումների հասնել ախտակրկնությամբ հիվանդների բուժման գործում, ինչպես նաև մշակել բուժման ծրագրեր, որոնք կնվազեն նենցիտոքսիկ միջոցների կամ ռադիոթերապիայի կիրառությունը: Բարելավված կենսաբանական գիտելիքները, հավանաբար, կնպաստեն Յոզկինի լիմֆոմայով հիվանդների ավելի լավ հսկողությանը:

Վերջին կենսաբանական տվյալները ցույց են տվել, որ ՅոՇ բջիջներից արյան մեջ արտազատվում է ուռուց-

քային ԴՆԹ, որը համապատասխանում է շրջանառվող ուռուցքային ԴՆԹ-ին (շուԴՆԹ): Առաջին հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ շուԴՆԹ-ի վերլուծությունը հնարավորություն է տալիս «մշտադիտարկելու» բուժման արդյունավետությունը՝ հավանաբար, որպես լրացում պատկերային հետազոտության գործիքակազմին³: Սա նաև նպաստում են ուռուցքային բջիջների գենոմի հետազոտության «պարզեցմանը» շուԴՆԹ-ի նուկլեոտիդային հաջորդականության որոշման միջոցով, քանի որ ուռուցքային հյուսվածքի խորքում միկրոդիսեկցիոն մեթոդների միջոցով ՅոՇ բջիջներ նմուշառելը բարդ է:

ՀՊՈՒՆԵՐ

1. Zijtregtop EAM, van der Strate I, Beishuizen A, Zwaan CM, Scheijde-Vermeulen MA, Brandsma AM, et al. Biology and clinical applicability of plasma Thymus and Activation-Regulated Chemokine (TARC) in classical Hodgkin lymphoma. *Cancers (Basel)* 2021;13(4):884.
2. Carbone A, Ghoghini A, Carlo Stella C. Tumor microenvironment contribution to checkpoint blockade therapy. Lessons learned from Hodgkin lymphoma. *Blood* 2023; blood.2022016590.
3. Spina V, Bruscajgin A, Cuccaro A, Martini M, Di Trani M, Forestieri G, et al. Circulating tumor DNA reveals genetics, clonal evolution, and residual disease in classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018;131(22):2413–25.



Բժշկել, կրթել և կառուցել Հայաստանում

Հոջկինի լիմֆոմայի ախտորոշումը և նախաբուժական գնահատումը

Հյուսվածաբանության և պատկերային հետազոտության առանցքային դերը

Տարբերում են Հոջկինի լիմֆոմայի երկու ձև՝ դասական, որը հաճախադեպ է, և հանգուցային՝ լիմֆոցիտների գերակշռությամբ, որն ավելի հազվադեպ է և պահանջում է առանձնահատուկ բուժում: Ախտորոշման համոզիչ արդյունք ապահովում է անատոմա-ախտաբանական հետազոտությունը՝ հիմնված հաճախ սի-պիկ կլինիկական պատկերի վրա: Նախաբուժական գնահատումը ներառում է սիրտ-թոքային հետազոտություններ, պտղաբերության պահպանում և ծերաբանական գնահատում՝ կախված հիվանդի տարիքից:

Հոջկինի լիմֆոմայի՝ առավել հաճախ կարծրատիպային կլինիկական պատկերը

Կլինիկական պատկերը սովորաբար կարծրատիպային է, հատկապես՝ երիտասարդների պարագայում՝ վերստոծանային մակերեսային ադենոպաթիաների առկայությամբ հիվանդների 60 %-ի շրջանում: Այն կարող է ավելի բարդ լինել տարածված ախտահարումների դեպքում և առաջացնել ավելի խորքային հետազոտությունների անհրաժեշտություն: Գոյություն ունեն սակայն Հոջկինի լիմֆոման բացահայտող պարանեոպլազային համախտանիշների շատ հազվադեպ ձևեր:

Երիտասարդների շրջանում ուռուցքային համախտանիշ հայտնաբերելիս ադենոպաթիաները կոշտ են, անցավ, անհավասար չափերի և չունեն բորբոքային բնույթ: Դրանք կարող են ցավոտ լինել ավոհուլ ընդունելիս, ինչը Հոջկինի լիմֆոմայի ախտորոշման գրեթե ախտահատուկ տարր է: Այսպիսի «սիպիկ» պատկերի դեպքում բավականին արագ կարելի է ստանալ արյունաբանի եզրակացությունն ու իրականացնել ավշահանգույցի բիոպսիա:

Վերստոծանային ձևերի դեպքում, միջնորմի ադենոպաթիայի առկայությամբ, խոր ուռուցքային համախտանիշը կարող է արտահայտվել կրծքավանդակային ատիպիկ նշաններով (հոգ, հևոց, ցավեր, վերին սիներակի համախտանիշ): Այս դրսևորումը, հատկապես երիտասարդների դեպքում, ուղղորդում է պատկերային հետազոտության՝ կրծքավանդակի ռենտգենագրությամբ, որն արագորեն կարելի է համարել համակարգչային շերտագրությամբ: Անբացատրելի, մեկուսացված, մշտական քորը պետք է առաջացնի Հոջկինի լիմֆոմայի կասկած, հատկապես՝ երիտասարդների դեպքում: Եթե կլինիկական գնումը շեղումներ չի հայտնաբերել, և չկան մակերեսային ադենոպաթիաներ, անհրաժեշտ

է իրականացնել լրացուցիչ հետազոտություններ (կենսաբանական և պատկերային, որը կարելի է սկսել կրծքավանդակի ռենտգենագրությունից):

Որոշ կլինիկական ձևեր կարող են ավելի բարդ լինել, հատկապես՝ տարեց հիվանդների կամ հատուկ դեպքերում, օրինակ՝ մարդու իմունային անբավարարության վիրուսի (ՄԻՎ) նկատմամբ շճադրական հիվանդների պարագայում: Հետևաբար, վերստոծանային՝ պարանոցային, վերանրակային և միջնորմային ավշահանգույցների ախտահարմամբ ձևերն ավելի հազվադեպ են. ադենոպաթիաները հիմնականում փոքր չափերի են, առավելապես տարածված ախտահարմամբ (էնն Արբոր դասակարգման III փուլ) (շրջանակ): Այս դեպքերում է առավել հաճախ հայտնաբերվում ներքին օրգանների ախտահարում (թոքեր, ոսկրեր, լյարդ և այլն) (էնն Արբոր դասակարգման IV փուլ):

Էրվե Գեկիեր
Կլինիկական արյունաբանության բաժանմունք, Լիոնի քաղաքացիական հոսպիտաներ, Լիոն-Սյուդ հիվանդանոց, Պիեռ-Բենիտ, Ֆրանսիա
herve.ghesquieres@chu-lyon.fr

Է. Գեկիերը հայտնում է, որ մասնակցել է Gilead և Roche ընկերությունների որոշ միջոցառումների (խորհրդատվություն և գիտաժողովներ), BMS և AbbVie ընկերությունների համար՝ գիտաժողովների:

ԷՆՆ ԱՐԲՈՐ ԴԱՍԱԿԱՐԳՈՒՄ

I փուլ՝ ընդամենը մեկ ավշահանգույցային շրջանի ախտահարում
II փուլ՝ ստոծանու նույն կողմի ավշահանգույցային մի քանի շրջանի ախտահարում
III փուլ՝ ստոծանու երկու կողմում ավշահանգույցային շրջանների ախտահարում
IV փուլ՝ առնվազն մեկ արտաավշահանգույցային տեղակայում

A՝ ոչ մի նշան
B (ընդհանուր նշաններ)՝ առնվազն մեկ նշան (ծերմություն, առատ քրտնարտադրություն, մարմնի զանգվածի 10%-ից ավելի կորուստ)
Փայծաղն ու նշագեղձերը համարվում են ավշահանգույցային շրջաններ:

E գլխատառը կարող է կցվել I և II փուլերին՝
IE փուլ՝ ուռուցքի միայն մեկ արտաավշահանգույցային և սահմանափակ տեղայնացում (օրինակ՝ թոքի միայն մեկ ախտահարում, վահանաձև գեղձի միայն մեկ ախտահարում).
IIE փուլ՝ վահանաձև գեղձի ախտահարում՝ հարակից պարանոցային ավշահանգույցների ներգրավմամբ:
Ուսկրածոթի ախտահարումը, նույնիսկ եթե միակ տեղակայում է, համարվում է IV փուլ:

ՀՈՋԿԻՆԻ ԼԻՄՖՈՄԱ

ՀՈՋԿԻՆԻ ԼԻՄՖՈՄԱԾԻ ՏԱՐԱԾՄԱՆ ՊԵՆՏԱՆՈՒՄ ԵՎ ՆԱԽԱՐԻՈՒԺԿԱԼ ՇԵՏԱՋՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

Չեղանկություններ	Օգտավետությունը
Արյան ընդհանուր հետազոտություն	Սակավարյունություն, նեյտրոֆիլային լեյկոցիտոզի, լիմֆոպենիայի փաստավորում
Էրիթրոցիտների նստեցման արագություն	Տեղայնացված վերստոծանային ձևերի խմբադասման գործոն Ներկայումս գրեթե չի իրականացվում բժշկա-կենսաբանական լաբորատորիաներում (բորբոքման այլ նշիչներ՝ CRP, ֆիբրինոգեն)
Ալբումինեմիա	Տարածուն ձևերի կանխատեսական չափանիշ
Ծիճուկային սպիտակուցների էլեկտրաֆորեզ	Իրականացվում է ոչ համակարգված ձևով, սակայն կարող է օգտակար լինել տարեց հիվանդներին՝ թերզամազբերոլինեմիան, հետևաբար նաև իմունային անբավարարության առկայությունը գնահատելու համար
Կարդի գնահատում	ԱՍՍ, ԱԼՍ, ԳԳՏ, ակալային ֆոսֆատազ, բիլիռուբինեմիա
Երիկամների գնահատում	Արյան իոնագիր, կրեատինինեմիա
Ծնաբանական հետազոտություն	ՄԻՎ, հեպատիտ B և C
Կրծքավանդակի ճակատային ռենտգենագրություն	Միջնորմի հավանական ախտահարման չափի գնահատում՝ միջնորմ-կրծքավանդակ (ՄԿ) հարաբերակցության չափման միջոցով՝ միջնորմի գոյացության լայնական տրամագծի հարաբերակցությունը կրծքավանդակի տրամագծին՝ չափված միջոցային սկավառակի T5-T6 հատվածում Տեղայնացված փուլերի կանխատեսման գործոն
18-ֆտորդեզոքսիգլյուկոզայով պոզիտրոնային արտանետման շերտագրություն (ՊՍՁ-ՖԴԳ)	Փոքր չափերի ավշահանգուցային և արտավազահանգուցային ախտահարումները բացահայտելիս ավելի զգայուն է, քան ԴՑ-ն, փոխում է հիվանդության փուլի որոշումը դեպքերի 10-15 %-ում: Չնարավորություն է տալիս խոսափելու ոսկրածուծի բիոպսիայից, քանի որ ՊՍՁ-ն ավելի զգայուն է ոսկրածուծի ախտահարում նույնականացնելիս, քան բիոպսիան (ախտահարված է 5% դեպքերում) Վերստոծանային տեղայնացված փուլերի համար նախնական հետազոտություն է՝ իրականացված ռադիոթերապիայի համար նախատեսված դիրքում, կարող է կիրառվել ճառագայթման ծավալները ճշգրիտ որոշելու համար: Էտալոնային թեստ է բուժմանը պատասխանի գնահատման համար:
Պարանոցի և կրծքավանդակ-որովայն-կոնքային ԴՑ	Հաճախ զուգակցվում է ՊՍՁ-ՖԴԳ-ի հետ, ինչը հնարավորություն է տալիս գնահատելու հիվանդության հետ կապված բարդությունները, ինչպիսիք են խորանիստ երակների թրոմբոզը, թոքամզային արտաքիտը, վարակիչ օջախները
Արտի ուլտրաձայնային հետազոտություն, էլեկտրասրտագրություն	Անտրագիկյունների կիրառությունից առաջ սրտամկանի գործառնայի գնահատում
Թոքերի գործառնային թեստեր՝ ածխածնի մոնօքսիդի դիֆուզիայի հետազոտությամբ (DLCO)	Բլեոմիցինի կիրառությունից առաջ թոքերի գործառնայի գնահատում
Պտղաբերության պահպանում	CECOS Ձվաբջիջների՝ սառեցմամբ պահպանման քննարկում մասնագիտացված թիմի հետ, երբ նախատեսվում է ուժեղացված ԲԷՍՊՊ-ով երկարատև բուժում, կամ՝ ԱԲԿ-ով բուժման ծախսերից դեպքում երկրորդ շարքի բուժումից առաջ
Ծերաբանական գնահատում	Հատկապես 70+ տարիքի հիվանդների շրջանում՝ ծերաբանական սանդղակների կիրառմամբ
1-ին և 2-րդ փուլերի տեղայնացված ձևերը կանխատեսող գործոններ Անբարենպաստ գործոնների բացակայություն՝ բարենպաստ խումբ Առնվազն մեկ գործոնի առկայություն՝ անբարենպաստ խումբ	Տարիք > 50 տարեկան - ախտահարված ավշահանգուցային շրջանների թիվ > 3 - B ախտանշաններ և ԷՆԱ > 30 մմ 1-ին ժամում կամ B ախտանշանների բացակայություն և ԷՆԱ > 50 մմ Մեծածավալ ավշահանգուցային գոյացություն՝ ՄԿ $\geq 0,35$ հարաբերակցությամբ
3-րդ և 4-րդ խորացած փուլերը կանխատեսող և Միջազգային կանխատեսական սանդղակի համապատասխանող գործոններ Բուժումը որոշելիս, սակայն, այս սանդղակը գործնականում չի կիրառվում	Տարիք > 45 տարեկան Արական սեռ ԷՆՍ Արբոր դասակարգման IV փուլ Ալբումինեմիա < 40 գր/լ Չեմոլոբին < 10,5 գր/լ Լեյկոցիտներ > 15 x 10 ⁹ /լ Լիմֆոպենիա < 0,6 x 10 ⁹ /լ կամ < 8%

Աղյուսակ. ԱԲԿ՝ ադրիամիցին, Բլեոմիցին, Վինբլաստին, դակարբազին, ԱԼՍ՝ ալակին ամինոտրանսֆերազ, ԱՍՍ՝ ասպարտատ ամինոտրանսֆերազ, ԲԷՍՊՊ՝ ադրիամիցին, ցիկլոֆոսֆամիդ, էտոպոզիդ, պրոկարբազին, վինկրիստին, բլեոմիցին, CECOS՝ Ձվաբջիջների և սերմաբջիջների հետազոտության և պահպանման կենտրոն, CRP՝ C-ռեակտիվ սպիտակուց, ԳԳՏ՝ գամմա-գլուտամիլտրանսպեպտիդազ, ՄԿ հարաբերակցությունը՝ միջնորմի առավելագույն տրամագիծը/կրծքավանդակի առավելագույն տրամագիծը T5-T6 հատվածում, B ախտանշաններ՝ ընդհանուր նշաններ, ՄԻՎ՝ մարդու իմունային անբավարարության վիրուս:

«B ախտանշաններ» կոչվող ընդհանուր նշանների առկայությունը, այն է՝ տենդ, առատ գիշերային քրտնարտադրություն կամ մարմնի զանգվածի կորուստ, կարող է վկայել Յոջկինի լիմֆոմայի մասին: Այս ախտանշանները հաճախ փոխկապակցված են «ուռուցքային զանգվածի» հետ, հետևաբար՝ դրանք հեշտությամբ կապում են ավելի տարածուն ձևերի հետ: Այնուամենայնիվ, դրանք բացառապես միայն Յոջկինի լիմֆոմային բնորոշ ախտանշաններ չեն:

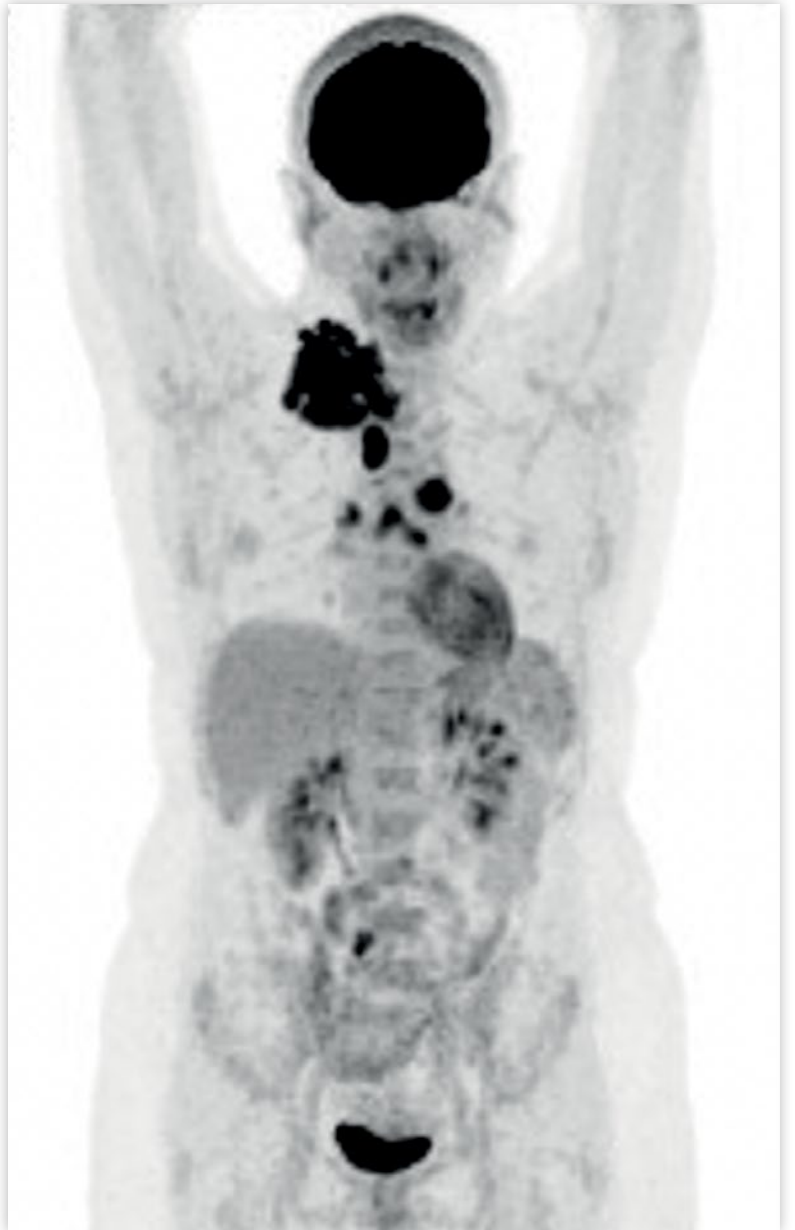
Կենսաբանական դրսևորումները հիմնականում ուղեկցվում են կլինիկական նշաններով բորբոքային համախտանիշի առկայություն, շեղումներ արյունագրում՝ կապված բորբոքային համախտանիշի հետ, լիմֆոպենիա և այլն: Լակտատդեհիդրոգենազի (LDH) մակարդակը հազվադեպ է շատ բարձրանում, ինչպես լինում է բարձր աստիճանի ոչ հոջկինյան լիմֆոմայի պարագայում: Մակրոֆագերի ակտիվացման համախտանիշը հազվադեպ է, սակայն կարող է հանդիպել շատ տարածուն ձևերում:

Հազվադեպ ձևերը կարող են արտահայտվել պարանոսալայնային համախտանիշներով, ինչպիսին է նեֆրոտիկ համախտանիշի առկայությունը, որը կարող է նախորդել Յոջկինի լիմֆոմային կամ ի հայտ գալ դրան զուգընթաց¹: Պարանոսալայնային նյարդաբանական համախտանիշների գնահատումը, մասնավորապես՝ ուղեղիկի գործառույթների վատթարացման կլինիկական պատկերներինը, կարող է ի հայտ բերել Յոջկինի լիմֆոման առանց փոխկապակցելու նյարդաբանական կլինիկական պատկերի նշանակությունը և հիվանդության փուլը²:

Համոզիչ ախտորոշում. հյուսվածա-ախտաբանություն

Օպտիմալ ախտորոշման համար անհրաժեշտ է լավորակ ախտաբանական նմուշ, սովորաբար՝ ադենոպաթիայի հեռացմամբ բիոպսիայի: Այս ախտորոշումը հիմնված է հյուսվածա-ախտաբանական տվյալների վրա՝ ֆիքսված հյուսվածքի միջոցով իմունահյուսվածաքիմիական հետազոտության իրականացմամբ: Ինչպես նշվում է «Ավելի լավ հասկանալ կենսաբանական մեխանիզմները» հոդվածում (էջ 29), իմունային համակարգի ռեակտիվ բջիջների գրանուլեմայում Ռիդ-Շտերնբերգի և Յոջկինի ուռուցքային բջիջների նույնիսկ փոքրաքանակ առկայության դեպքում հարկ է նախապատվությունը տալ հանգույցի հեռացմամբ բիոպսիային, այլ ոչ՝ միկրոբիոպսիային: Վերջինս, սակայն, հնարավոր է խոր տեղայնացված դեպքերում՝ մասնագիտացված ճառագայթաբանների իրականացրած շերտագրությամբ կամ ուլտրաձայնային հետազոտությամբ՝ պատշաճ չափի նմուշ ստանալու համար:

Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության դասակարգումը տարբերում է, մի կողմից, դասական Յոջկինի լիմֆոման, որը ներառում է հանգուցակլերոզացնող, խառը բջջային, լիմֆոցիտներով հարուստ և լիմֆոցիտներից աղքատ ձևերը, իսկ մյուս կողմից՝ լիմֆոցիտների գերակշռությամբ հանգուցային Յոջկինի լիմֆոման (L937L): Բուժումը նույնական է՝ անկախ դասական Յոջկինի լիմֆոմայի հյուսվածա-ախտաբանական ձևից: Մյուս կողմից՝ առավել հազվադեպ L937L-ի բուժումը խիստ առանձնահատուկ է, ուստի հույժ կարևոր է դրանք տարբերակումը ախտորոշման ժամանակ³:



Պատկեր. ՊՆՁ/ՀՁ նախնական հետազոտության ժամանակ, Յոջկինի լիմֆոմայով տառապող 31-ամյա բուժառու՝ վերստոծանային գերնյութափոխանակությամբ՝ փայծաղի ախտահարմամբ և ենթաստոծանային ավշահանգույցներով:

Յոջկինի լիմֆոմայի տարածման գնահատում. պատկերային հետազոտությունը հնարավորություն է տալիս չիրականացնելու ոսկրածուծի գնահատում

Յոջկինի լիմֆոմայի տարածման գնահատումը խիստ կանոնակարգված է և ներառում է պատկերային հետազոտություններ. 18-ֆտորդեզոքսիդոպլյուկոզայով պոզիտրոնային արտա-

նետման շերտագրությունը (ՊԱՇ) ներկայումս պարտադիր է նախնական բուժման ժամանակ (տե՛ս «Պոզիտրոնային արտանետման շերտագրության կենտրոնական դերը հետազոտման և գնահատման գործում» հոդվածը, էջ 35):

Պոզիտրոնային արտանետման շերտագրության/համա-կարգչային շերտագրության (ՊԱՇ/ՅՇ) միջոցով ստացված տվյալների շնորհիվ նախնական բուժման ժամանակ անհրա-ժեշտ չէ ուկրածուծի գնահատում (միելոգրամա և ուկրա-ծուծի բիոպսիա): Սա հնարավորություն է տալիս խուսափելու միջամտությունից, որը կարող է ցավոտ լինել, և որի արդյունք-ները չեն փոխում բուժման վերաբերյալ որոշումը:

Կրծքավանդակի ճակատային ռենտգենագրությունը հնարավորություն է տալիս չափելու միջնորմի և կրծքավան-դակի հարաբերակցությունը տեղայնացված ձևերի համար (էՆՆ Արբոր դասակարգման I և II փուլ) և, ըստ այդմ, համա-պատասխանեցնել բուժումը (մասնավորապես՝ քիմիաթե-րապիայի շրջափուլերի քանակն ու ինտենսիվությունը և ռադիոթերապիայի չափաբաժինները):

Անհրաժեշտ կենսաբանական հետազոտությունները բա-վականին պարզ են (աղյուսակ): Որոշ բժշկա-կենսաբանա-կան լաբորատորիաներ այլևս չեն որոշում էրիթրոցիտների նստեցման արագությունը (էՆԱ), թեև այն որոշիչ դերակա-տարում ունի տեղայնացված փուլերի բուժման ռազմավա-րության մեջ (տե՛ս «Դասական Հոջկինի լիմֆոմայի առաջին

շարքի բուժում» հոդվածը, էջ 39): Այնուամենայնիվ, հետա-զոտությունները ցույց են տալիս, որ էՆԱ-ը անկախ կանխա-տեսական բնույթ չունի՝ համեմատած այլ՝ ավելի կարևոր կանխատեսական տվյալների հետ, ինչպիսին է, օրինակ, ուռուցքային զանգվածը⁴: Այն ճշգրտությամբ կարելի է բնու-թագրել՝ կիրառելով ՊԱՇ/ՅՇ տվյալները և հաշվարկելով ուռուցքի նյութափոխանակային ծավալը, որն ունի մեծ կա-խատեսական արժեք: Այսպիսով, բուժման վերաբերյալ որոշումները կարող են կայացվել առանց էՆԱ-ի չափման:

Նախաբուժական գնահատում

Նախաբուժական գնահատումը խիստ կարծրատիպային է՝ սրտի և թոքերի հետազոտություն և պարզ կենսաբանական հետազոտություն (աղյուսակ):

Պողաբերության պահպանման հարցը պետք է քննարկ-վի հիվանդի հետ (տե՛ս «Վերարտադրողականության և սե-ռական գեղձերի խանգարումները Հոջկինի լիմֆոմա ունե-ցող հիվանդների շրջանում» հոդվածը, էջ 69):

Առավել տարեց հիվանդների դեպքում խորհուրդ է տրվում իրականացնել ծերաբանական հետազոտություն: Հատուկ սանդղակներով ստացած միավորները հնարավորություն են տալիս կանխատեսելու հնարավոր սուր թունազդեցու-թյունները և համապատասխանեցնելու բուժումը:

RÉSUMÉ DIAGNOSTIC ET BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE DU LYMPHOME DE HODGKIN

Les lymphomes de Hodgkin se composent de deux entités distinctes : les lymphomes de Hodgkin classiques, qui représentent les formes les plus fréquentes, et les lymphomes de Hodgkin nodulaires à prédominance lymphocytaire, plus rares et dont la prise en charge est très spécifique. Parmi les lymphomes de Hodgkin classiques, on distingue les sous-types histologiques scléronodulaire, à cellularité mixte, riche en lymphocytes et à déplétion lymphocytaire. Le diagnostic exige une biopsie de bonne qualité, le plus souvent obtenue à la suite d'une exérèse chirurgicale. La présentation clinique est, dans la grande majorité des cas, très stéréotypée, notamment chez les patients les plus jeunes avec la pré-

sence d'adénopathies sus-diaphragmatiques. Le bilan d'extension utilise majoritairement la tomographie par émission de positons (TEP) ; une biopsie de moelle n'est actuellement plus nécessaire. Il permet la définition de groupes pronostiques, permettant un traitement au plus juste pour maintenir un taux de guérison élevé et éviter les séquelles tardives. Outre les examens cardiaques et pulmonaires, le bilan préthérapeutique aborde la question de la préservation de la fertilité et de l'évaluation gériatrique chez les patients les plus âgés.

SUMMARY DIAGNOSIS AND STAGING OF HODGKIN LYMPHOMA

Hodgkin lymphoma (HL) is composed of two distinct disease entities: classical HL (cHL) and nodular lymphocyte predominant HL (NLPHL). NLPHL is a rare entity with a specific

therapeutic management. The subgroups of cHL are nodular sclerosis, mixed cellularity, lymphocyte depletion and lymphocyte-rich HL. The initial diagnosis of HL is made by a biopsy to analyze with accuracy the architecture of the lymph node. Most HL patients present with supradiaphragmatic lymphadenopathy. Initial staging is determined by positron emission tomography (PET) scan and bone marrow biopsy is now avoided of initial staging. This staging allows the definition of prognostic groups to determine a risk-adapted initial therapy to maintain a high level of curability and reduce long-term therapeutic side effects. Before initial treatment, cardiac ultrasound and pulmonary function tests are needed. The question of fertility preservation is important to address before treatment and for older patients the requirement of geriatric assessment

ՀՊՈՒՍՆԵՐ

- Guillot V, Saint-Lezer A, Prevel R, Sahali D, Bouabdallah K, Dilhuydy MS, et al. Syndrome néphrotique paranéoplasique et maladie de Hodgkin : à propos de c-mip. La Revue de médecine interne 2014;35(2):A194-A195.
- Briani C, Vitaliani R, Grisold W, Honnorat J, Graus F, Antoine JC, et al. Spectrum of paraneoplastic disease associated with lymphoma. Neurology 2011;76(8):705-10.
- Eichenauer DA, Engert A. How I treat nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Blood 2020;136(26):2987-93.
- Klimm B, Goergen H, Fuchs M, von Tresckow B, Böll B, Meissner J, et al. Impact of risk factors on outcomes in early-stage Hodgkin's lymphoma: An analysis of international staging definitions. Ann Oncol 2013;24(12):3070-6

հոշորագույցի տակ

Պոզիտրոնային արտանետման շերտագրության առանցքային դերը հետազոտման և գնահատման գործում

Պոզիտրոնային արտանետման շերտագրությունը (ՊԱՇ-համակարգչային շերտագրությունը) ոչ ինվազիվ գործառնության միջուկային պատկերային հետազոտության մեթոդ է, որը ներկայումս լայնորեն կիրառվում է: Այն հիմնված է կենսաբանական պրոցեսը թիրախավորող ռադիոակտիվ հետազոտող նյութի կիրառության վրա, որը ներարկվում է հիվանդին, և որի բաշխվածությունը հնարավոր է վերլուծել պատկերային հետազոտությամբ: Հոջկինի լիմֆոմայի դեպքում ՊԱՇ-ն իրականացվում է 18-ֆտոր-դեզօքսիպլյուկոզայի (18-FDG) միջոցով, որը ՊԱՇ-ում առավելագույն կիրառվող ռադիոհետազոտող նյութն է՝ գլյուկոզայի նմանօրինակը, որը հնարավորություն է տալիս գնահատելու ուռուցքների գլիկոլիզային ակտիվությունը:

Հոջկինի լիմֆոման համարվում է հատուկ դեպք ՊԱՇ-ում, քանի որ դիտարկվող 18-ՖԴԳ-ի գերկլանումը անուղղակի է, հիմնականում՝ բորբոքային բջիջների միջնորդությամբ (ուռուցքային բջիջների մասնաբաժինը խիստ սահմանափակ է այս հիվանդության պարագայում):

18-ՖԴԳ-ով ՊԱՇ-ը դարձել է հիվանդության տարածման աստիճանի որոշման և բուժման գնահատման նախընտրելի մեթոդը, նաև որոշումների կայացման հետազոտություն է ՊԱՇ-ով ուղղորդվող բուժման անհատականացված ռազմավարություններում: Ապագայում պատկերային հետազոտության Նոր չափանիշները հնարավորություն կտան, հիվանդության ախտորոշումից սկսած, բացահայտելու վտանգի պրոֆիլները՝ ճանապարհ հարթելով բուժման Նոր օպտիմալ տարբերակների համար:

Առաջին ՊԱՇ-ը՝ լիմֆոմայի տարածման աստիճանի գնահատման և ճառագայթման ենթակա թիրախների նույնականացման համար
Նախնական ՊԱՇ-ը կիրառվում է լիմֆոմայի տարածման աստիճանը գնահատելու համար և, առաջին հերթին, կարևոր «ելակետային» պատկերային հետազոտություն է ՊԱՇ պատկերների միջոցով բուժմանը պատասխանի ճիշտ գնահատումն իրականացնելիս:

ՀՇ-ի համեմատ՝ ՊԱՇ-ը հիմնականում առավելություն ունի հիվանդության արտաավշահանգուցային տարածման աստիճանը գնահատելիս, մասնավորապես՝ ոսկրածուծի, փայծաղի կամ այլ օրգանի (յարդ, երիկամ և այլն) ախտահարում որոնելիս^{1,2}:

ՊԱՇ-ը հնարավորություն է տալիս փոխարինելու ոսկրածուծի բիոպսիան, քանի որ ավելի զգայուն է և նույնպես առանձնահատուկ է, մասնավորապես ոսկրածուծի ախտահարումը ամբողջ կմախքի երկայնքով գնահատելու նկատմամբ շնորհիվ (ոսկրածուծի բիոպսիային հատուկ են ընտրանքի համակարգային սխալները)³:

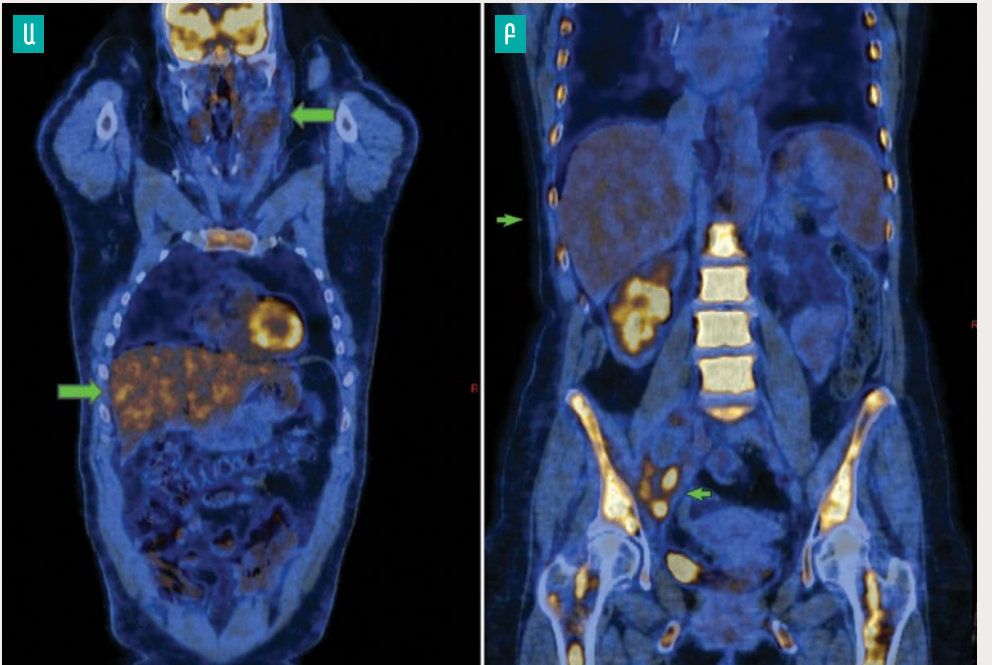
Հոջկինի լիմֆոմայի տեղայնացած փուլի շրջանակում նախնական ՊԱՇ-ը

նաև արժեքավոր օգնություն է ռադիոթերապևտներին՝ բացահայտելու համար թիրախները, որոնք պիտի ճառագայթահարվեն առաջին շարքի բուժման ավարտին: Միջուկային բժշկության և ռադիոթերապիայի բաժանմունքների միջև համագործակցությունը կարևոր է այս հիվանդների համար, քանի որ նախընտրելի է ՊԱՇ-ը իրականացնել ռադիոթերապիայից անմիջապես առաջ, որպեսզի ապահովվի ճառագայթման ճիշտ չափաբաժնի պլանավորում (ճարագայթվող դաշտի հարմարեցում, երբ կարելի է կիրառել հատուկ դիմակ, և հնարավոր է յոդ պարունակող կոնտրաստային նյութ ներարկել)⁴:

Վերջապես, ավելի հազվադեպ դեպքերում ՊԱՇ-ը հնարավորություն է տալիս բացահայտելու վտանգավոր տեղայնացումները, օրինակ՝ ողնուղեղային խողովակին սպառնացող նյարդաբանական վտանգը կամ մարտղա-

Սալիմ Կանուն
Թուրքիա՝ քաղցկեղի հետազոտման կենտրոն (CRCT), Թիմ 9, Առողջապահության և բժշկական հետազոտությունների ազգային ինստիտուտ, UMR 1037, Թուրքիա, Ֆրանսիա
salim.kanoun@gmail.com

Սալիմ Կանունը հայտնում է, որ Պիքսիլիբի (Պատկերային հետազոտության պայմանագրային հետազոտական կազմակերպություն) հիմնադիրը և գլխավոր տնօրենն է:



Պատկեր 1. Նյութափոխանակային պատասխանի օրինակ: Բուժման գնահատման օրինակ՝ 18-ֆտորդեզօքսիպլյուկոզայով պոզիտրոնային արտանետման շերտագրության կիրառումը (ՖԴԳ-ՊԱՇ): Նյութափոխանակային լիակատար պատասխան ըստ Դոլվիլի սանդղակի՝ 2 (Ա): Նյութափոխանակային մասնակի պատասխան ըստ Դոլվիլի սանդղակի՝ 5 (Բ):

կան համակարգի միջպատային այխտահարումները, որոնք կարող են բուժումից հետո վերածվել թափածակման:

Երկփուլ գնահատում՝ բուժումն ուղղորդելու համար
18-ՖԴԳ-ով ՊԱՇ-ը դարձել է Հոջկինի լիմֆոմայի բուժման գնահատման էտալոնային հետազոտություն:

Մեթոդի հաջողությունը պատմականորեն պայմանավորված է ֆիբրոզային, 18-ՖԴԳ-ի գերքանակներ չկուտակող մնացորդային գանգվածները ակտիվ մնացորդային հիվանդություններից տարբերակելու ունակությամբ: ՀՅ-ի գնահատումները չէին կարողանում տարբերակել իրական լիակատար պատասխանով հիվանդներին այս հիվանդությանը ոչ հատուկ, հաճախակի մնացորդային հյուսվածքային գանգվածների պատճառով (հետևանքային ֆիբրոզային հյուսվածք), ինչի արդյունքում հիվանդների մինչև 40%-ը դասակարգվում էր որպես uCR (unconfirmed complete response՝ չհաստատված լիակատար պատասխան):

Ներկայումս գնահատումն իրականացվում է երկու փուլով՝ վաղ՝ առաջին շաբթի բուժման ժամանակ (միջանկյալ ՊԱՇ) և բուժման ավարտին:

Հոջկինի լիմֆոմայի գնահատման փոխհամաձայնեցված չափանիշները հիմնված են տեսողական վերլուծության վրա (տե՛ս ստորև): Որոշ հետազոտություններում առաջարկվել են կլանման միոթինակնացված արժեքներ (ՎՄԱ, standardized uptake values (SUV)) կիրառող քանակական մոտեցումներ, սակայն առանց տեսողական չափանիշների համեմատ հստակ առավելության (ի տարբերություն լիմֆոմայի այլ եկթատիպերի):

Աստիճանավորման երկու սանդղակ

Մեկնաբանության փոխհամաձայնեցված չափանիշը Դովիլի չափանիշն է, որը 1-5 գնահատվող՝ մնացորդային նյութափոխանակային աստիճանավորման տեսողական սանդղակ է:

1-3 միավորները համապատասխանում են նյութափոխանակային լիակատար պատասխանին (մնացորդային կլանումը զգալի չէ), իսկ 4 կամ 5 միավորները՝ մնայուն հիվանդությանը (մասնակի պատասխան, նույնիսկ խորացում) (պատկեր 1): Գերկլանումը

ԴՈՎԻԼԻ ԵՎ ԼՈՒԳԱՆՈՑԻ ԱՆՆԴՊԱԿՆԵՐ		
Դովիլի սանդղակ	Սահմանում՝ ըստ Դովիլի սանդղակի	Լուգանոյի սանդղակ
1	Զգալի գերկլանման բացակայություն	Նյութափոխանակային լիակատար պատասխան
2	Մնացորդային գերկլանումը ցածր է միջնորմի ֆոնային աղմուկից	
3	Մնացորդային գերկլանումը ցածր է լարդի ֆոնային աղմուկից	
4	Մնացորդային գերկլանումը բարձր է լարդի ֆոնային աղմուկից	Ելակետային ՊԱՇ-ի հետ համեմատությունից հետո <ul style="list-style-type: none"> • նյութափոխանակային մասնակի պատասխան • նյութափոխանակային պատասխանի բացակայություն • նյութափոխանակության տեսանկյունից խորացող հիվանդություն
5	Մնացորդային գերկլանումը զգալիորեն բարձր է լարդի ֆոնային աղմուկից (ավելի քան 2 անգամ)	

Լոյուակ. ՊԱՇ՝ պոզիտրոնային արտանետման շերտագրություն

Նկարագրվում է լարդում կլանման համեմատությամբ, որը սովորաբար ունի 2-4 ՎՄԱ հետազոտություն իրականացնող կետորոններով պայմանավորված զգալի փոփոխականությամբ: Այս պատճառով Դովիլի չափանիշների և ՎՄԱ միջև ուղղակի համապատասխանություն չկա: Դովիլի այս չափանիշը 2014 թ. ներառվել է Լուգանոյի դասակարգման մեջ, որն առաջարկում է պատասխանի գնահատման սովորական կլինիկական տերմինաբանություն (նյութափոխանակային լիակատար պատասխան, նյութափոխանակային մասնակի պատասխան, նյութափոխանակային պատասխանի բացակայություն, նյութափոխանակային խորացում), որի սահմանումը, սակայն, մեծապես հիմնված է Դովիլի չափանիշի վրա (աղյուսակ): Այսպիսով, պատասխանների այս երկու դասակարգումներն իրականում նույնն են: Լուգանոյի դասակարգումը հնարավորություն է տալիս տարբերակելու ոչ լիակատար պատասխանների նրբերանգները (ավելացնելով կատեգորիաներ՝ մասնակի պատասխան, կայունություն կամ խորացում): Այդուհանդերձ, դա ներկայումս չի ազդում բուժման վրա: Հոջկինի լիմֆոմայի առաջին շաբթի բուժման ոչ լիակատար պատասխանների ճշող մեծամասնությունը շարունակում է դի-

տարկվել որպես մասնակի պատասխան:

ՊԱՇ հաշվետվություններում հարկավոր է կիրառել այս երկու սանդղակներից մեկը՝ հիվանդի օրգանիզմի պատասխանը հստակ նկարագրելու և միջուկային բժիշկների ու արյունաբանների միջև աշխատանքը կազմակերպելու նպատակով, ինչը կարևոր նախապայման է ՊԱՇ-ով ուղղորդվող բուժում սկսելու համար (ներկայումս այս գնահատումներն ունեն որոշիչ դեր՝ հետագա բուժման առումով):

Բուժման՝ ՊԱՇ-ի տվյալների վրա հիմնված առաջընթաց

Ներկայումս գոյություն ունեն բուժման բազմաթիվ տարբերակներ (տե՛ս «Դասական Հոջկինի լիմֆոմայի առաջին շաբթի բուժում» հոդվածը, էջ 39):

Բուժման երկու շրջափուլից հետո ՊԱՇ-ը հնարավորություն է տալիս նախաձեռնելու, մասնավորապես, ուժեղացված ռազմավարություններ պատասխան չունեցող հիվանդների համար կամ բուժման «թեթևացման» ռազմավարություններ պատասխան ունեցողների դեպքում: H10 գործելակարգի փորձի համաձայն այս ռազմավարությունները հնարավորություն են ընձեռում բարձրացնելու բուժման արդյունավետությունը տեղայնացած ձևերի

պարագայում⁶, իսկ ըստ AHL2017 գործելակարգի՝ նվազեցնելու թունավոր ազդեցությունը խորացած ձևերի դեպքում:

Չորս շրջափուլից հետո և բուժման ավարտին ՊԱՇ-ը կարող է օգնել նույնականացնել բուժման ձախողում ունեցող հիվանդներին, որոնց համար պետք է դիտարկվի համալրող բուժման կիրառության հարցը:

Բուժմանը չենթարկվող հիվանդության պարագայում ՊԱՇ գնահատումը նաև կարևոր կանխատեսական նշանակություն ունի մինչև սեփական ցողունային բջիջների փոխպատվաստման իրականացումը, ընդ որում՝ լիակատար պատասխանը կապված է բարենպաստ կանխատեսման հետ⁶:

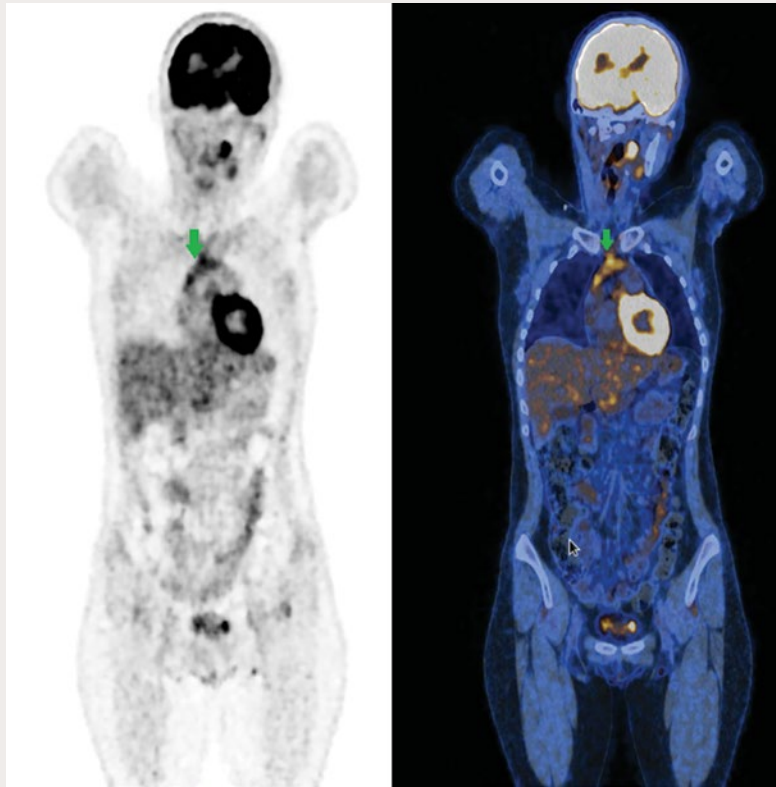
ՊԱՇ-ի կիրառական սահմանափակումները

Բոլոր ՊԱՇ-երի համար, որոնք ցույց են տալիս ախտահարման մասին վկայող կլանում, հարկավոր է բարձրացնել առանձնահատկության հարցը, ընդ որում՝ համեմատությունը «ելակետային» ՊԱՇ-ի հետ էական է՝ համոզվելու համար, որ մնացորդային գերկլանումը իսկապես հիվանդության նախնական ախտահարումն է: Կարևոր է հիվանդին միշտ ուղղորդել պատկերային հետազոտության նույն կենտրոնը, որպեսզի երաշխավորվի «ելակետային» պատկերների առկայությունը՝ որակյալ համեմատության համար:

Չարկ է նկատի ունենալ, որ 18-ՖԴԳ-ով ՊԱՇ-ում կլանումը հատուկ չէ ուռուցքային գործընթացին, ուստի ցանկացած բորբոքային մեխանիզմ պատկերային հետազոտության ժամանակ կարող է առաջացնել գերկլանում:

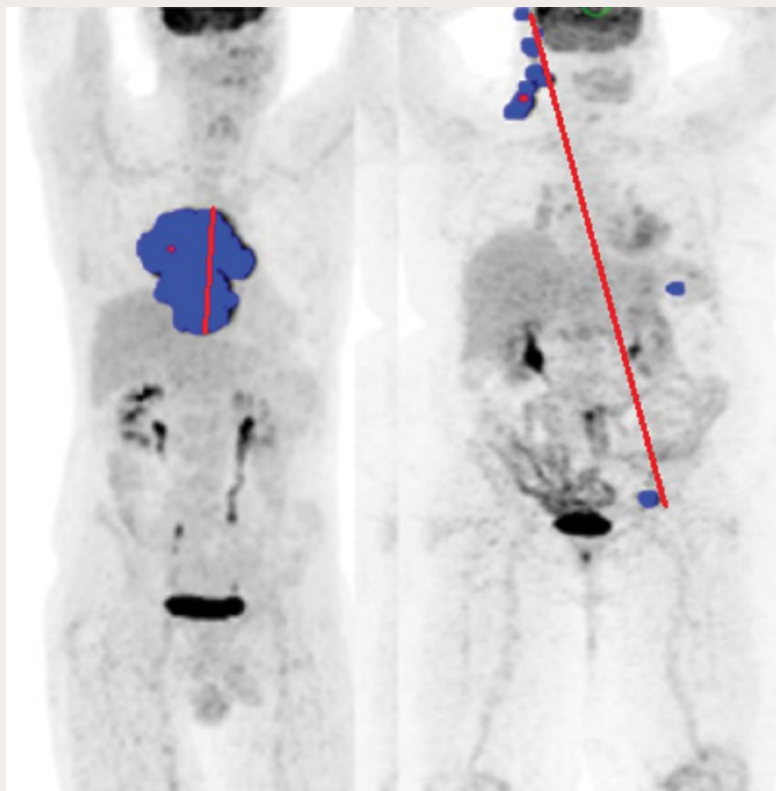
Լիմֆոմաների բուժման գնահատման ժամանակ հանդիպում են բազմաթիվ կեղծ դրական դեպքեր (ուրցագեղձի ակտիվացում, ուղեկցող վարակ, միջընդերքի պանիկոլիտ, բորբոքային հիվանդություն, ինչպիսին է սարկոիդոզը և այլն) (պատկեր 2):

Միջուկային բժշկության մասնագետը պետք է դիտարկի ու գնահատի կեղծ դրական արդյունքի հավանականությունը՝ մասնավորապես, այս գնահատումների մեծ բուժական նշանակության պատճառով (ինքնափոխպատվաստման ցուցում և այլն): Կասկածի դեպքում կարող է առաջարկվել նոր հյուսվածաբանական հետազոտություն կամ, որոշ ժամանակ անց, նոր



Պատկեր 2.

Ուրցագեղձի ակտիվացում
Քիմիաթերապիայի չորս շրջափուլից հետո վերին և առաջնային միջնորմում միատարր գերկլանում ուրցագեղձի ակտիվացման մասին վկայող, որը չպետք է դիտարկվի որպես մնացորդային հիվանդություն:



Պատկեր 3.

ՔՈՒԸՆԻ և ԱՂ-ի հաշվարկ
Ուռուցքի ընդհանուր նյութափոխանակային ծավալի (ուռուցքային զանգված՝ առանձնացված է կապույտով) և ուռուցքի ցրվածության (կարմիր գիծ) սահմանում: Մեծ ուռուցքային զանգված և ախտահարումների փոքր ցրվածություն ունեցող հիվանդի օրինակ՝ համեմատած փոքր ուռուցքային զանգվածով, բայց ախտահարումների մեծ ցրվածությամբ հիվանդի հետ: ԱՂ՝ առավելագույն հեռավորություն, ՈՒԸՆՄ՝ ուռուցքի ընդհանուր նյութափոխանակային ծավալ:

ՊԱՇ հիվանդության ծավալման նշանների փնտրման նպատակով (այս դեպքերը հարկ է քննարկել պատկերային հետազոտության մասնագետների և բժիշկների բազմամասնագիտական խորհրդակցության ընթացքում):

Ապրելիությունը կախատեսող պատկերային հետազոտության նոր չափանիշներ

Վերջին տարիների աշխատանքները ցույց են տվել, որ ՊԱՇ պատկերներից, հատկապես՝ ստացած նախնական գնահատման ժամանակ, կարելի է քաղել կանխատեսական այլ տեղեկատվություն:

Ուռուցքի ընդհանուր նյութափոխանակային ծավալի հաշվարկի օգտակարությունը

«Ելակետային» ՊԱՇ-ը հնարավորություն է տալիս հաշվարկելու ուռուցքի զանգվածը, որը կոչվում է ուռուցքի ընդհանուր նյութափոխանակային ծավալ (ՈՒԸՆԾ): Սա ՋԼ-ի տեղայնացած և խորացած ձևերի ապրելիությունը կանխատեսող գործոն է: Այն առավել ուշագրավ է, քանի որ ունի կուտակային բնույթ՝ երկու շրջափուլից հետո

գումարվում է նյութափոխանակային պատասխանին, ինչը հնարավորություն է տալիս առանձնացնելու երեք կանխատեսական խմբեր՝ շատ բարենպաստ (փոքր ՈՒԸՆԾ և լիակատար պատասխան), շատ անբարենպաստ (մեծ ՈՒԸՆԾ և ոչ լիակատար պատասխան) և միջանկյալ (երկու գործոններից մեկի առկայությամբ):

Այս չափանիշներին առնչվող H10 գործելակարգի լրացուցիչ ուսումնասիրությունը սահմանել է կանխատեսական նոր խմբեր, որոնց առանց խորացման հնգամյա ապրելիությունը տատանվում է 95 %-ից մինչև 25%՝ համապատասխանաբար, տեղայնացած ՋԼ ունեցողների շատ բարենպաստ և շատ անբարենպաստ խմբերի համար ⁹:

Չափումների միօրինականացման կանոնները դեռևս մշակվում են, սակայն ՈՒԸՆԾ-ի որպես որոշման ընդունման գործոնի սահմանումն արդեն միջազգային հետահայաց կլինիկական փորձարկման առարկա է, որում գնահատվում է ճառագայթաբուժման բացառման հնարավորությունը տեղայնացած Հոջկինի լիմֆոմա ունեցող հիվանդների շրջանում, որոնց ելակետային տվյալներն են փոքր ՈՒԸՆԾ և երկու

շրջափուլում լիակատար պատասխան (RAFTING-NCT04866654 փորձարկում):

Առավելագույն հեռավորություն՝ հավելյալ կանխատեսական ցուցիչ

Ախտահարումների ցրվածության չափումը, կրկին նախնական ՊԱՇ-ի ժամանակ, վերջերս առաջարկվել է որպես անկախ կանխատեսական գործոն՝ ի լրումն ՈՒԸՆԾ-ի և երկու շրջափուլերի պատասխանի: Այս նոր ցուցիչը, որը կոչվում է առավելագույն հեռավորություն (ԱՅ), չափում է երկու ամենահեռավոր ախտահարումների միջև հեռավորությունը: Այս չափանիշը, ըստ էության, էնն Արբորի փուլի քանակական տարբերակն է և հավելյալ կանխատեսական ցուցիչ, որը կարելի է ստանալ նախնական ՊԱՇ-ի ժամանակ (պատկեր 3) ¹⁰:

Ընդհանուր առմամբ, այս նոր չափանիշները, որոնց չափումն իրականացվում է ռադիոմիկայ կոչվող մեթոդով, հիվանդության քանակական բնութագրիչներ են և, հավանաբար, ապագայում կդառնան ՊԱՇ-ի ներդրումը հիվանդների կանխատեսական խմբերն ավելի ճշգրիտ նույնականացնելու և բուժման ավելի անհատականացված գործելակարգեր ստեղծելու գործոն:

ՀՊՈՒՄՆԵՐ

- Raanan P, Shasha Y, Perry C, Metser U, Napsarstek E, Apter S, et al. Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2006;17(1):117-22.
- Rigacci L, Vitolo U, Nassi L, Merli F, Gallamini A, Pregno P, et al. Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma. A prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi. *Ann Hematol* 2007;86(12):897-903.
- Voltin CA, Goergen H, Baues C, Fuchs M, Mettler J, Kreissl S, et al. Value of bone marrow biopsy in Hodgkin lymphoma patients staged by FDG PET: Results from the German Hodgkin Study Group trials HD16, HD17, and HD18. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2018;29(9):1926-31.
- Girinsky T, Aupérin A, Ribrag V, Elleuch M, Fermé C, Bonniaud G, et al. Role of FDG-PET in the implementation of involved-node radiation therapy for Hodgkin lymphoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(5):1047-52.
- Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood* 1999;94(2):429-33.
- André MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: Final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2017;35(16):1786-94.
- Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, Lazarovici J, Ghesquieres H, Stamatoullas A, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): A randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20(2):202-15.
- Marouf A, Cottreau AS, Kanoun S, Deschamps P, Meignan M, Franchi P, et al. Outcomes of refractory or relapsed Hodgkin lymphoma patients with post-autologous stem cell transplantation brentuximab vedotin maintenance: A French multicenter observational cohort study. *Haematologica* 2022;107(7):1681-6.
- Cottreau AS, Versari A, Loft A, Casasnovas O, Bellei M, Ricci R, et al. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume in early-stage Hodgkin lymphoma in the standard arm of the H10 trial. *Blood* 2018;131(13):1456-63.
- Kanoun S, Berriolo-Riedinger A, Cottreau AS, Edeline V, Tal I, Brice P, et al. Total metabolic tumor volume and tumor dissemination are independent prognostic factors in advanced Hodgkin lymphoma. *Blood* 2021;138(Supplement 1):880.

Հոջկինի դասական լիմֆոմայի առաջին շարքի բուժում Պոզիտրոնային արտանետման շերտագրությամբ ուղղորդվող նազմավարություններ

Առաջին շարքի բուժական մոտեցումը վերջին տարիներին զգալի առաջխաղացում է ապրել վտանգ-օգուտ հարաբերակցության բարելավման առումով: Անկախ այն բանից՝ Հոջկինի լիմֆոման (ՀԼ) տեղայնացած է թե խորացած, տիպային բուժումը՝ նազմավարությունն ուղղորդելու նպատակով, մասնավորապես՝ քիմիաթերապիայի 2-4 շրջափուլից հետո, ներկայումս ներառում է պոզիտրոնային արտանետման շերտագրության (ՊԱԾ) կիրառումը՝ հաշվի առնելով դրա շրջափուլի կանխատեսական նշանակությունը¹: Պատասխանի մեկնաբանման ժամանակ կիրառվում են միջազգային փոխհամաձայնեցված չափանիշներ²: Հոջկինի լիմֆոմայի առաջին շարքի բուժումը ներկայումս հարմարեցվում է ինչպես վտանգ գործոններին (ՎԳ), այնպես էլ քիմիաթերապիային վաղ պատասխանին: Ամենօրյա կլինիկական պրակտիկայում ՊԱԾ-ով ուղղորդվող նազմավարությունները նպատակ ունեն նվազեցնելու երկարաժամկետ թունավորման հաճախականությունն ու ծանրությունը¹ փոփոխելով բուժման ինտենսիվությունը՝ միաժամանակ պահպանելով արդյունավետության նույն մակարդակը:

Բուժական նազմավարությունները հիմնվում են նախաբուժական գնահատումից հետո ստացված կանխատեսական խմբադասման վրա: Տեղայնացված (I-II) փուլերի դեպքում հիվանդներին բաժանում են բարենպաստ կամ անբարենպաստ փուլերի՝ ըստ Քաղցկեղի հետազոտության և բուժման եվրոպական կազմակերպության (ԵՀԲԵԿ) և Հոջկինի հետազոտման գերիտանական խմբի (ՀՀԳԽ) չափանիշների, որոնք համապատասխանում են եվրոպական փոխհամաձայնությանը՝ հիմնված տարիքի, ախտահարված ավշահանգուցային շրջանների քանակի, միջևորմի ներգրավվածության աստիճանի, էրիթրոցիտների խտության արագության (ԷՆԱ), հարակից արտաավշահանգուցային ախտահարման առկայության վրա: Խորացած փուլերի (III-IV) դեպքում խմբադասումը հիմնված է Միջազգային կանխատեսական աստիճանի (ՄԿԱ) վրա, որը սահմանվում է 7 կանխատեսական գործոնների միջոցով³, որոնցով հիվանդներին բաժանում են սովորական (ՄԿԱ 0-2) ու մեծ վտանգի (ՄԿԱ 3-7) խմբերի: Ծանրության աստիճանից ելնելով՝ IIF փուլի հիվանդներին, որոնց միջևորմ-կրծքավանդակ (Մ/Կ) հարաբերակցությունը 0,33-ից մեծ է, որոշ համագործակցող խմբեր դասակարգում են ոչ թե որպես տեղայնացված, այլ խորացած փուլ, ինչն ազդում է բուժման նազմավարության ընտրության վրա (քննարկվում է ստորև՝ համապատասխան բաժնում):

Տեղայնացված փուլի երիտասարդ հիվանդներ (18-60 տարեկան). ապաքինում՝ 10-ից 9-ի դեպքում

Քիմիաթերապիայի և հաջորդող արտաքին ռադիոթերապիայի (ԱՌԹ) համակցման շնորհիվ ապաքինման հասնում են ավելի քան 90% դեպքերում: Արդյունավետությունը բարձրացնելու, ինչպես նաև կողմնակի երևույթները նվազեցնելու համար դեռևս անհրաժեշտ է դրանց բարելավում: Այդ իսկ պատճառով վերջին տասնամյակում իրականացված բազմաթիվ կլինիկական հետազոտություններ, բուժումն ուղղորդող ՊԱԾ-ի ներառումից բացի, բարձրացրել են քիմիաթերապիայի շրջափուլերի քանակի և ԱՌԹ-ի ճառագայթվող տեղամասերի ու չափաբաժինների կրճատման հարցը: Արտաքին ռադիոթերապիայում առաջընթացը հնարավորություն է տվել ճառագայթման ենթակա ընդարձակ տեղամասեր ու մեծ չափաբաժիններ կիրառող մեթոդներից անցնելու ախտահարված տարածքներով սահմանափակվող ճառագայթման՝ լինի ավշահանգուցային շրջանը (ախտահարված տեղամասի ռադիոթերապիա (ՄՏՌԹ)) թե, ավելի ու ավելի հաճախ, միայն ավշահանգուցաները (ախտահարված հանգուցների ռադիոթերապիա (ՄՏԹ))։ Նմանապես, չափաբաժինները ներկայումս սահմանափակված են 20-30 Գր միջակայքում՝ կախված մինչ բուժումը վտանգի գործոնների բացակայությունից կամ առկայությունից:

Տեղայնացված բարենպաստ փուլեր. քիմիաթերապիա և ռադիոթերապիա

RAPID կլինիկական հետազոտությունն ընդգրկել է տեղայնացված ՀԼ-ով 602 հիվանդի՝ առանց վատ կանխատեսման չափանիշների. նպատակը եղել է նյութափոխանակային պատասխանի դեպքում ճառագայթաբուժման հարցի հետազոտումը⁴: ԱԲՎԴ-ի (դոքսոուբիցին (Ադրիամիցին), բլեոմիցին, վինբլաստին, դակարբազին) 3 շրջափուլից հետո բացասական ՊԱԾ-ի (ՊԱԾ3) դեպքում հիվանդները ռանդոմացվել են ախտահարված տեղամասերի ճառագայթման (ՄՏԹ) և ստուգիչ խմբերի միջև: Առանց խորացման ապրելիությունը (ԱԽՎ) երեք տարի անց եղել է 94,6% ճառագայթվածների խմբում և 90,8%՝ չճառագայթվածների խմբում, ինչն արտացոլում է փաստը, որ ռադիոթերապիայի չկիրառման դեպքում զրանցվում է ախտակրկությունների նշանակալի աճ:

H10 ռանդոմացված կլինիկական հետազոտությունը՝ փոքր-ինչ այլ սխեմայով, գնահատել է բուժման վաղ հարմա-

Սերրիկ Ռոսի^{1,2,3} Օլիվիե Կազանովա^{1,2}

1. Կլինիկական արդյունաբանություն, Դիժոն-Բուրգունդիա համալսարանական հիվանդանոցային կենտրոն, Ֆրանսա
Միտերան հիվանդանոց, Դիժոն, Ֆրանսիա
2. Առողջապահության և բժշկական հետազոտությունների ազգային ինստիտուտ, միացյալ հետազոտական խումբ՝ UMRI231, Բուրգունդիայի կրթական և հետազոտական միավորում, Ֆրանսիա
3. Բժշկական ֆակուլտետ, ուռուցքաբանության և արդյունաբանության ամբիոններ, Սթեն-Ֆրոդի համալսարան, Սթենֆորդ, ԱՄՆ

cedric.rossi@chu-dijon.fr

Ս. Ռոսին հայտնում է, որ Takeda, Roche, Kyte, Sanofi ընկերությունները հոգացել են գիտատեղեկություն իր մասնակցության ճանապարհա-ծախսերը:

Օ. Կազանովայը հայտնում է, որ մասնակցել է Takeda, Roche, Kyte,

Sanofi ընկերությունների որոշ միջոցառումների, և Roche, Gilead, Incyte Biosciences, ADC Therapeutics, Janssen, AbbVie ընկերությունները հոգացել են գիտաժողովներին իր մասնակցության ծախսերը:

րեցման հնարավորությունը՝ հիմնված ԱԲՎԴ-ի 2 շրջափուլից հետո ՊԱԸ արդյունքների վրա (ՊԱԸ2)⁵: Բարենպաստ խմբում տիպային բուժումը ներառել է, անկախ ՊԱԸ2-ի արդյունքից, 3 շրջափուլ ԱԲՎԴ-30 Գր ԱՅՈԹ, մինչդեռ փորձարկման խմբում բացասական ՊԱԸ2-ով հիվանդները ստացել են ԱԲՎԴ-ի 2 լրացուցիչ շրջափուլ՝ առանց արտաքին ռադիոթերապիայի: Յնգամյա մեդիանով հսկողության պայմաններում տիպային քիմիաթերապիա-ԱՌԹ խմբում բացասական ՊԱԸ2-ով 465 հիվանդի շրջանում նկատվել է ախտակրկնության 2 դեպք, մինչդեռ առանց ԱՌԹ-ի փորձարարական խմբում եղել է 30 դեպք: Յնգամյա ԱՌԹ-ի ցուցանիշները եղել են, համապատասխանաբար, 99% և 87,1%: Ինչպես RAPID կլինիկական հետազոտության ժամանակ, ԱՌԹ չիրականացնելը նմանապես կապված է եղել ախտակրկնությունների զգալիորեն մեծ վտանգի հետ:

HD16 կլինիկական հետազոտությունը, նաև նպատակ ունենալով գտնել առանց ճառագայթման բուժական սխեմա, ԱԲՎԴ-ի 2 շրջափուլից հետո լիակատար նյութափոխանակային պատասխան ունեցող 628 հիվանդի շրջանում 20 Գր-ով ԱՏՌԹ-ի տիպային ռազմավարությունը համեմատել է առանց լրացուցիչ ճառագայթահարման ռազմավարության հետ⁶: 45 ամիս մեդիանով հսկողությունից հետո հնգամյա ԱՌԹ-ն եղել է 86,1%՝ առանց ճառագայթահարման խմբում, ինչը նշանակալիորեն ցածր է տիպային բուժում ստացած խմբի ցուցանիշից՝ 93,4%՝ առանց ընդհանուր ապրելիության տարբերության երկու խմբերի միջև:

Այսպիսով, գերազանց վաղ նյութափոխանակային պատասխանը հնարավորություն է չի տալիս տեղայնացված բարենպաստ փուլի ՅԼ-ով հիվանդների շարքից առանձնացնելու մի ենթախումբ, որում վտանգաբար կարելի կլիներ հրաժարվել ԱՌԹ-ից՝ առանց հիվանդության վերահսկողությանը վնաս հասցնելու:

Տեղայնացված անբարենպաստ փուլեր. ինտենսիվ քիմիաթերապիա

HD17 կլինիկական փորձը հետազոտել է ռադիոթերապիան չկիրառելու հնարավորությունը «2+2» տիպի քիմիաթերապիային (2 ԲԷԱուժ*, ապա՝ 2 ԱԲՎԴ) լիակատար նյութափոխանակային պատասխանի դեպքում⁷:

Տիպային բուժման խմբում 4 շրջափուլից հետո եղել է 30 Գր չափաբաժնով ԱՏՌԹ՝ առանց հաշվի առնելու նյութափոխանակային պատասխանը: Փորձարարական խմբում, առաջնորդվելով 4 շրջափուլից հետո ՊԱԸ-ի արդյունքներով (ՊԱԸ4), 30 Գր չափաբաժնով ԱՅՈԹ ճառագայթում ստացել են միայն այն հիվանդները, որոնք չեն ունեցել լիակատար նյութափոխանակային պատասխան (ՊԱԸ4+), այսինքն՝ հիվանդների 10 %-ը: Մյուս հիվանդները լրացուցիչ չեն ճառագայթվել:

46,2 ամիս մեդիանով հսկողության պայմաններում հնգամյա ԱՌԹ-ն տիպային բուժման խմբում եղել է 97,3%, իսկ ՊԱԸ-ով ուղղորդվող խմբում՝ 95,1%: Քանի որ 2,2% տարբերությունը ցածր է ոչ պակաս արդյունավետության 8 %-անոց շեմից, փորձարկումն առաջին անգամ ցույց է տվել, որ ԱՌԹ չկիրառելը հնարավոր է տեղայնացված անբարենպաստ փուլի ՅԼ-ի դեպքում, եթե 2+2 քիմիաթերապիայից հետո ՊԱԸ4-ը բացասական է:

HD10 կլինիկական փորձարկման⁵ անբարենպաստ փուլի խմբում բացասական ՊԱԸ2-ով հիվանդները ռանդոմացվել

են ԱԲՎԴ-ԱՅՈԹ-ի (տիպային բուժում) և 6 շրջափուլ ԱԲՎԴ-ով բուժման միջև: Յնգամյա մեդիանով հսկողությունից հետո ԱՌԹ-ն տիպային բուժման խմբում եղել է 92,1%, իսկ միայն ԱԲՎԴ խմբում՝ 89,6%: տարբերությունը չափազանց մեծ է, որ եզրակացություն արվի առանց ճառագայթման բուժման ոչ պակաս արդյունավետ լինելու վերաբերյալ:

Այսպիսով, HD17 կլինիկական փորձարկման արդյունքների հիման վրա առաջարկվող բուժման կիրառությունը հնարավորություն է տալիս տեղայնացված անբարենպաստ փուլերում խուսափելու ռադիոթերապիայից, եթե 4 շրջափուլից հետո առկա է նյութափոխանակային պատասխան ԱԲՎԴ-ի համեմատ ավելի ինտենսիվ քիմիաթերապիայի շնորհիվ:

ՊԱԸ-ի միջանկյալ դրական ցուցանիշով (ՊԱԸ+) հիվանդներ. բուժման ուժեղացում

Կարևոր է նշել, որ միջանկյալ հետազոտության ժամանակ ՊԱԸ-ի դրական լինելու սահմանված չափանիշները, ըստ կլինիկական փորձարկումների, բավականին նույնարժեք են և շատ պահպանողական, երբ ֆտորոեզոբիպրոկալայի մնացորդային կլանումն ավելի շատ է, քան միջնորմում կլանումն է (3 միավոր՝ ըստ Դոլիլի սանդղակի), դա բավարար է ՊԱԸ-ը դրական համարելու համար:

Վերոհիշյալ RAPID կլինիկական փորձարկմանը մասնակից հիվանդների 25%-ը ԱԲՎԴ-ի 3 շրջափուլից հետո դեռևս ունեցել է ՊԱԸ-ի դրական արդյունք (> 2 միավոր): Նյութափոխանակային պատասխանի անբավարարությունը կապված է եղել վատ կանխատեսման հետ. այս 145 հիվանդների մոտ ԱՌԹ-ն կազմել է 87,6% (համեմատած 92,3% և 88,6% ցուցանիշների հետ՝ համապատասխանաբար, ճառագայթահարված և չճառագայթահարված ՊԱԸ3- հիվանդների շրջանում): Մասնավորապես՝ արձանագրվել է հիվանդության խորացման 15 դեպք, 5-ը մահացել են այդ խորացման պատճառով⁴:

HD10 եվրոպական կլինիկական փորձարկման նպատակներից մեկն է եղել ԱԲՎԴ-ի 2 շրջափուլից հետո ՊԱԸ2+ հիվանդների շրջանում համեմատել 2 ռազմավարություն՝ բուժման շարունակություն ԱԲՎԴ-ի 2 շրջափուլով և հաջորդող ԱՅՈԹ-ով, կամ բուժման ինտենսիվացում ԲԷԱուժ-ի 2 շրջափուլով և հաջորդող ԱՅՈԹ-ով⁵: ՊԱԸ2+ 361 հիվանդի շրջանում հնգամյա ԱՌԹ-ի ցուցանիշները կազմել են, համապատասխանաբար, 77,4% և 90,6% (p = 0.02)⁵՝ ակնհայտորեն վկայելով բուժման ուժեղացման օգտակարության մասին:

Տեղայնացված ՅԼ-ի համատեքստում՝ ԱԲՎԴ-ի 2 շրջափուլից հետո ՊԱԸ2+ արդյունքի դեպքում առաջարկվում է բուժման ուժեղացում ԲԷԱուժ-ի 2 շրջափուլով և հաջորդող ճառագայթաբուժմամբ:

Տեղայնացված ենթաստոծանային ՅԼ. փոխհամաձայնության բացակայություն

Տեղայնացված ենթաստոծանային ձևերի համար, որոնք մեծահասակների շրջանում հանդիպող դեպքերի մինչև 5 %-ն են, կանխատեսական խմբերը հստակորեն սահմանելու փոխհամաձայնություն չկա: Ֆրանսիական բազմակենտրոն հետախայաց հետազոտությունների համաձայն՝ խորհուրդ է տրվում վերստոծանային ձևերի մոդելի վրա հիմնված ԱԲՎԴ-ի 4 շրջափուլով և հաջորդող ԱՌԹ-ով համակցված

*ԲԷԱուժ-ը ԲԷԱ80 ՊՊ-ի (բլետմիցին, էտոպոզիդ, որոշողությունների (Ադրիամիցին), ցիկլոֆոսֆամիդ, վինկրիստին (Սելկո-վին), պրոկարբազին, պրերնիզոն) «ուժեղացված» ձևն է:

ՀՈՋԿԻՆԻ ԼԻՄՖՈՄԱ

ՏԵՔՍՏՈՒՄ ԱՆՔԵՐՎԱԾ ՀՈՋԿԻՆԻ ԼԻՄՖՈՄԱՅԻ ՔԻՄԱԹԵՐԱՊԻԱՅԻ ԳՈՐԾԵԼԱՎԱՐԳԵՐԻ ՕՐԻՆԱԿՆԵՐ

Ա. ԲԷԱՑՈՊՊ, ուժեղացված ԲԷԱՑՈՊՊ, ԲրԷՑԱԴԴ

Դեղանյութ	Օր	Սովորական ԲԷԱՑՈՊՊ	Ուժեղացված ԲԷԱՑՈՊՊ	ԲրԷՑԱԴԴ
Բլեոմիցին	8-րդ	10 մգ/մ ²	10 մգ/մ ²	-
Վինկրիստին	8-րդ	1.4 մգ/մ ²	1.4 մգ/մ ²	-
Էտոպոզիդ	1-ինից 3-րդ	100 մգ/մ ²	200 մգ/մ ²	150 մգ/մ ²
Ցիկլոֆոսֆամիդ	2-րդ	650 մգ/մ ²	1250 մգ/մ ²	1200 մգ/մ ²
Դոքսոռոբիցին	2-րդ	25 մգ/մ ²	35 մգ/մ ²	40 մգ/մ ²
Դակարբազին	3-4-րդ	-	-	250 մգ/մ ²
Պրոկարբազին	1-ինից 7-րդ	100 մգ/մ ²	100 մգ/մ ²	-
Պրեդնիզոլոն	1-ինից 7-րդ	40 մգ/մ ²	40 մգ/մ ²	-
Դեքսամեթազոն	2-րդից 5-րդ	-	-	40 մգ
Բրենտոքսիմաբ վեդոտին	1-ին	-	-	1.8 մգ/մ ²

Բ. ԱԲՎԴ, ՊՎԱԳ, ՊՎԱԲ

Դեղանյութ	Օր	ԱԲՎԴ Օր 1 = Օր 29	Օր	ՊՎԱԳ Օր 1 = Օր 22	ՊՎԱԲ Օր 1 = Օր 22
Դոքսոռոբիցին	1-ն և 15-րդ	25 մգ/մ ²	1-ին	50 մգ/մ ²	40 մգ/մ ²
(Բլեոմիցին)	(1-ին և 15-րդ)	(10 մգ/մ ²)	-	-	-
Վինբլաստին	1-ին և 15-րդ	6 մգ/մ ²	1-ին	6 մգ/մ ²	6 մգ/մ ²
Դակարբազին	1-ին և 15-րդ	375 մգ/մ ²	-	-	-
Գեմցիտաբին	-	-	1-ին	1000 մգ/մ ²	-
Բենդամոնատին	-	-	1-ին	-	120 մգ/մ ²
Պրեդնիզոլոն	1-ինից 14-րդ	40 մգ/մ ²	1-ինից 5-րդ	40 մգ/մ ²	40 մգ/մ ²

Աղյուսակ. ԱԲՎԴ դոքսոռոբիցին (Ադրիամիցին), բլեոմիցին, վինբլաստին, դակարբազին: ԲԷԱՑՈՊՊ՝ բլեոմիցին, էտոպոզիդ, դոքսոռոբիցին (Ադրիամիցին), ցիկլոֆոսֆամիդ, վինկրիստին (Սնկովին), պրոկարբազին, պրեդնիզոլոն: ԲրԷՑԱԴԴ՝ բրենտոքսիմաբ վեդոտին, էտոպոզիդ, ցիկլոֆոսֆամիդ, դոքսոռոբիցին (Ադրիամիցին), դակարբազին, դեքսամեթազոն: ՊՎԱԲ՝ պրեդնիզոլոն, վինբլաստին, դոքսոռոբիցին (Ադրիամիցին), բենդամոնատին: ՊՎԱԳ՝ պրեդնիզոլոն, վինբլաստին, դոքսոռոբիցին (Ադրիամիցին), գեմցիտաբին:

բուժում: Նաև պարզվել է, որ ՊԱՇ հետազոտություն անցած հիվանդների շրջանում այս բուժման արդյունավետությունն, ընդհանուր առմամբ, համեմատելի է վերստոծանային ձևերի բուժման արդյունավետության հետ⁸:

Խորացած փուլեր (18-60 տարեկան). ՊԱՇ-ով ուղղորդվող բուժական ռազմավարություններ

ՊԱՇ-ի դարաշրջանից առաջ և հետո
ԱԲՎԴ-ն (աղյուսակ) մնում է խորացած ձևերի տիպային բուժումը մի քանի տասնամյակ շարունակ, բայց կապված է ձախողման գրեթե 25% վտանգի հետ:
Առաջարկվել և փորձարկվել են բազմաթիվ այլընտրանքային սխեմաներ: Միայն ԲԷԱՑՈՊՊ-ն է (ՀՀԳԽ-ի մշակած) իրեն

դրսևորել որպես վստահելի այլընտրանք ԱԲՎԴ-ին: Յոթ դեղանյութերի չափաբաժինների համադրումը հանգեցրել է 2 տարբերակի սովորական (ԲԷԱ) և ուժեղացված (ԲԷԱուժ): ԲԷԱուժ-ի շնորհիվ ուռուցքի վերահսկման բարելավումը միաձայն հաստատվել է 3 կլինիկական փորձարկումներում^{9,11}, որոնք, այդուհանդերձ, ԱԲՎԴ-ի համեմատ, ընդհանուր ապրելիության (ԸԱ) բարելավում չեն արձանագրել՝ հավանաբար՝ ԱԲՎԴ-ից հետո համալրող բուժման արդյունավետության շնորհիվ: Ընդհանուր ապրելիության փոքր, բայց էական բարելավում, հոգուտ ԲԷԱուժ-ի՝ ԱԲՎԴ-ի համեմատ, ցույց է տրվել 4 կլինիկական փորձարկումներից 1227 հիվանդ ներառող հետազոտությամբ. յոթնամյա ԸԱ-ն եղել է 87,7%՝ ընդդեմ 84,3 %-ի¹⁰: Զիմիաթերապիայի այս 2 սխեմայի միջև ընտրությունը, այնուամենայնիվ, պետք է քննարկվի անհատական չափանիշների հիման վրա (սեռ, տարիք, ուղեկցող

հիվանդություններ, ՀԼ-ի հետ կապված վտանգի գործոններ): Այսպես, ԲԷԱուժ-ի հետևանքով արդյունաբանական թունավորումներն ավելի շատ են, քան ԱԲՎԴ-ի դեպքում մասնավորապես ԲԷԱուժ-ի ժամանակ III-IV աստիճանի նեյտրոպենիա և ծանր վարակներ ավելի հաճախ են զարգանում: Երկարաժամկետ կտրվածքով ԲԷԱուժ-ի թունավորությունը նույնպես ավելի բարձր է, քան ԱԲՎԴ-ինը:

Իրականում, ՊԱՇ-ի դարաշրջանում արդյունավետություն-թունավորություն հարաբերակցությունը բարելավելու լավագույն միջոցն ավելի ինտենսիվ բուժում պահանջող հիվանդանոցների ավելի լավ ընտրելն է՝ բուժման ընթացքում նյութափոխանակային պատասխանով ուղղորդվող ռազմավարությունների մշակման շնորհիվ:

ՊԱՇ-ը՝ քիմիազգայնությունը գնահատելու համար

Հնարավոր դարձնելով հիմնական կանխատեսական գործոն վաղ քիմիազգայնության գնահատումը՝ ՊԱՇ-ը ներկայումս որոշիչ դեր է խաղում ուժեղացված բուժում պահանջող հիվանդների հայտնաբերման գործում (տես «Պոզիտիվ լաբորատորական շերտագրություն (ՊԱՇ)՝ հետազոտման և գնահատման գլխավոր», էջ 37): Որպես նոր տիպային բուժում՝ մշակվել և վավերացվել են վտանգին հարմարեցված բուժական ռազմավարություններ, որոնք հիմնված են քիմիաթերապիայի 2 շրջափուլից հետո իրականացված ՊԱՇ-ի (ՊԱՇ2) արդյունքների վրա:

Ուժեղացման ռազմավարություն վատ արձագանքողների համար

Այսպես կոչված՝ ուժեղացման ռազմավարությունը երկու շրջափուլից հետո (ավելի քան 3 միավոր ըստ Դոլիլի սանդղակի) «վատ արձագանքող» հիվանդների բուժման ուժեղացումն է՝ ԱԲՎԴ-ն փոխարինելով ԲԷԱուժ-ով (աղյուսակ): Մի քանի հետազոտություն¹²⁻¹⁴ ցույց են տվել, որ երկու շրջափուլից հետո ՊԱՇ-ի դրական արդյունքների մակարդակը 16-20 %-ի սահմաններում է, մասնավորապես՝ բրիտանական RATHL¹² փորձարկումը, որն ընդգրկել է ավելի քան 1000 հիվանդ: Նրանք, ովքեր ԱԲՎԴ-ի երկու շրջափուլից հետո (n = 172) ունեցել են ՊԱՇ2+, ստացել են ԲԷԱուժ-ի երեք շրջափուլ կամ ԲԷԱՍՕՊՊ-ի՝ չորս՝ 14 օրվա տարբերությամբ: Վաղ արձագանքողները շարունակել են Ա(Բ)ՎԴ-ով բլետմիցինով կամ առանց դրա, բուժումը՝ նոր ռանդոմացմամբ: Երրորդ շրջափուլից սկսած՝ բլետմիցինի բացառումն ուղեկցվել է թոքերի թունավորման նվազեցմամբ՝ առանց արդյունավետության կորստի: ԱՆԱ-ի հնգամյա ցուցանիշը ՊԱՇ2- և ՊԱՇ2+ հիվանդների համար եղել է, համապատասխանաբար, 86% և 68%, իսկ ԸԱ հնգամյա ցուցանիշը՝ համապատասխանաբար, 97% և 88%:

Բուժման «թեթևացման» ռազմավարություն՝ անցանկալի երևույթների սահմանափակման համար

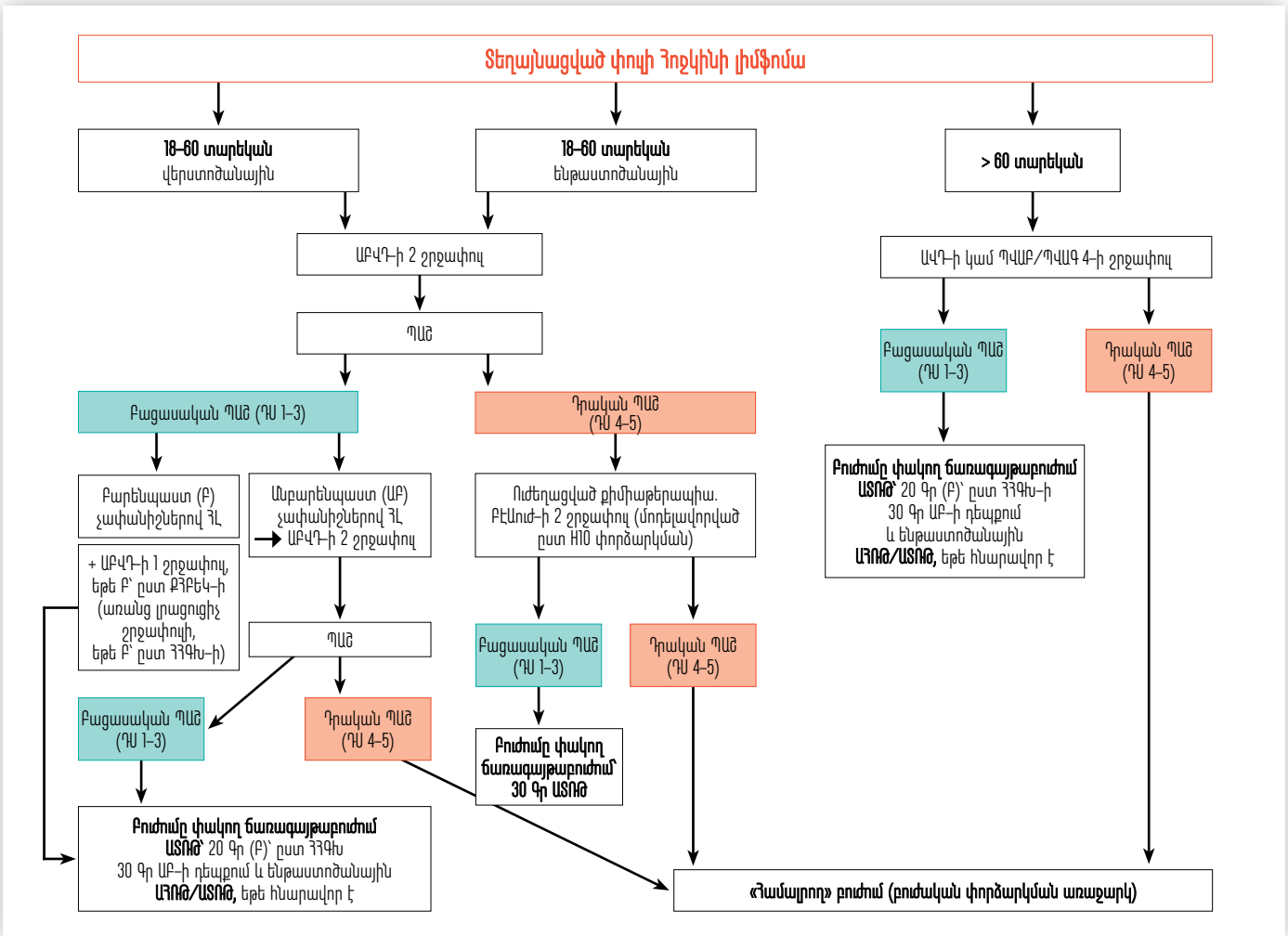
Մեծ թվով հետազոտությունների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ երկու շրջափուլից հետո ՊԱՇ-ի բացասական կանխատեսողական արժեքը (ԲԿԱ), ԱՆԱ-ի առումով, զգալիորեն ավելի բարձր է, քան դրական կանխատեսողական արժեքը: Այս բարձր ԲԿԱ-ն, որն ուղղված է նախնական բուժման

անհարկի մեղմացման վտանգը նվազագույնի հասցնելուն, կիրառվում է բուժման «թեթևացում» սահմանելու համար այն բուժառնների շրջանում, որոնք վաղ նյութափոխանակային արձագանքողներ են (ԲԷԱուժ-ի սկզբնական երկու շրջափուլից հետո):

III փուլի ոչ պակաս արդյունավետության բազմակետորոն ռանդոմացված AHL 2011¹⁵ հետազոտությունը, որն իրականացրել է Լիմֆոմայի հետազոտման ասոցիացիան (ԼՀԱ), ներառել է 823 հիվանդ: Բուժման տիպային ռազմավարությունը բաղկացած է եղել ԲԷԱուժ-ի 6 շրջափուլից՝ անկախ ՊԱՇ2-ի արդյունքից: Փորձարարական խմբում ԲԷԱուժ-ի 2 նախնական շրջափուլին հաջորդել է ԱԲՎԴ-ի 4 շրջափուլ՝ բացասական ՊԱՇ2-ի դեպքում, և ԲԷԱուժ-ի 4 շրջափուլ՝ դրական ՊԱՇ2-ի դեպքում: Բացի դրանից՝ չորս շրջափուլից հետո բոլոր հիվանդների համար իրականացվել է ՊԱՇ, և դրա դրական արդյունքը գնահատվել է որպես բուժման ծախսողման նշան: Ընդհանուր առմամբ, հիվանդների 87 %-ն ունեցել է բացասական ՊԱՇ2: 50 ամիս մեդիանով հսկողության պայմաններում հնգամյա ԱՆԱ-ի ցուցանիշը տիպային խմբում եղել է 86,2%՝ ընդդեմ փորձարարական խմբում 85,7 % (p = 0.65): Այս արդյունքները հնարավորություն են տալիս եզրակացնելու ՊԱՇ-ով ուղղորդվող ռազմավարության ոչ պակաս արդյունավետության մասին թունավորության զգալի նվազմամբ: Ըստ թարմացված արդյունքների¹⁶ ՊԱՇ4+ արդյունքով հիվանդների շրջանում ԱՆԱ-ի ցուցանիշը եղել է ընդամենը 47%՝ համեմատած ՊԱՇ2-/ՊԱՇ4- արդյունքի 92 %-ի և ՊԱՇ2+/ՊԱՇ4- արդյունքի 75 %-ի համեմատ: Նմանապես, ԸԱ-ն զգալիորեն պակաս բարենպաստ է եղել ՊԱՇ4+ -ով հիվանդների շրջանում՝ համապատասխանաբար 92%, 98% և 94% (p = 0.038): Բացի դրանից՝ AHL 2011-ում առաջարկված ՊԱՇ-ով ուղղորդվող ռազմավարությունը զգալիորեն նվազեցնում է անպտղության վտանգը¹⁷:

Հոջկինի հետազոտման գերմանական խումբը (ՀՀԳԽ) HD18¹⁸ փորձարկման ժամանակ ստուգել է բացասական ՊԱՇ2-ով հիվանդների համար ԲԷԱուժ-ի չորս շրջափուլերի կրճատման հնարավորությունը, մինչդեռ ՊԱՇ2+ով հիվանդները ստացել են ԲԷԱուժ-ի ութ շրջափուլ (դարձել է 6 2011 թվականից հետո): Բացասական ՊԱՇ2 խմբում ռանդոմացված է եղել 1005 հիվանդ, և եռամյա ԱՆԱ-ն նույնն է եղել երկու խմբում էլ (4 ԲԷԱուժ 95,3%, 6-8 ԲԷԱուժ 91,7%), բայց ԸԱ-ն ավելի բարձր է եղել ԲԷԱուժ-ի չորս շրջափուլով «թեթևացված» բուժման խմբում՝ թունային ծագման մահերի ավելի քիչ քանակի շնորհիվ: Այսպիսով, ՊԱՇ-ով ուղղորդվող մեղմացման ռազմավարությունը հնարավորություն է տալիս բացասական ՊԱՇ2-ի դեպքում ինդուկցիոն քիմիաթերապիան սահմանափակելու ԲԷԱուժ-ի չորս շրջափուլով՝ համաձայն այս փորձարկմամբ սահմանված չափանիշների:

Քանի որ առայժմ հնարավոր չէ վերջնականապես որոշել, թե բուժման ո՞ր սխեման ընտրել սկսել ԱԲՎԴ-ով, թե՛ ԲԷԱուժ-ով, ներկայումս անխուսափելիորեն պետք է իրականացնել ՊԱՇ-ով ուղղորդվող բուժական ռազմավարություն: Չնայած վերապահումներին, որոնք անհրաժեշտ են հետազոտությունների միջև ուղղակի համեմատություններ անելիս, ԲԷԱուժ-ով մեկնարկող ռազմավարությունը թերևս բարելավում է ուռուցքի վերահսկումը ոչ միայն դրական ՊԱՇ2-ով, այլև բացասական ՊԱՇ2-ով հիվանդների շրջանում: Առաջին շարքի ռազմավարության տարբեր տեսակները բժշկա-



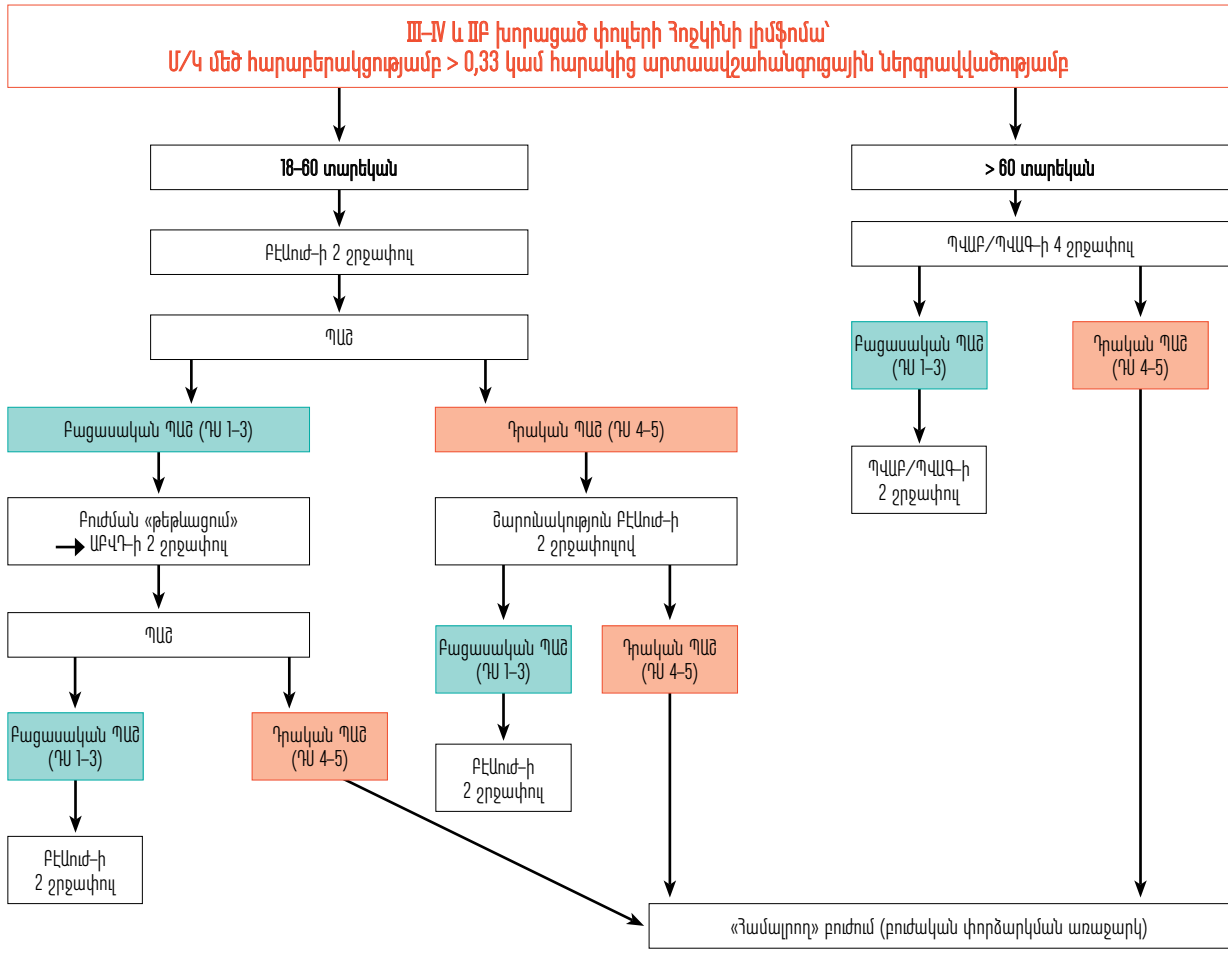
Պատկեր 1. Ազդրիթմի առաջարկ տեղայնացված փուլի շրջանի լիմֆոմայով հիվանդների համար՝ բուժման առաջին շարքում (ըստ ԶԳԲԵԿ-ի փուլերի): ԱԲ՝ անբարենպաստ չափանիշներ, ԱԲՎԴ՝ դրքսոռոբիցին (Ադրիամիցին), բլետմիցին, վինբլաստին, դակարբազին, ԱՅՈՑ/ԱՏՈՑ՝ այստահարված հանգուցների/տեղամասերի ռադիոթերապիա, ԱԲԴ՝ դրքսոռոբիցին (Ադրիամիցին), վինբլաստին, դակարբազին, Բ՝ բարենպաստ չափանիշներ, ԲԷԱՈժ՝ ԲԷԱՑՕՊՊ-ի ուժեղացված ձև (բլետմիցին, էտոպոզիդ, դրքսոռոբիցին (Ադրիամիցին), ցիկլոֆոսֆամիդ, վինկրիստին (Սևկոլին), պրոկարբազին, պրեդնիզոլոն), ԲԷԱՑՕՊՊ՝ բլետմիցին, էտոպոզիդ, դրքսոռոբիցին (Ադրիամիցին), ցիկլոֆոսֆամիդ, վինկրիստին (Սևկոլին), պրոկարբազին, պրեդնիզոլոն, ԲԷԱՑՕՊՊ՝ բրենտուքսիմաբ վեդոտին, էտոպոզիդ, ցիկլոֆոսֆամիդ, դրքսոռոբիցին (Ադրիամիցին), դակարբազին և դեքսամեթազոն, ՊՎ՝ Դոլիլի սանդոլակ, ԶԳԲԵԿ՝ շրջանի հետազոտման գերմանական խումբ, ՊԱՃ՝ պոզիտրոնային արտանետման շերտագրություն: ՊՎԱԲ՝ պրեդնիզոլոն, վինբլաստին, դրքսոռոբիցին (Ադրիամիցին), բենդամոստին, ՊՎԱԳ՝ պրեդնիզոլոն, վինբլաստին, դրքսոռոբիցին (Ադրիամիցին), գենցիտաբին, ԶԳԲԵԿ՝ Քաղցկեղի հետազոտության և բուժման եվրոպական կազմակերպություն:

տևտեսական և ծախսարդյունավետության տեսանկյունից համեմատելով նախընտրելի կլինի ՊԱՃ-ով ուղղորդվող «թեթևացման» ռազմավարությունը, որը մոդելավորվել է AHL 2011 հետազոտության հիման վրա¹⁹:

Մեծ վտանգի ՈԲ փուլեր. կլինիկական հատուկ հետազոտության բացակայություն
 ՀԼ-ի մեծ վտանգի ՈԲ փուլը սահմանվում է 0,33-ը (ԶԳԲԵԿ խումբ) կամ 0,35-ը (ԶԳԲԵԿ-ԼՀԱ խումբ) գերազանցող Մ/Կ (միջևորմային զանգված/կրծքավանդակի տրամագիծ) հարաբերակցությամբ և/կամ հարակից արտաավշահանազուցային ախտահարմամբ: Դրա բուժումը նույնական է խորացած

փուլերի գերմանական թիմերի կիրառած և ԼՀԱ-ի AHL 2011¹⁵ համագործակցող խմբի փորձարկման մեջ կիրառված բուժմանը: Իսկ եվրոպական միջազգային H10⁵ հետազոտության տվյալներով և աշխարհի մնացած մասում այն համապատասխանում է տեղայնացված անբարենպաստ փուլերի վարման ընթացակարգին: Թեև որևէ փորձարկում հատուկ չի անդրադարձել ՀԼ-ի այս ձևին, H10 և AHL 2011²⁰ փորձարկումներում ՈԲ փուլի համախմբված վերլուծությունը ցույց չի տվել ԱԽԱ-ի տարբերությունը երկու սխեմաների միջև: Մյուս կողմից՝ այն ցույց է տվել, ԱԽԱ-ի առումով, դրական ՊԱՃ2-ի (վտանգի հարաբերակցությունը (ՎՀ) = 6,26), ինչպես նաև 155 սմ³ շեմով նախնական ընդհանուր միջբուժական

ՀՈՋԿԻՆԻ ԼԻՄՖՈՄԱ



Պատկեր 2. Ազորիթմի առաջարկ խորացած փուլի շրջանի լիմֆոմայով հիվանդների համար՝ բուժման առաջին շարքում (ըստ 3794-ի փուլերի): ՊՄ՝ Դոկլիլի սանդոլակ, 3794-ի շրջանի հետազոտման գերմանական խումբ, ՊԱՃ՝ պոզիտրոնային արտանետման շերտագրություն, Ա(Բ)ՎԳ, ԲԷՍՈՎ, ՊՎԱԲ, ՊՎԱԳ՝ տես աղյուսակ 1:

Լյութափոխանակային ծավալի (TMTVO) (ՎՅ = 3,37) անբարենպաստ կանխատեսողական արժեքը: AHL2011 փորձարկման արդյունքների համանմանությամբ՝ IIF փուլում գտնվող և անբարենպաստ կանխատեսական գործոններով (TMTVO > 155 սմ³) հիվանդների շրջանում ԲԷՍՈՎ-ի կիրառության շնորհիվ ուռուցքի լավագույն վերահսկողությունը խստում է բուժման նմանատիպ ռազմավարության օգտին: Այն նաև հնարավորություն է տալիս խուսափելու ճառագայթաբուժումից:

Նոր դեղանյութերի ներառում բուժման առաջին շարքում

Միակրոնային հակամարմինների բազմաթիվ տեսակներ

Բացահայտվել են մի քանի կարևոր բուժական թիրախներ, որոնք հանգեցրել են նորարարական թիրախային բուժումների մշակման:

Այս դեղանյութերից բրենտուքսիմաբ վեդոտինը (ԲՎ) մշակվել է ուռուցքային բջիջը թիրախավորելու համար CD30 թաղանթային ընկալիչի միջոցով, որը խիստ արտահայտված է դասական ՅԼ-ի ուռուցքային բջիջ կողմից: Այն CD30-ի դեմ հակամարմին է՝ համակցված հակամիկրոխորոլվակային քիմիաթերապիայի միջոցի՝ մոնոմեթիլաուրիստատին E-ի (vcMMAE, վեդոտին) հետ, որը հանգեցնում է CD30 արտահայտող բջիջների թիրախային մահվան:

Բացի դրանից՝ PD1 արգելակիչների շնորհիվ հնարավոր է դարձել թիրախավորել միկրոմիջավայրը, դրանց առաջատարներն են նիվոլումաբը և պեմբրոլիզումաբը: Այս հակամարմիններն արգելափակում են PD1-PDL1 առանցքը և դրանով իսկ վերականգնում իմունային էֆեկտոր բջիջների ցիտոտոքսիկությունը: ՅԼ-ի դեպքում դիտարկվում է PDL1-ի²¹ շատ բարձր դրսևորում, ըստ այդմ՝ այս միակրոնային հակամարմինները բազմաթիվ շարքերից հետո ախտակրկնության իրավիճակում դրսևորել են տպավորիչ արդյունավետություն և տանելիության գերազանց պրոֆիլ:

Բրենտուքսիմաբ վեդոտին.

արդյունավետ՝ բարձր թունավորության հաշվին

Բազմաթիվ բուժական հետազոտություններ ԲՎ-ն փորձարկել են մի քանի դեղամիջոցներ համակցող առաջին շարքի քիմիաթերապիայի կազմում՝ որպես ԱԲՎԴ-ով կամ ԲԷԱՌԺ-ով բուժումներից ածանցված սխեմայի տարր, որոնք փոփոխվել են բլեոմիցինի և ԲՎ-ի անհամատեղելիության պատճառով:

Ռանդոմացված բազմակենտրոն BREACH եվրոպական հետազոտությունը տեղայնացված փուլի ձևերի համար համեմատել է նյութափոխանակային պատասխանի ցուցանիշը ԲՎ-ԱՎԴ-ի կամ տիպային ԱԲՎ-ի երկու շրջափուլից հետո²²: Այն ավելի բարձր է եղել ԲՎ-ԱՎԴ խմբում (82% ընդդեմ 75 %-ի), բայց հավելյալ թունավորության հաշվին (3-4-րդ աստիճան՝ 74% ընդդեմ 56 %-ի), հատկապես՝ արյունաբանական թունավորման:

1334 հիվանդ ընդգրկող՝ ռանդոմացված բազմակենտրոն ECHOLON-1 հետազոտությունը խորացած ձևերի համար ԲՎ-ԱՎԴ-ի վեց շրջափուլերը համեմատել է ԱԲՎ-ի նույնքան շրջափուլերի հետ և ցույց տվել ԱՄԱ-ի զգալի բարելավում ԲՎ-ԱՎԴ-ից հետո, ինչը հաստատվել է հինգ տարում (82% ընդդեմ 75 %-ի) սակայն արյունաբանական և նյարդաբանական թունավորումների նկատելի աճի հաշվին: Բոլորովին վերջերս ներկայացվել է 73 ամսվա ընթացքում հավաքված տվյալներով թարմացումը (Ansell SM, et al., abstr. 7503, ASCO meeting, 2022), և հիմնական արդյունքը դրական ազդեցությունն է ԸԱ-ի վրա, որն ավելի բարձր է ԲՎ-ի կիրառման խմբում՝ 93,9% ընդդեմ 89,4 %-ի: Թեև մինչ օրս ԲՎ-ԱՎԴ սխեման չի եղել առաջին շարքի էտալոնային բուժում Եվրոպայում, մասնավորապես՝ Ֆրանսիայում, որտեղ ԲՎ-ի ձեռքբերման ծախսերը պետությունը չի փոխհատուցում, այս ցուցման դեպքում՝ լինի տեղայնացված թե խորացած փուլը, ԸԱ-ի առումով այս առավելությունը, ԱԲՎ-ի համեմատ, կրկին բարձրացնում է այս սխեմայի կիրառության նպատակահարմարության հարցը խորացած փուլերի դեպքում:

Այդուհանդերձ, ԱԲՎ-ն այլևս տիպային բուժում չէ, քանի որ ՊԱՇ-ով ուղղորդվող ռազմավարությունները դրական ՊԱՇ-ով հիվանդների բուժումն ուժեղացնում են ԲԷԱՌԺ-ով (RATHL փորձարկում), և որևէ հետազոտություն համեմատություն չի տարել ԲԷԱՌԺ-ով սկսվող եվրոպական տիպային բուժման հետ, ինչը ենթադրության տեղիք է տալիս, որ, ԱԲՎ-ի համեմատ, ԸԱ-ի առումով առավելության պատճառով ԲՎ-ԱՎԴ-ի փոխհատուցման բացակայության հարցը չպետք է վերանայվի:

Բացի դրանից՝ գերմանական խումբն առաջարկել է ԲՎ-ի ներառմամբ ԲԷԱՌԺ-ի ձևափոխություն՝ երկու տարբերակով՝ ԲրԷՏԱՊ (բրենտուքսիմաբ վեդոտին, էդոպոզիդ, ցիկլոֆոսֆամիդ, դոքսոռոբիցին (Ադրիամիցին), պրոկարբազին, պրեդնիզոն) և ԲրԷՏԱՊԴ (բրենտուքսիմաբ վեդոտին, էդոպոզիդ, ցիկլոֆոսֆամիդ, դոքսոռոբիցին (Ադրիամիցին), դակարբազին և դեքսամեթազոն): ԲԷԱՌԺ-ի այս երկու տարբերակները, ըստ երևույթին, արդյունավետ են առաջին շարքում՝ արյունաբանական անվտանգության ավելի բարենպաստ պրոֆիլով ԲրԷՏԱՊԴ-ի դեպքում (աղյուսակ Ա), որը համեմատվում է ԲԷԱՌԺ-ի հետ HD21 ռանդոմացված հետազոտությունում. արդյունքները դեռ հայտնի չեն:

PD1-ի դեմ հակամարմիններ. առաջին շարքի բուժման մեջ տեղը դեռևս հստակեցված չէ

PD1-ի դեմ միակրոնային հակամարմինները նույնպես դրսևորել են տպավորիչ արդյունավետություն ավստրալիայում հիվանդների շրջանում և, տրամաբանորեն, փորձարկվել են որպես առաջին շարքի դեղամիջոց: Տեղայնացված անբարենպաստ փուլով հիվանդների համար նիվոլումաբի և ԱՎԴ-ի համադրությունը՝ հաջողաբար կամ միաժամանակ, հնարավորություն է տվել ձեռք բերելու լիակատար նյութափոխանակային ավստրալիայում, համապատասխանաբար, հիվանդների 94 %-ի և 90 %-ի շրջանում²³: Խորացած փուլերում նիվոլումաբը, որպես միաբուժում (4 շրջափուլ), այնուհետև՝ նիվոլումաբ-ԱՎԴ համակցությունը (12 չափաբաժին) գնահատվել է առաջին շարքում՝ 51 հիվանդի շրջանում²⁴: Ըստ հետազոտողների՝ լիակատար պատասխանի ցուցանիշը եղել է 80%, իսկ 9-ամսյա ԱՄԱ-ի ցուցանիշը՝ 92%:

Այս արդյունքները դեռևս նախնական են, և այս նոր դեղանյութերի տեղն առաջին շարքի բուժման մեջ դեռևս հստակեցման կարիք ունի:

Սովորական սխեմաների ավելցուկային թունավորություն 60-ն անց անձանց շրջանում

Այս տարիքային խմբում բուժման թունավորությունը բարձր է. թունային ծագման մահացության ցուցանիշը տատանվում է 5-9 %-ի սահմաններում: Յատկապես բարձր է 3-4-րդ աստիճանի վարակների և բլեոմիցինի հետևանքով թոքերի թունավորման հաճախականությունը: Այս հավելյալ թունավորության պատճառով ԱԲՎ-ի կամ ԲԷԱՌԺ-ի սովորական սխեմաները պետք է վերանայվեն նշված զգայուն տարիքային խմբում: Ըստ այդմ՝ մշակվել են ԱԲՎ-ի այլընտրանքները (աղյուսակ Բ):

ՊՎԱԳ սխեման (պրեդնիզոն, վինբլաստին, դոքսոռոբիցին (Ադրիամիցին), գեմցիտաբին), ըստ երևույթին, ունի ընդունելի օգուտ-վտանգ պրոֆիլ²⁵: Թոքերի թունավորումը զգալիորեն ցածր է, քան ԱԲՎ-ի դեպքում, սակայն վարակների տոկոսը մնում է բարձր: ԼՅԱ խումբն իրականացրել է II փուլի հետազոտություն խորացած ձևերով 60-ն անց անձանց շրջանում ՊՎԱԳ սխեմայով (պրեդնիզոն, վինբլաստին, դոքսոռոբիցին (Ադրիամիցին), բենդամուստին), որին նախորդել էր սնուցման վիճակի գնահատումը 70-անց բուժարևների շրջանում (Ghesquières H, et al., abstract 2832, ASH meeting, 2019): Ստացվել է նյութափոխանակային լիակատար պատասխանի 78% ցուցանիշ՝ փոքր-ինչ քիչ թունավոր լինելու հաշվին, քան նախորդ հետազոտություններում, սակայն դա դեռևս զգույն լինելու մարտահրավեր է:

Նոր դեղանյութերը հատկապես գրավիչ են տարեցների դեպքում: II փուլի հետազոտություններից մեկում, որը ներառում է ԲՎ-ի երկու չափաբաժին, ապա՝ ԱՎԴ-ի չորս շրջափուլ, այնուհետև՝ ԲՎ-ի չորս չափաբաժին հաջողակ անությունը, հնարավոր է եղել հասնել երկամյա ԱՄԱ-ի 84% ցուցանիշի՝ միաժամանակ սահմանափակելով թունավորումը (8% 3-րդ աստիճանի վարակներ):

Խոցելի տարեց հիվանդների շրջանում, որոնց ցիտոտոքսիկ քիմիաթերապիա չի ցուցվում, ԼՅԱ խումբը ներկայումս գնահատում է նիվոլումաբը (հակա-PD1)՝ որպես միաբուժում, որն ուժեղացվում է վինբլաստինով վեց ներարկումից

հետո լիակատար կյուրափոխանակային պատասխանի բացակայության դեպքում:

Փոխգիշում ուռուցքի վերահսկման և անցանկալի երևույթների միջև

ՀԼ-ի առաջին շարքի բուժումը, որը ներկայումս ուղղորդվում է ՊԱՇ-ով, անշեղորեն կատարելագործվում է, որպեսզի անցնի ճշգրիտ կանխատեսական խմբադասմանը հարմարեցված ռազմավարությունների և աստիճանաբար գտնի լավագույն փոխգիշումը ուռուցքի վերահսկման և անցանկալի երևույթների միջև՝ կարճաժամկետ և երկարաժամկետ հեռանկարներում: Բուժման առաջարկվող պլզորիթմները

ներկայացված են պատկերներ 1-ում և 2-ում: Բացի բուժման մեջ ՊԱՇ-ի օգտավետությունից, ևոր դեղանյութերը (ԲՎ և հակա-PD1) բարելավել են հիվանդության վերահսկումը, հատկապես՝ ձախողման իրավիճակներում: Դրանց ստույգ տեղը առաջին շարքի բուժման մեջ դեռևս պետք է հստակեցվի փոխհամաձայնեցված որոշմամբ: Վերջապես, ևոր գործիքները, ինչպիսին է պլազմայում շրջանառվող ուռուցքային ԴՆԹ-ի չափաքանակի որոշումը, կարող են հնարավորություն տալ էլ ավելի ճշգրիտ կերպով հարմարեցնելու բուժական ռազմավարությունները՝ միաժամանակ հնարավոր դարձնելով անբավարար պատասխանով հիվանդների շրջանում պոտենցիալ գործուն մուտացիաների որոնումը:

RÉSUMÉ TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE DU LYMPHOME DE HODGKIN CLASSIQUE

Une chimiothérapie de première ligne est indiquée pour toutes les formes de lymphome de Hodgkin classique suivie d'une irradiation des ganglions atteints dans les formes localisées ; le protocole ABVD (doxorubicine [Adriamycine], bléomycine, vinblastine, dacarbazine) est le standard international. Le protocole à sept agents BEACOPP (bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine [Oncovin], procarbazine, prednisone) est utilisé dans les formes avancées sous sa forme « renforcée » (BEAesc). Au cours de la décennie 2010, il a été démontré que les stratégies guidées par la tomographie par émission de positons (TEP) permettent une optimisation du rapport bénéfice-risque du traitement en diminuant l'intensité des thérapies pour les bons répondeurs et, à l'inverse, en intensifiant le traitement des mauvais répondeurs. Ainsi,

l'évaluation de la réponse TEP à la chimiothérapie est désormais incontournable et permet d'adapter le traitement, le cas échéant. Malgré ces avancées majeures, plusieurs problématiques restent d'actualité : la gestion des effets indésirables immédiats et à long terme des traitements de première ligne, les meilleures options thérapeutiques pour les patients réfractaires, la place et l'optimisation des techniques de radiothérapie, la place des nouveaux agents thérapeutiques tels que l'anticorps conjugué anti-CD30 (brentuximab vedotin) et les inhibiteurs de PD1 dans les stratégies de première ligne.

SUMMARY FRONTLINE THERAPY FOR CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA PATIENTS

Upfront first-line chemotherapy is indicated for all features of classical Hodgkin's lymphoma, followed by involved node radiotherapy in early stages; the ABVD protocol (doxorubicin

(Adriamycin), bleomycin, vinblastine, dacarbazine) is the international standard of care. The 7-agent BEACOPP protocol (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine [Oncovin], procarbazine, prednisone) is used in advanced stages in its «escalated» version (BEAesc). During the 2010 decade, it has been demonstrated that strategies guided by positron emission tomography (PET) allows optimizing the benefit/risk ratio of the treatment by decreasing the intensity of therapies for good responders and intensifying treatment of poor responders. Thus, early PET response evaluation is now essential to adapt the treatment intensity. Despite these major advances, several issues remain, including the management of acute and long-term side effects of first-line treatments, the better options for refractory patients, the place and optimization of radiotherapy, and the place for new therapeutic agents such as the anti-CD30 conjugate antibody (brentuximab vedotin) and PD-1 inhibitors in the first-line treatment setting.

ՀՊՈՒՄՆԵՐ

- Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, et al. Early interim 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: A report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007;25(24):3746-52.
- Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3048-58.
- Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International prognostic factors project on advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1998;339(21):1506-14.
- Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372(17):1598-607.
- André MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: Final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2017;35(16):1786-94.
- Fuchs M, Goergen H, Kobe C, Kuhnert G, Lohri A, Greil R, et al. Positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma: Final results of the international, randomized phase III HD16 trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2019;37(31):2835-45.
- Borchmann P, Plütschow A, Kobe C, Greil R, Meissner J, Topp MS, et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHS6 HD17): A multicentre, open-label,

- randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(2):223-34.
8. Rossi C, Mounier M, Brice P, Safar V, Nicolas-Virelizier E, Rey P, et al. Infradiaphragmatic Hodgkin lymphoma: A large series of patients staged with PET-CT. *Oncotarget* 2017;8(49):85110-9.
 9. Carde P, Karrasch M, Fortpied C, Brice P, Khaled H, Casasnovas O, et al. Eight cycles of ABVD versus four cycles of BEACOPP escalated plus four cycles of BEACOPP baseline in stage III to IV, International Prognostic Score ≥ 3 , high-risk Hodgkin lymphoma: First results of the Phase III EORTC 20012 Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 2016;34(17):2028-36.
 10. André MPE, Carde P, Viviani S, Bellei M, Fortpied C, Hutchings M, et al. Long-term overall survival and toxicities of ABVD vs BEACOPP in advanced Hodgkin lymphoma: A pooled analysis of four randomized trials. *Cancer Med* 2020;9(18):6565-75.
 11. Merli F, Luminari S, Gobbi PG, Cascavilla N, Mammi C, Ilariucci F, et al. Long-term results of the HD2000 trial comparing ABVD versus BEACOPP versus COPP-EBV-CAD in untreated patients with advanced Hodgkin lymphoma: A study by fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol* 2016;34(11):1175-81.
 12. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fossà A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT Scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016;374(25):2419-29.
 13. Press DW, Li H, Schöder H, Straus DJ, Moskowitz CH, LeBlanc M, et al. US intergroup trial of response-adapted therapy for stage III to IV Hodgkin lymphoma using early interim fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging: Southwest Oncology Group S0816. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2016;34(17):2020-7.
 14. Gallamini A, Tarella C, Viviani S, Rossi A, Patti C, Mulé A, et al. Early chemotherapy intensification with escalated BEACOPP in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma with a positive interim positron emission tomography/computed tomography scan after two ABVD cycles: Long-term results of the GITIL/FIL HD 0607 trial. *J Clin Oncol* 2018;36(5):454-62.
 15. Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, Lazarovici J, Ghesquieres H, Stamatoullas A, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): A randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20(2):202-15.
 16. Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, Lazarovici J, Ghesquieres H, Stamatoullas A, et al. Positron emission tomography-driven strategy in advanced Hodgkin lymphoma: Prolonged follow-up of the AHL2011 phase III Lymphoma Study Association Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2022;40(10):1091-101.
 17. Demeestere I, Racape J, Dechene J, Dupuis J, Morschhauser F, De Wilde V, et al. Gonadal function recovery in patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with a PET-adapted regimen: Prospective analysis of a randomized phase III trial (AHL2011). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2021;JC02100068.
 18. Kreissl S, Goergen H, Buehnen I, Kobe C, Moccia A, Greil R, et al. PET-guided eBEACOPP treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma (HD18): Follow-up analysis of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2021;8(6):e398-409.
 19. Vijenthira A, Chan K, Cheung MC, Prica A. Cost-effectiveness of first-line treatment options for patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: A modelling study. *Lancet Haematol* 2020;7(2):e146-56.
 20. Rossi C, André M, Joubert C, Fortpied C, Brice P, Deau-Fisher B, et al. Stage IIb high risk Hodgkin lymphoma treated in the H10 and AHL2011 trials: Similar efficacy of both strategies and prognostic impact of baseline Tmtv and PET2 response. *Blood* 2019;134(Supplement1):128.
 21. Roemer mgM, Advani RH, Ligon AH, Natkunam Y, Redd RA, Homer H, et al. PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical Hodgkin lymphoma and predict outcome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2016;34(23):2690-7.
 22. Fornecker LM, Lazarovici J, Aurer I, Casasnovas RO, Gac AC, Bonnet C, et al. Brentuximab vedotin plus AVD for first-line treatment of early-stage unfavorable Hodgkin lymphoma (BREACH): A multicenter, open-label, randomized, phase II trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2022;JC02101281.
 23. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2018;378(4):331-44.
 24. Bröckelmann PJ, Goergen H, Keller U, Meissner J, Ordemann R, Halbsguth TV, et al. Efficacy of nivolumab and AVD in early-stage unfavorable classic Hodgkin lymphoma: The randomized phase 2 German Hodgkin Study Group NIVAH1 trial. *JAMA Oncol* 2020;6(6):872-80.
 25. Böll B, Bredenfeld H, Görger H, Halbsguth T, Eich HT, Soekler M, et al. Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011;118(24):6292-8.



Santé Arménie

Բժշկել, կրթել և կառուցել Հայաստանում

Հոջկինի լիմֆոմայի ախտակրկնություն. երկրորդ և հաջորդող շարքերի բուժումներ

Նոր դեղանյութերը փոխում են կանխատեսումը

Բենեդիկտ Դո Ֆիշեր
Արյունաբանության բաժանմունք, Կոշեն հիվանդանոց, Պետական օժանդակության փարիզյան հիվանդանոցների միավորում (AP-HP), Փարիզի կենտրոնական համալսարան, Փարիզ, Ֆրանսիա
benedicte.deau-fischer@aphp.fr

Երբ առաջին շարքի բուժումը ձախողվում է, հիվանդների (տեղայնացված փուլերի 10-15% և խորացած փուլերի 20-30%) ապաքինումն իրականացվում է համալրող քիմիաթերապիայով. հաջորդիվ բուժման ուժեղացմամբ և սեփական արյունաստեղծ ցողունային բջիջների փոխպատվաստմամբ: Բուժման այս ռազմավարությունը նախատեսվում է համապատասխան տարիքի և համալրող բուժման նկատմամբ քիմիազգայուն հիվանդություն ունեցող հիվանդների համար և կախված է ուղեցող հիվանդություններից:

Ինքնափոխպատվաստման ենթակա հիվանդների համար նախատեսված արդի ռազմավարությունը

Ինքնափոխպատվաստման ենթակա հիվանդների բուժման ռազմավարությունը հնարավորություն է տալիս հաշվի առնելու մինչ փոխպատվաստումն իրականացված պոզիտրոնային արտանետման շերտագրության (ՊԱԸ) պատասխանի կարևորությունը, ընտրելու համալրող բուժման գործելակարգը, որը կապահովի օպտիմալ պատասխան, դիտարկելու փոխպատվաստումից հետո պահպանողական բուժման ցուցումը, քննարկելու ինքնափոխպատվաստմանը հաջորդելիք նոր բուժումները և այլափոխպատվաստման շուրջ վերջին բանավեճերը:

Ավշահանգույցի բիոպսիան կարևոր է ախտակրկնությունը կամ խորացումը հաստատելու համար, հատկապես երբ տվյալ տեղակայումը ախտորոշման ժամանակ ախտահարված տարածք չի եղել:

Ախտակրկնությամբ հիվանդների համար կանխատեսական գործոններ են առաջնային բուժակայուն կամ մինչև մեկ տարում ի հայտ եկած վաղ ախտակրկնությունը, արտաավշահանգույցային ախտահարումը, ախտակրկնությունը տարածված փուլում, համալրող բուժման ձախողումը և նախափոխպատվաստումային ՊԱԸ-ով հաստատված լիակատար ախտադարձի բացակայությունը:

Ինչո՞ւ նախափոխպատվաստումային ՊԱԸ-ով հաստատված պատասխանը կարևոր խնդիր է ախտակրկնությամբ հիվանդների բուժման համար
Համալրող քիմիաթերապիայից հետո ՊԱԸ-ի պատասխանը ամենակարևոր կանխատեսման գործոնն է՝ հիվանդության երկարաժամկետ վերահսկման առումով: Նախափոխպատվաստումային ՊԱԸ-ը նաև կանխատեսում է ընդհանուր պարելիությունը^{1,2}:

Ո՞ր համալրող քիմիաթերապիան կիրառել՝ նախափոխպատվաստումային պատասխան ստանալու համար

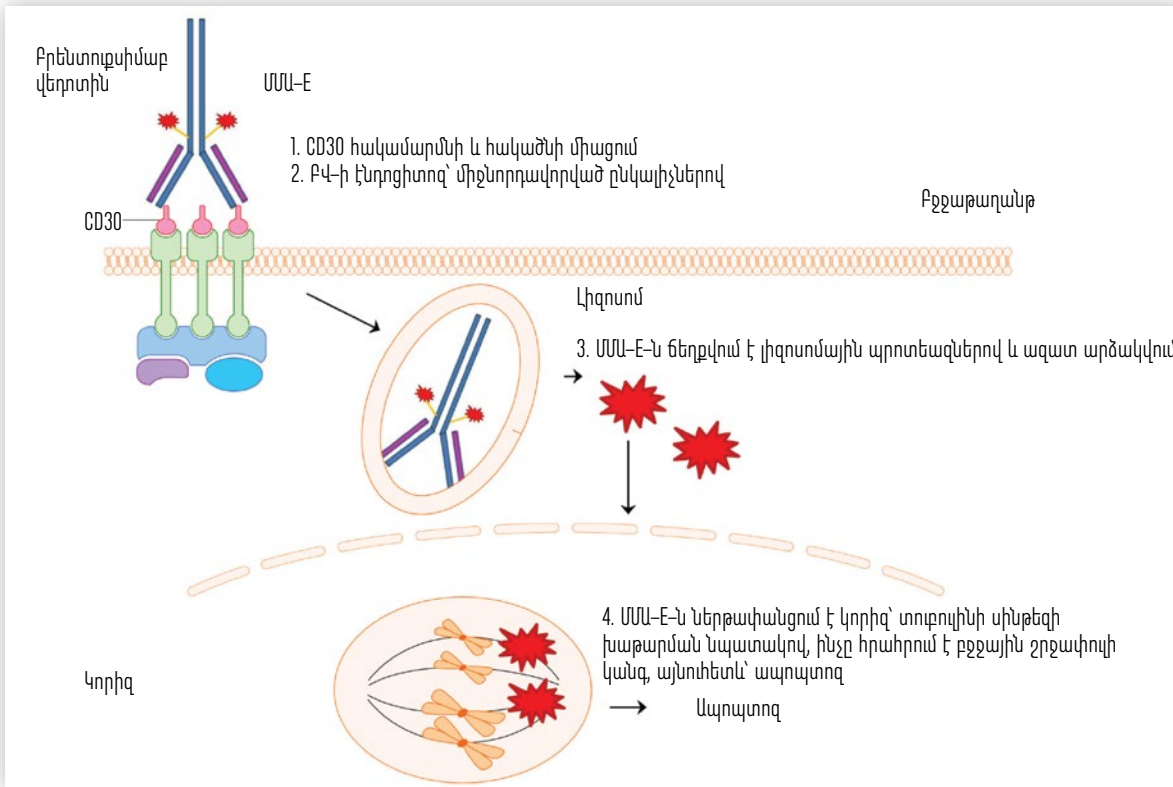
Որպես տիպային համալրող բուժում՝ կիրառվում են մի շարք դեղամիջոցներ համակցող քիմիաթերապիայի (ԻԿԷ, ԴՅՑ, ԷՄՅՑ, ԳՎԴ)* տարբեր գործելակարգեր, ինչը հնարավորություն է տալիս ստանալու պատասխանի համեմատելի ցուցանիշներ (30-50% լիակատար պատասխան): Լիակատար պատասխանի ավելի լավ ցուցանիշներ ձեռք բերելու համար այս գործելակարգերում ավելացվել են նոր դեղամիջոցներ:

Բրենտուքսիմաբ վեդոտին ավելացնելը բարձրացնում է արդյունավետությունը

Բրենտուքսիմաբ վեդոտինը (ԲՎ) CD30-ի դեմ հակամարմին է՝ զուգակցված մոնոմեթիլաուրիստատինի հետ (բջիջ կիսման իլիկի ի վրա ազդող թունանյութ), կարող է ամրանալ ուռուցքի բջիջների մակերեսին, որոնք, ըստ էության, արտահայտում են CD30 (պատկեր 1), ապահովում է 35% լիակատար պատասխան միաբուժման ժամանակ: ԲՎ-ի ավելացումը համալրող քիմիաթերապիային (ԲՎ-ԻԿԷ, ԲՎ-ԴՅՑ) բարելավել է լիակատար պատասխանի ցուցանիշը (70-80%)՝ չավելացնելով Նշանակալի թունավորությունը և չխանգարելով ցողունային բջիջների հավաքմանը: Բենդամուստինը նույնպես համակցվել է ԲՎ-ի հետ, ինչը հնարավորություն է տվել ստանալու 74% ախտադարձի ցուցանիշ: Համալրող բուժման առաջին շարքի՝ ԲՎ չպարունակող հետաքրքիր համակցություն է ԲեԳԵՎ-ը, որը համատեղում է բենդամուստինը, գեմցիտաբինը և վինորեբինը³:

PD1-ի դեմ հակամարմինները վերականգնում են հակաուռուցքային պաշտպանությունը

Մեկ այլ իմունաբուժում՝ իմունային անցակետերի արգելակիչներով, հեղափոխել է Հոջկինի լիմֆոմայի ախտակրկնության բուժումը՝ թիրախավորելով PD1-PDL1 (PD-1 *Programmed Cell Death Protein 1*՝ բջջի ծրագրավորված մահվան սպիտակուց 1, PDL1 *Programmed Cell Death Ligand 1*՝ բջջի ծրագրավորված մահվան լիգանդ 1) առանցքը. երբ այս առանցքն ակտիվացած է, T-լիմֆոցիտներն աներգիլ են և այլևս չեն կատարում հակաուռուցքային պաշտպանության իրենց գործառնությունը: Ուստի PD1-ի դեմ հակամարմիններ ներառող իմունաբուժումները, արգելակիչներով այս ազդանշանային առանցքը (այստեղից էլ դրանց անվանումը՝ անցակետային արգելակիչներ), հնարավորություն են տալիս վերականգնելու հակաուռուցքային պաշտպանությունը (պատկեր 2): I-II փուլի փորձարկումների ժամանակ PD1-ի դեմ հակամարմին



Պատկեր 1. Քրոնտոքսիմաբ վերոտինի (ԲԿ) ազդեցության մեխանիզմը. ըստ *Cancer J*, 2016: ՄՄԱ-Է՝ մոնոմերիլաուրիստատին E:

Նիվոլումաբը համակցվել է ԲԿ-ի հետ՝ ապահովելով 65% լիակատար ախտադադար: Կաթիլային ներարկման ժամանակ հաճախակի են օրգանիզմի հակազդեցությունները (ռեակցիաները), որոնք պահանջում են դեղորայքային նախապատրաստում: Նիվոլումաբ-ԻԿԷ համակցությունը ապահովել է 81% լիակատար ախտադադար:

Համալրող գործելակարգի ընտրության չափանիշները
Այսպիսով, տարբեր համալրող գործելակարգերի պատասխանի համանման ցուցանիշներից ելնելով, ընտրությունը կախված է կողմնակի երևույթների պրոֆիլից, ներմուծման ռեժիմից (ամբուլատոր կամ ստացիոնար) և բուժման երկրորդ կամ երրորդ շարքում ԲԿ-ի (որն էլ այս դեղամիջոցի շուկայում վաճառքի թույլտվության մեջ նշված ցուցումն է) հասանելիության հնարավորությունից: Հիվանդները ստանում են երկու համալրող շրջափուլ և գնահատվում ՊԱԸ-ի միջոցով: Եթե ՊԱԸ-ը չի հայտնաբերում լիակատար ախտադադար, ապա հարկավոր է նշանակել համալրող բուժման երկրորդ շարքը: Լիակատար ախտադադարի դեպքում արդարացված է բուժման ինտենսիվացումը՝ այս պատասխանն ամրապնդելու և ախտակրկնության վտանգը կանխելու համար:

Բուժման ինտենսիվացում, ճառագայթային բուժում և հետինքնափոխապատվաստումային վիճակի պահպանում
ԿԷԱՄ-ով (կարմուստին, էտոպոզիդ, ցիտոզին-արաբինոզիդ և մեֆլալան՝ Ֆրանսիայում ամենահաճախ կիրառվող փոխ-

պատվաստմանը նախապատրաստող գործելակարգ) ինտենսիվ քիմիաթերապիայի նպատակը լիմֆոմայի մնացորդային բջիջների թիրախավորումն է:
Հիվանդն այս քիմիաթերապիան ստանում է ներերակային ճանապարհով, որը տևում է, կախված կենտրոնից, 5-6 օր: Թունազդեցությունը լինում է՝ արյունաբանական (պանցիտոպենիա և տենդային ապլազիա), մարսողական (քծահանգուցիկավոր ցան) և տենդի տեսքով: Ծայրամասային ցողունային բջիջների վերաներարկումն իրականացվում է ներերակային եղանակով՝ քիմիաթերապիայի ավարտից մեկ օր անց (գործնականում հիվանդը մեկ օր հանգստանում է ինտենսիվ քիմիաթերապիայի ավարտի և ծայրամասային ցողունային բջիջների վերաներարկման միջև):
Այս գործընթացը հարկավոր է իրականացնել հիվանդանոցում՝ արյունաբանության վերակենդանացման բաժանմունքում, պաշտպանական մեկուսացման մեջ՝ խոր և տևական (ավելի քան 7 օր) ապլազիայի պատճառով:
Ճառագայթաբուժումը երբեմն կարող է առաջարկվել ինքնափոխապատվաստումից հետո՝ ախտակրկնության տեղամասում (մինչ այդ չճառագայթված)՝ բուժումն ամրապնդելու և առանց խորացման ապրելիությունը (ԱԽԱ) բարելավելու նկատառմամբ, սակայն, ըստ մեկ հետահայաց հետազոտության, առանց ընդհանուր ապրելիության (ԸԱ) վրա նշանակալի արդյունքի 4:
Հաշվի առնելով փոխապատվաստումից հետո ախտակրկնության 50% վտանգը՝ AETHERA կլինիկական հետազո-

տությունը ախտակրկնությունների մեծ վտանգի ենթակա հիվանդների համար ռանդոմացված հետազոտություն է իրականացրել՝ համեմատելով 1,8 մգ/կգ դեղաչափով և ամեն 3 շաբաթը մեկ տրվող ԲՎ-ով պահպանողական բուժումը և պլացեբոն⁵։ Մեծ վտանգի չափանիշներն են եղել առաջնային բուժակայունությունը, վաղ ախտակրկնությունը կամ արտաավշահանգուցային ախտահարումը։ ԲՎ ստացող խմբում ամենատարածված կողմնակի երևույթներն են եղել ծայրամասային զգայական նեյրոպաթիան (56%) և նեյտրոպենիան (35%)։ Առանց խորացման ապրելիությունը 3 տարվա ընթացքում ԲՎ-ի խմբում եղել է 61%՝ ընդդեմ պլացեբո խմբի 43 %-ի։ Ընդհանուր ապրելիության որևէ բարելավում չի դիտարկվել։

PD1-ի դեմ հակամարմինները (անցակետային արգելակիչներ) նույնպես ինքնափոխպատվաստումից հետո պահպանողական բուժման ուշագրավ ռազմավարություն են։ Բազմակենտրոն կլինիկական հետազոտություններից մեկը, որը գնահատել է պեմբրոլիզումբը ընդունումը փոխպատվաստումից հետո, վերջերս ցույց է տվել հետաքրքիր արդյունքներ հիվանդության տևական վերահսկողությամբ։

Ո՞ր ռազմավարությունն ընտրել հետինքնափոխպատվաստումային ախտակրկնությամբ հիվանդների համար կամ նրանց, ովքեր ենթակա չեն փոխպատվաստման

Վերջին տարիներին ԲՎ-ն և PD1-ի դեմ հակամարմինները այն երկու Նոր բուժամիջոցներն են, որոնք վերափոխել են հետինքնափոխպատվաստումային ախտակրկնությամբ

հիվանդների կանխատեսումը, որոնց ապրելիության մեղիանը 2 տարի էր։ Բուժման այս տարբերակները հասանելի են նաև այն հիվանդների համար, որոնք ենթակա չեն ինքնափոխպատվաստման (տարիքի, ուղեկցող հիվանդությունների կամ բուժակայուն հիվանդության պատճառով)։

Թունազդեցության պրոֆիլները բավականին բարենպաստ են։ Բուժումն ընտրվում է Նախկին բուժումների պատասխանի, ուղեկցող հիվանդությունների և Թունազդեցության պրոֆիլի հիման վրա։ Որպեսզի բուժման թունավոր լինելը նվազագույնի հասցվի՝ պատասխան ունենալու հավանականություններն օպտիմալացնելով, հաճախ Նախապատվությունը տրվում է միաբուժմանը։

Բրենտուքսիմաբ վեդոտիկ կիրառությունը

Ի սկզբանե այս համատեքստում մշակված ԲՎ-ն (16 շրջափուլ, 1,8 մգ/կգ/3 շաբաթ) Պարեմի և դեղորայքի վաղությունը (ԱՄՆ) հաստատել է 2011 թվականին։ Ընդհանուր պատասխանը կազմել է 75%, այդ թվում՝ լիակատար պատասխանը՝ 33%։ Պատասխանի մեղիանային տևողությունը եղել է 6 ամիս, իսկ լիակատար ախտադադարում գտնվող հիվանդների համար՝ ավելի քան 20 ամիս։ Յուրաքանչյուր ԸԱ-ն 41% է, իսկ ԱՄԱ-ն՝ 22%։ Լիակատար ախտադադարի հասած 33% հիվանդների հնգամյա ԸԱ-ն 64% է, իսկ ԱՄԱ-ն՝ 52%։

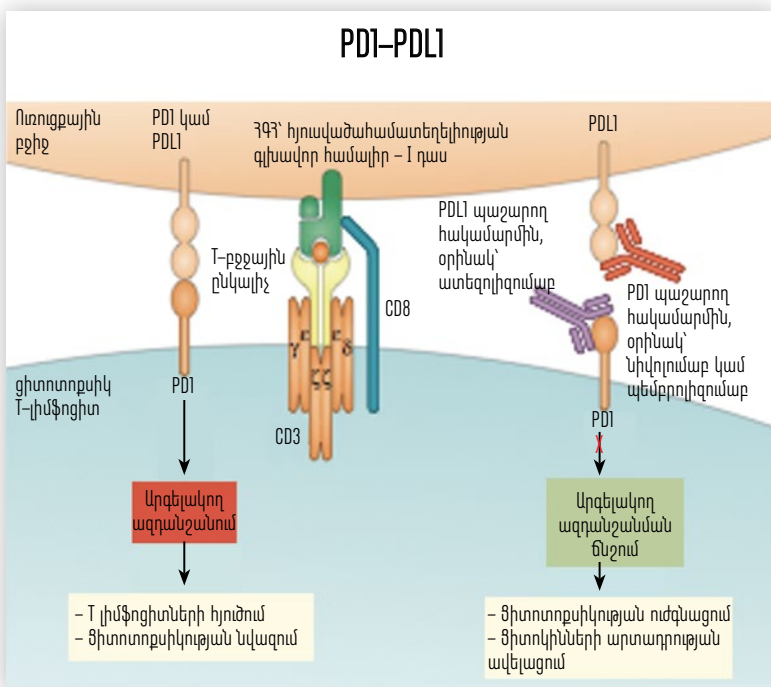
Տասներեք հիվանդ դեռևս լիակատար ախտադադարում է՝ 69 ամիս մեղիանով հսկողությունից հետո (ԲՎ-ի ստացված շրջափուլերի մեղիանը 14 է), այդ թվում՝ 9 չալափոխպատվաստված հիվանդ։ Այսպիսով, հիվանդների 10 %-ը կարող է ապացինվել ԲՎ-ով որպես միաբուժում։ Այդ հիվանդների բնութագրերն են՝ երիտասարդ տարիք, արտաավշահանգուցային ախտահարում և ԲՎ-ի վաղաժամ կիրառում⁶։

Բուժումը դյուրատար է։ Նեյրոպաթիան հիմնական անցանակալի երևույթն է, որը հանգեցնում է բուժման դադարեցման և էականորեն ազդում է կյանքի որակի վրա. առաջին ախտանշանների ի հայտ գալուն պես անհրաժեշտ է դեղաչափի կրճատում մինչև 1,2, ապա՝ 0,9 մգ/կգ։ Բուժման շրջափուլերի միջև 4- կամ 6-շաբաթյա ընդմիջումը նույնպես կարող են նվազեցնել թունազդեցությունը՝ չնվազեցնելով արդյունավետությունը։ Մեկ տարվա ընթացքում 16 շրջափուլի նշանակումն է մարիդի է։ Ախտանշանային նեյրոպաթիայով կամ այլ կողմնակի երևույթներով ուղեկցվող վաղ լիակատար ախտադադարի դեպքում, ընդհանուր առմամբ, 6-8 շրջափուլը կարող է բավարար լինել՝ հաշվի առնելով ԲՎ-ով կրկնակի բուժման հնարավորությունը ախտակրկնության դեպքում։

ԲՎ-քիմիաթերապիա համակցություններն արդյունավետ են (ԲՎ-բենդամուստին, ԲՎ-դակարբազին), բայց կողմնակի երևույթները խոչընդոտում են երկարատև բուժմանը։

PD1-ի դեմ հակամարմինների կիրառությունը

Իմունային անցակետերի արգելակիչները՝ PD1-ի դեմ հակամարմինները, որոնց արդյունավետության մասին նշվել է Նախափոխպատվաստումային համալրող քիմիաթերապիայի գործելակարգերում, տպավորիչ արդյունքներ են ապահովում հաջորդող բուժական շարքերում։ Նիվոլումաբը ցուցվում է ԲՎ-ից և ինքնափոխպատվաստումից հետո ախտակրկնությամբ հիվանդներին⁷, պեմբրոլիզումբը ցուցումների փոքր-ինչ ավելի լայն շրջանակ ունի՝ բուժակայուն Հոջ-կինի լիմֆոմա, կամ բուժման երեք շաբաթի ձախողում⁸։



Պատկեր 2. PD1-ի դեմ հակամարմինների ազդեցության մեխանիզմը. ըստ Nature Review-ի, 2016:

Ինչ վերաբերում է PD1-ի դեմ հակամարմինների առանձնահատուկ թունազդեցությանը, հիվանդները պետք է շարունակաբար հսկողության տակ լինեն, քանի որ անցանկալի երևույթ կարող է առաջանալ բուժման սկզբում, ընթացքում կամ դրանից հետո: Ամենատարածված կողմնակի երևույթներն են հոգնածությունը, ցանավորումը, քորը, փորլուծությունը, սրտխառնոցը և հոդացավը:

Ո՞րն ընտրել

Այսպիսով, նախկինում ԲԿ չստացած հիվանդների համար այն առաջին ընտրությունն է հետինքնապատվաստումային ախտակրկնությունների դեպքում՝ լիակատար պատասխանի ավելի բարձր ցուցանիշի շնորհիվ PD1-ի դեմ հակամարմինների համեմատ: Մյուսների համար նախընտրելի բուժումը PD1-ի դեմ հակամարմիններն են:

Ներկայումս, նախքան ախտակրկնությամբ կամ բուժակայուն հիվանդների համար կիրառության մեջ դնելը, ԲԿ-ի և PD1-ի դեմ հակամարմինների համակցությունը՝ գնահատող Նոր կլինիկական փորձարկում է անցկացվում:

Կանխատեսման բարելավում ախտակրկնությամբ հիվանդների համար

Նոր դեղանյութերի (ԲԿ և հակա-PD1) շնորհիվ ախտակրկնությամբ հիվանդների կանխատեսումը զգալիորեն բարելավվել է՝ ապրելիության մեդիանը՝ 40 ամիս, հնգամյա ապրելիությունը՝ 41% (ԲԿ-ի կլինիկական հետազոտություն): PD1-ի դեմ հակամարմիններով բուժման վերաբերյալ տվյալները դեռևս մշակված չեն, և դրանց կիրառության շնորհիվ ապաքինման հաստատում ստանալու համար անհրաժեշտ է երկարատև հսկողություն. ֆրանսիական հետազոտության վերջին տվյալները, որոնք հայտնում են PD1-ի դեմ հակամարմիններով բուժման վաղ հասանելիությունից օգտված հիվանդների հնգամյա հսկողության մասին, հաղորդում են, որ հիվանդների 10 %-ը, հավանաբար, կարողացել է ապաքինվել դրանցով միաբուժման միջոցով¹⁰: Ինչ վերաբերում է այլափոխապատվաստման ենթակա հիվանդներին, ներկայիս տվյալների համաձայն, այլափոխապատվաստումը միև

որս այն բուժումն է, որն ունի հիվանդներին ապաքինելու լավագույն հնարավորությունները: Այնուամենայնիվ, PD1-ի դեմ հակամարմինների հայտնվելուց ի վեր դրա դերը և նշանակման ժամկետները ավելի քիչ են հստակեցված: Այլափոխապատվաստումներ կատարվում են միայն բացառիկ դեպքերում:

Ինչ վերաբերում է ախտակրկնությունների համատեքստում ավանդական քիմիաթերապիային, կլինիկական փորձարկումների հնարավորության բացակայության, ինչպես նաև ԲԿ-ով կամ PD1-ի դեմ հակամարմիններով բուժումից հետո ախտակրկնությունների պարագայում, տարբերակ է ավանդական քիմիաթերապիայի կիրառումը՝ նախընտրությունը տալով միաբուժմանը (բենդամուստին, գեմցիտաբին, վինորելբին, լիպոսոմային դոքսոռոբիցին):

Նոր դեղանյութերը բարելավում են ախտակրկնությունների բուժումը

Հոջկինի լիմֆոման ունի լավ կանխատեսում: Ախտակրկնությամբ հիվանդների բուժումը զգալիորեն բարելավվել է բրենտուքսիմաբ վեդոտինի և PD1-ի դեմ հակամարմինների շնորհիվ, ինչը հարցականի տակ է դնում այլափոխապատվաստման կիրառությունը:

Ինչպես մյուս արյունաբանական հիվանդությունների դեպքում, կենսաբանության, պատկերային հետազոտության և իմունաբուժության առաջընթացն ապագայում հնարավորություն կտա սահմանափակելու թունավոր բուժումները՝ անհատականորեն հարմարեցնելով բուժական ռազմավարությունը:

ԻՄԱՆԱԿ ԱՎԵԼԻՆ

- LYSA (Lymphoma Study Association – Լիմֆոմայի հետազոտման ասոցիացիա) խմբի կայք. experts-recherche-lymphome.org
- Առողջապահության բարձրագույն ատյանի կայք www.has-sante.fr. Հոջկինի լիմֆոմայի խնամքի ուղեցույց (ֆրանսերեն)

RÉSUMÉ RECHUTE DU LYMPHOME DE HODGKIN : TRAITEMENTS DE DEUXIÈME LIGNE ET SUIVANTES

Les patients en échec de traitement de première ligne peuvent être guéris par une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une intensification thérapeutique et d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Cette stratégie thérapeutique est envisageable chez des patients éligibles sur leur âge, avec une maladie chimiosensible au rattrapage et selon les comorbidités associées. Il n'y a pas de standard de traitement en chimiothérapie de rattrapage. Cependant, les patients qui sont en rémission complète prégreffe ont le meilleur pronostic. Des associations de traitement de rattrapage, incluant de nouvelles molécules, ont montré des résultats in-

téressants, mais sans essais comparatifs. L'utilisation du brentuximab vedotin en traitement d'entretien post-autogreffe a été évalué pour les patients à haut risque de rechute, permettant une amélioration significative de la survie sans progression. L'allogreffe est une option curative pour les rechutes post-autogreffe ; cependant, le traitement par immunothérapie avec les anti-PD1 remet en question le rôle et le timing de l'allogreffe.

SUMMARY RELAPSE OF HODGKIN'S LYMPHOMA: 2ND AND SUBSEQUENT LINE TREATMENTS

Patients who fail first-line treatment can be cured with salvage chemotherapy followed by intensified therapy

and hematopoietic stem cell autotransplantation. This treatment strategy is feasible for patients who are eligible based on their age, with chemosensitive disease and associated comorbidities.

There is no standard of care for salvage chemotherapy, but patients who are in complete remission prior to transplantation have the best prognosis. Combinations of salvage therapy, including new molecules, have shown interesting results, but without comparative trials.

The use of brentuximab vedotin as a maintenance treatment post autotransplant has been evaluated for patients at high risk of relapse, resulting in a significant improvement in progression-free survival.

Allograft is a curative option for postautotransplant relapse; however, immunotherapy with antiPD1 calls into question the role and timing of allograft.

ՀՊՈՒՄՆԵՐ

1. Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T, Maragulia JC, Vanak JM, Zelenetz AD, et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2010;116(23):4934-7.
2. Adams HJA, Kwee TC. Prognostic value of pretransplant FDG-PET in refractory/relapsed Hodgkin lymphoma treated with autologous stem cell transplantation: Systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol* 2016;95(5):695-706.
3. Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, Re A, Bonfichi M, Zilioli VR, et al. Bendamustine in combination with gemcitabine and vinorelbine is an effective regimen as induction chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: Final results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2016;34(27):3293-9.
4. Wilke C, Cao Q, Dusenbery KE, Bachanova V, Lazaryan A, Lee CK, et al. Role of consolidative radiation therapy after autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(1):94-102.
5. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al, AETHERA Study Group. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;385(9980):1853-62.
6. Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016;128(12):1562-6.
7. Fanale M, Engert A, Younes A, Armand P, Ansell S, Zinzani PL, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma after autologous transplant: Full results after extended follow-up of the phase II Checkmate 205 trial. *Hematol Oncol* 2017;35(suppl 2):135-6.
8. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al; KEYNOTE-087. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/ refractory classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35(19):2125-32.
9. Herrera AF, Moskowitz AJ, Bartlett NL, Vosee JM, Ramchandren R, Feldman TA, et al. Interim results from a phase 1/2 study of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol* 2017;35(suppl 2):85-6.
10. Manson G, Herbaux C, Schiano JM, Casasnovas O, Stamatoullas A, Deau B, et al. Can nivolumab alone cure patients with relapse or refractory Hodgkin lymphoma? A 5-year analysis of the French early access program. *Br J Haematol* 2022;198(1):203-6.



Santé Arménie

Soigner, former et bâtir en Arménie

Հոջկինի լիմֆոմայի կապակցությամբ բուժված հիվանդների երկարաժամկետ հսկողություն

Բուժումների թունավոր ազդեցությունը կյանքի որակի վրա

Հոջկինի լիմֆոման (ՀԼ) քիմիաթերապիայով և ռադիոթերապիայով ապացինվող քաղցկեղ է: Այս բուժումների հետևանքները երկու կարգի են՝ այսպես կոչված, օրգանային՝ օրգանների վրա ազդեցության հետևանքներ, որոնք ուղղակիորեն կապված են քիմիաթերապիայի և ռադիոթերապիայի հետ, և հիվանդության ու բուժումների ազդեցություն կյանքի որակի վրա և հոգեւոր-ցիալական հետևանքներ:

Խոշոր համաճարակաբանական հետազոտությունները հնարավորություն են տալիս ստանալու օրգանների վրա թունավոր ազդեցության հավելյալ վտանգի պատկերը: Դրանք հիմնականում տեղեկատվություն են տրամադրում երկրորդային քաղցկեղի վտանգի և սիրտ-անոթային հիվանդությունների առաջացման վերաբերյալ: Այս հետազոտությունների տվյալների մեկնությունը կարող է խրթին լինել՝ հաշվի առնելով ժամանակի ընթացքում բուժման սխեմաների փոփոխությունները, հատկապես՝ կապված ճառագայթային բուժման (ռադիոթերապիա) մեթոդների հետ՝ չափաքաթիկների և ճառագայթման ենթակա տեղամասերի չափերի առումով: Այդուհանդերձ, այս հետազոտությունների առավելությունը շատ երկարատև հսկողությունն է, ինչը հնարավորություն է տալիս, ժամանակի կտրվածքով, ավելի լավ գնահատելու վտանգը:

Երկրորդ քաղցկեղի վտանգի ավելացում

Երեք համաճարակաբանական հետազոտություններում, որոնք վերլուծել են 1963-ից մինչև 2001 թվականները բուժված հիվանդների տվյալները^{1,3}, երկրորդ քաղցկեղի հարաբերական վտանգը, ընդհանուր բնակչության համեմատ, եղել է 2,62-ը 5-ի: Հետազոտություններից մեկում՝ 40 տարվա հսկողությամբ, երկրորդային քաղցկեղով կուտակային հիվանդացությունը եղել է 43,6% (պատկեր 1): Հավելյալ վտանգը, կարծես, չի նվազել այս հետազոտությունների վերջին ժամանակահատվածում՝ 1990-ից մինչև 2000 թվականները: Այնուամենայնիվ, երկրորդային քաղցկեղի վտանգը 60 %-ով փոքր է, երբ հիվանդները չեն ստանում ճառագայթաբուժում, և 40 %-ով փոքր՝ ճառագայթման ավելի փոքր դաշտով ճառագայթաբուժման դեպքում «թիկնոցաձև» (ներառում է պարանոցը, վերանրակային հատվածները, անութափոսերը, միջնորմը) ճառագայթման համեմատ: 1993-ից 2003 թվականներին քիմիաթերապիայով և ռադիոթերապիայով

բուժված տեղայնացված փուլի ՀԼ-ի հետազոտությունը ցույց է տվել, որ երկրորդային քաղցկեղով կուտակային հիվանդացությունը 10-րդ և 20-րդ տարում եղել է, համապատասխանաբար, 5% և 27%⁴: Այդուհանդերձ, վերջին հետազոտություններն ավելի հուսադրող են երկրորդային քաղցկեղի վտանգի նվազեցման առումով: Ծվեդական գրանցամատյանների 1999-2005 թվականների վերլուծությունը ԱԲՎԴ (ադրիամիցին-բլետմիցին-վինբլաստին-դակարբազին) քիմիաթերապիայի 2-4 շրջափուլ, ապա՝ ճառագայթման սահմանափակ դաշտով «ժամանակակից» ճառագայթաբուժում անցած հիվանդների շրջանում բացահայտել է սահմանափակ հավելյալ վտանգ (վտանգների հարաբերակցությունը (ՎՅ) 1,5), բայց ոչ լիովին նույնական ընդհանուր բնակչության շրջանում հավելյալ վտանգին⁵: Այս հետազոտության սահմանափակումն անշուշտ այն է, որ հսկողության տևողությունը դեռևս այդքան էլ նշանակալի չէ:

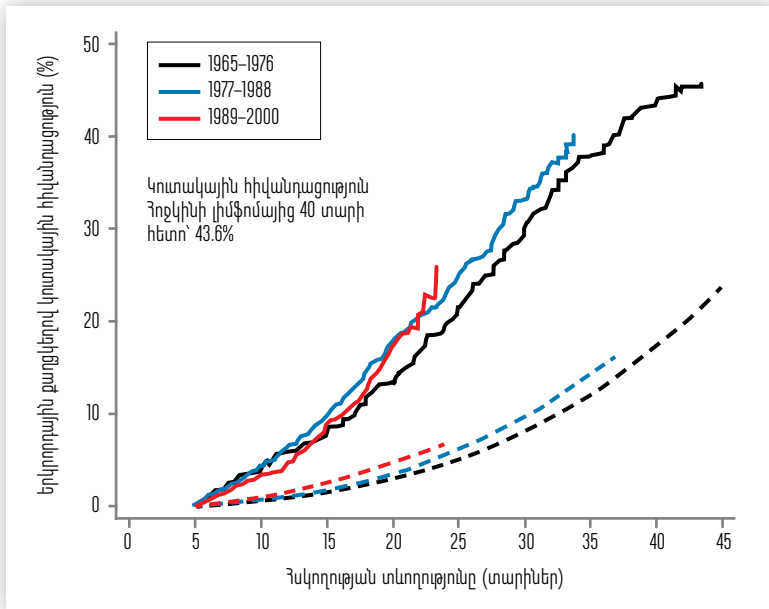
Ո՞րն է երկրորդային քաղցկեղի հավելյալ վտանգի հսկողության չափորոշիչը

Հսկողության առանձնահատկությունների վերաբերյալ գիտական հանրությունների չափորոշիչները միմյանցից շատ տարբերվող են ընդհանուր բնակչության շրջանում առաջարկվող սքրինինգների համեմատ⁶: Սքրինինգը կարող է վերաբերել կրծքագեղձի, թոքերի, մարսողական համակարգի, մաշկի և վահանաձև գեղձի քաղցկեղին: Դա հիմնականում կրծքավանդակի ճառագայթաբուժում ստացած երիտասարդ, իգական սեռի բուժառուների կրծքագեղձի քաղցկեղի սքրինինգն է, որը համեմատաբար տարածված է տարբեր ուղեցույցներում:

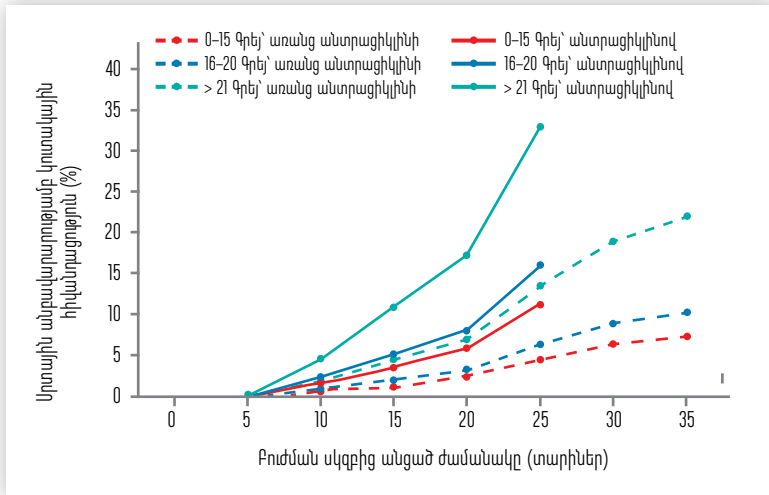
Ֆրանսիայի Առողջապահության բարձրագույն ատյանի խորհրդատվության համաձայն՝ իգական սեռի բուժառուների շրջանում սքրինինգի անցկացումը ներառում է մինչև 30 տարեկան և/կամ ճառագայթաբուժմանը հաջորդող 7 տարվա ընթացքում ամենամյա կլինիկական զննում: Սկսած 30 տարեկանից և ճառագայթաբուժման ավարտից 8 տարի անց կլինիկական զննումն իրականացվում է կիսամյակը մեկ անգամ, իսկ տարին մեկ կատարվում է պատկերային հետազոտություն, որը համատեղում է կրծքագեղձի մագնիսառեզոնանսային շերտագրությունը (ՄՌՇ), մամոգրաֆիան (մեկ հատույթ ամեն կրծքագեղձի համար)՝ զուգակցված կրծքագեղձի հնարավոր ուլտրաձայնային

Էրվե Գեկիեր
Կլինիկական արյունաբանության ծառայություն, Լիոնի քաղաքացիական հոսպիտալներ, Լիոն-Սյուդ հիվանդանոց, Պիեռ-Բենիտ, Ֆրանսիա
herve.ghesquieres@chu-lyon.fr

Է. Գեկիերը հայտնում է, որ մասնակցել է Gilead և Roche ընկերությունների որոշ միջոցառումների (խորհրդատվություն և գիտաժողովներ), BMS և AbbVie ընկերությունների համար՝ գիտաժողովներին:



Պատկեր 1. Երկրորդային քաղցկեղի վտանգի գնահատումը ըստ 1965-2000 թվականներին շրջկլինի լիմֆոմայի կապակցությամբ բուժում ստացած 3905 հիվանդի ներգրավմամբ իրականացված հետազոտության: Դեռ զժերը ցույց են տալիս հիվանդացությունը շրջկլինի լիմֆոմայով հիվանդների շրջանում, իսկ կետագծերը՝ ընդհանուր ազգաբնակչության շրջանում սպասվողը: Դամաձայն հղում 6-ի, որում պարզեցված ներկայացված է հղում 3-ի հրապարակումից վերցված պատկերը:



Պատկեր 2. Սրտային անբավարարության վտանգի գնահատում կախված ճառագայթաբուժման միջին չափաբաժնից (ձախ փորոք) և անտրացիկլիններով քիմիաթերապիայի ղեղաչափերից: Դամաձայն հղում 8-ի:

հետազոտությամբ (ՈԲՁՀ) ըստ ճառագայթաբանի հայեցողության: Սկսած 65 տարեկանից և առանց վերին տարիքային շեմի խորհուրդ է տրվում կլինիկական գնում՝ կիսամյակը մեկ անգամ, և ամենամյա մամոգրաֆիա (երկու հատույթ ամեն կրծքագեղձի համար) հնարավոր է՝ կրծքագեղձի լուսուցիչ ՈԲՁՀ-ի իրականացմամբ:

Հսկողությունն ու գնահատումները պետք է կատարվեն ռադիոթերապևտի, արյունաբանի, մասնագիտացված ճա-

ռագայթաբանական թիմի, ընտանեկան բժշկի և հիվանդի գինեկոլոգի հետ խորհրդակցելուց հետո՝ անհատականացված խորհուրդներ տալու և օպտիմալ հսկողություն ապահովելու նպատակով:

Ըստ Նիդերլանդների BETER (*Better care after Hodgkin lymphoma: Evaluation of long-term Treatment Effect and screening Recommendations*) Բարելավված խնամք շրջկլինի լիմֆոմայից հետո, բուժման երկարաժամկետ ազդեցության գնահատում և խորհրդատվություն սքրինինգի վերաբերյալ) կոնսորցիումի ուղեցույցի այլ քաղցկեղների համար հատուկ սքրինինգներ չեն նախատեսվում, բացի նրանցից, որոնք իրականացվում են ընդհանուր բնակչության շրջանում հայտնաբերման համար, քանի որ դրանց ազդեցությունը հիվանդացության և մահացության վրա ապացուցված չէ⁷:

Սիրտ-անոթային բարդությունների հսկողություն

Սիրտ-անոթային բարդությունները նույնպես առաջնահերթ բուժման ենթակա հետևանքներ են՝ հիվանդացության և մահացության տեսանկյունից: Խոշոր համաճարակաբանական հետազոտությունները հաստատում են անտրացիկլիններ պարունակող քիմիաթերապիայի դեպքում սրտի հիվանդությունների առաջացման մեծ վտանգը, որը գծայնորեն աճում է՝ կախված դեղաչափից^{8,9}: Նույնը վերաբերում է միջնորմի ճառագայթաբուժմանը՝ սրտի շրջանում ստացված ճառագայթման դեպքում (սկսած 20 Գր չափաբաժնից) վտանգի մեծացմամբ⁸ և անտրացիկլինների կիրառության ընթացքում կուտակային ազդեցությամբ (պատկեր 2):

Սրտի առավել հաճախ դիտարկվող հիվանդություններն են փականների հիվանդությունները, առիթմիան, սրտային անբավարարությունը և սրտի իշեմիկ հիվանդությունը⁹: Հետազոտությունները կարևորում են հիվանդների երկարաժամկետ հսկողությունը և, հատկապես, սիրտ-անոթային վտանգի մյուս գործոնների վերահսկողությունը (դիսլիպիդեմիա, շաքարային դիաբետ, զարկերակային գերճնշում, գիրացում, ծխելը)⁹: Ծվեդիայում վերջերս իրականացված հետազոտությունը, որն ընդգրկել է 1999-ից 2005 թվականներին ՀԼ-ի տեղայնացված փուլերի կապակցությամբ բուժված հիվանդների (ԱԲՎԴ-ի 2-4 շրջափուլ և սահմանափակ դաշտով ճառագայթաբուժում՝ 30 Գր չափաբաժնով), հաստատում է սիրտ-անոթային հիվանդությունների թեև սահմանափակ, բայց մշտապես առկա հավելյալ վտանգը՝ նույնատիպ բնութագրերով բնակչության համեմատ (20% ընդդեմ 16 %-ի)⁶: Սիրտ-անոթային վտանգների հսկողությանն առնչվող խորհրդատվական ուղեցույցները նույնպես շատ տարբեր են⁶: BETER կոնսորցիումի ուղեցույցները ամենամոտն են արդի կլինիկական պրակտիկային. սրտաբանական հետազոտությունն իրականացվում է բուժման ավարտին, այնուհետև՝ ամեն 5 տարին մեկ⁷: Սիրտ-անոթային տարբեր հետազոտությունների ցանկն անհրաժեշտ է քննարկել սրտաբանի հետ: Իրապես, պսակաձև անոթների համակարգչային շերտագրության միջոցով կանոնավոր կերպով իրականացված հսկողությունն ի հայտ է բերել շեղումներ այնտանջաններ չունեցող հիվանդների 26 %-ի շրջանում, ընդ որում՝ շեղումների 15 %-ը հայտնաբերվել է առաջին 5 տարիների ընթացքում¹⁰:

ՀՈՋԿԻՆԻ ԼԻՄՖՈՄԱ

ՀՈՋԿԻՆԻ ԼԻՄՖՈՄԱՅԻ ԴԵՄ ԲՈՒԺՎՈՂ ՀԻՎԱՆՊՆԵՐԻ ՀԱԿՈՂՈՒԹՅԱՆ ԱՌԱՋԱՐԿ-ՉԱՓՈՐՈՑԻՉ

Հսկողություն	Հիվանդների ենթախումբ	Հսկողության եղանակներ	Կանխարգելում
Դոջկինի լիմֆոմա	Բոլոր հիվանդները	Առաջին շարքի բուժման ավարտին լիակատար ախտադադարի հասնելուց հետո (ՊԱՑ) խորհուրդ չի տրվում համակարգված կերպով պատկերային հետազոտություն իրականացնել՝ բացառությամբ կլինիկական շեղումներով կամ ախտանշանային դեպքերի: Նեղ մասնագիտական խորհրդատվությունները կարող են կատարվել հետևյալ հաճախությամբ՝ - 1-ին տարի՝ 4 ամիսը մեկ, - 2-րդ տարի՝ 6 ամիսը մեկ, - 3-5-րդ տարի՝ տարին մեկ - 5 տարի հետո՝ ընտանեկան բժշկի հսկողություն	
Վահանաձև գեղծ	Պարանոցի ճառագայթաբուժում	1-3-րդ տարի՝ կլինիկական զննում տարին մեկ անգամ Այնուհետև՝ 3 տարին մեկ Ամենամյա հորմոնային գնահատում՝ ԹՏՀ	
Սիրտ	Անտրացիկլիններով քիմիաթերապիա +/- միջնորմի ճառագայթաբուժում	Սրտաբանական գնահատում էՍԳ-ով և սրտի ՈւՅԳ-ով - բուժման ավարտին. - առնվազն ամեն 5 տարին մեկ անգամ և սրտաբանի հայեցողությամբ, մասնավորապես՝ լրացուցիչ սրտաբանական հետազոտության դեպքում	Սիրտ-անոթային վտանգների կառավարում
Կրծքագեղձի քաղցկեղ	Կրծքավանդակի և/կամ անոթափոսի ճառագայթաբուժում ստացած կին	Մինչև 30 տարեկանը և/կամ ճառագայթաբուժմանը հաջորդող 7 տարվա ընթացքում կլինիկական զննում տարին մեկ անգամ: Սկսած 30 տարեկանից և ճառագայթաբուժման ավարտից 8 տարի անց՝ կլինիկական զննում ամեն կիսամյակը մեկ, և պատկերային հետազոտություն՝ տարին մեկ անգամ՝ համատեղելով կրծքագեղձի ՄՌՑ-ն, մամոգրաֆիան (մեկ հատույթ՝ ամեն կրծքագեղձի համար) +/- կրծքագեղձի ՈւՅԳ: 65 տարեկանից հետո և առանց վերին տարիքային շեմի՝ կլինիկական զննում ամեն կիսամյակը մեկ, և մամոգրաֆիա (երկու մեկ հատույթ՝ ամեն կրծքագեղձի համար) +/- կրծքագեղձի ամենամյա ՈւՅԳ:	
Թոքեր	Բուժում բլեոմիցինով կրծքավանդակի ճառագայթաբուժում	Համակարգված կերպով հսկողության կարիք չկա, բացառությամբ գնահատման կամ բուժման ընթացքում շեղումների (ԾԳԹ- ԱՄԴՈՒ) կամ վտանգի գործոնների (ծխել) դեպքերում	Մխելուց հրաժարվել
Ոսկրեր	Կորտիկոստերոիդներ՝ զուգակցված քիմիաթերապիայի հետ	Համակարգված կերպով հսկողության կարիք չկա, սակայն վտանգի գործոնների դեպքում իրականացնել ընդհանուր բնակչության շրջանում նախատեսված հետազոտությունները	
Վարակ	Քիմիաթերապիա Ախտակրկնության կապակցությամբ փոխպատվաստված հիվանդներ	Համակարգված կերպով հսկողության կարիք չկա, սակայն խթանել վարակների դեմ վերապատվաստումները	խորհրդատվություն կլինիկական նշանների կարագայում
Վերարտադրություն	Քիմիաթերապիա ստացած հիվանդներ	Արական սեռի հիվանդների համար՝ սերմահեղուկի հետազոտություն (սպերմագրություն) քիմիաթերապիայի ավարտից 1 տարի անց: Իգական սեռի հիվանդների համար՝ առանձնահատուկ հսկողություն:	Վտանգների մասին իրագեկում նախքան բուժման մեկնարկը

Աղյուսակ. էՍԳ էլեկտրասրտագրություն, ՈւՅԳ՝ ուլտրաձայնային հետազոտություն, ԹՏՀ՝ թիրեոտրոպ հորմոն, ՄՌՑ՝ մագնիսառեզոնանսային շերտագրություն, ԾԳԹ-ԱՄԴՈՒ՝ շնչառական գործառնությունների թեստ – ամխաձնի մոնոքսիդի դիֆուզիայի ունակություն, ՊԱՑ՝ պոզիտրոնային արտանետման շերտագրություն

Բուժումների այլ հեռանկներ

Պարանոցի ճառագայթաբուժման կիրառությունը պահանջում է վահանաձև գեղձի հսկողություն՝ թիրեոտրոպ հորմոնի (ԹՏՀ) տարեկան չափաբաժնի որոշմամբ⁷:

ճառագայթաբուժման դաշտի կրճատումը հանգեցրել է թոքերի ճառագայթային հիվանդությունների հաճախականության նվազման: Շնչառական հիվանդությունների հաճախականությունը, կարծես, ավելի մեծ է, քան ընդհանուր բնակչության շրջանում (7% ընդդեմ 2 %-ի), ընդ որում՝ հետազոտություններից մեկում՝ երկրորդային ասթմայի ավելի շատ

դեպքերով⁵: Կլինիկական նշանների կամ վտանգի այլ գործոնների բացակայության դեպքում թոքերի գործառնությունների թեստերով առանձնահատուկ հսկողության օգտակարությունը չի ապացուցվել⁷:

Աղյուսակը ամփոփում է ՀԼ-ի կապակցությամբ բուժվող հիվանդների համար «օրգանային» հսկողության սկզբունքները՝ հաշվի առնելով այն փաստը, որ ուղեցույցները տարբեր են՝ կախված երկրից ու գիտական հանրությունից^{6,7}, և պետք է հարմարեցվեն յուրաքանչյուր հիվանդի առանձնահատկություններին:

Շվեդական գրանցամատյանի շատ մանրակրկիտ հետազոտությունը հաստատում է, որ նախկինում ՉԼ-ի դեմ բուժված հիվանդների շրջանում բուժօգնության դիմելու ավելի մեծ հաճախականություն կա, ինչն արտահայտվում է բուժման մեկնարկից հետո 10 տարվա ընթացքում բժշկական խորհրդատվությունների կրկնապատկմամբ և բուժման ավարտից հետո 6 տարվա ընթացքում եռակի շատ հոսպիտալացումներով¹¹:

Հոգեւոցիալական հետևանքների խնդիրները վաղ և լավ լուրեր

ՉԼ-ի նախադեպով հիվանդների շրջանում այս ոլորտում մեծ աշխատանք է կատարվել՝ հիմնականում այս քաղցկեղի ապաքինվող լինելու և առավելապես երիտասարդների շրջանում դրա առաջացման պատճառով, ներառյալ՝ հատկապես ՉԼ-ի մանկաբուժական կոհորտների երկարատև հսկողությունը¹²: Փաստը, որ մարդ-անհատականության գլխավոր «հիմքերը» դրվում են 18-25 տարեկանում, քաղցկեղի ախտորոշումը, դրա բուժումները և հնարավոր կողմնակի ազդեցությունները կարող են ունենալ հոգեւոցիալական հետևանքներ:

Վերջերս հրապարակված հետազոտությունը, որը վերաբերում էր ՉԼ-ի մանկաբուժական կոհորտի հսկողությանը, որում ընդգրկված երեխաները բուժվել էին ավելի քան 5 տարի առաջ, ի հայտ է բերել ավելի նշանակալի նյարդաճանաչողական խանգարումներ, ընկճախտի ավելի հաճախակի դրվագներ, ազդեցություն կյանքի որակի վրա և անգործության ժամանակահատվածների ավելի մեծ վտանգ՝ ի համեմատ նրանց ընկերների, որոնք ներառվել էին ստուգիչ խմբում¹³: Այդուհանդերձ, ՉԼ-ով երիտասարդ հիվանդների գերակշիռ մեծամասնությունը չի՝ ունենում հոգեւոցիալական հետևանքներ: Այս հետազոտությունը ցույց է տվել, որ հետևանքները մեծապես կախված չեն կիրառված բուժման տեսակից: Դրանք, ըստ երևույթին, փոխկապակցված են վտանգի փոփոխվող գործոնների հետ, ինչպիսիք են գիրացումը, ծխելը և ֆիզիկական ակտիվության անբավարարությունը: Անգամ եթե այսպիսի հետազոտություններով դժվար է հստակորեն սահմանել հոգեւոցիալական խանգարումների պատճառներն ու հետևանքները, առաջարկվում են միջամտության ուղիներ, որոնք միտված

են ընդհանուր բնակչության շրջանում նույնպես առկա վտանգի գործոնների վերահսկմանը:

Մեկ այլ հետազոտության տվյալներով բուժումից հետո ի հայտ եկող ծանր հոգևածությունն է աշխատանք գտնելու դժվարությունների վտանգի գլխավոր գործոնը, ըստ այդմ՝ նաև ֆինանսական դժվարությունների, և բուժօգնության դիմելու հաճախականության բարձրացման¹⁵:

Հոգևածությունը՝ որպես հետևանք

Որպես հետևանք՝ հոգևածության առկայությունը հիմնականում հայտնաբերվել է հատուկ հարցաթղթիկների միջոցով բուժական հետազոտությունների կամ կոհորտային հսկողության շրջանակներում: Դրանցից ստացված հիմնական եզրահանգումը նույնիսկ բուժումից երկար ժամանակ անց այս ախտանշանի բարձր հաճախականության հայտնաբերումն է (հիվանդների մոտ 20 %-ը), ինչը փոխկապակցված է նախնական ախտորոշման ժամանակ հոգևածության վիճակի և տարիքի հետ¹⁵: Մյուս կողմից՝ այն փոխկապակցված չէ՝ ոչ քիմիաթերապիայի ինտենսիվության, ոչ էլ լիմֆոմայի փուլի հետ¹⁵: Սա նպաստում է հիվանդների վիճակի ավելի լավ գնահատմանը բուժումից առաջ և հետո՝ կանխարգելիչ միջոցառումներ իրականացնելու համար:

Անհրաժեշտ է երկարատև հսկողություն

Այս բոլոր տվյալները ցույց են տալիս, որ Հոջկինի լիմֆոմայով տառապող հիվանդների հսկողությունը պետք է լինի բազմամասնագիտական և երկարատև: Բուժումից հետո առաջին տարիներին և, առավել հաճախ, մինչև 5 տարին հսկողությունն իրականացվում է բուժող արյունաբանի կողմից: Կարևոր է, որ խորհուրդները հստակորեն փոխանցվեն ընտանեկան բժշկին՝ երկարաժամկետ հսկողություն ապահովելու համար՝ հաշվի առնելով թունավոր ազդեցությունների վտանգը, որոնք ի հայտ են գալիս բուժումներից երկար ժամանակ անց: Հարկավոր է ներգրավել մասնագիտացված խմբեր (ռադիոթերապստ, ճառագայթաբան, գինեկոլոգ, սրտաբան), որոնք կնշանակեն հսկողության համար խորհուրդ տրվող լրացուցիչ հետազոտությունները: Կարևոր է նաև բացահայտել հիվանդության և բուժումների հոգեւոցիալական հետևանքները և ազդեցությունը կյանքի որակի վրա:

RÉSUMÉ SUIVI AU LONG COURS DES PATIENTS TRAITÉS POUR UN LYMPHOME DE HODGKIN

L'un des défis de la prise en charge du lymphome de Hodgkin est de proposer un traitement curateur en minimisant les toxicités aiguës mais également celles à long terme. Compte tenu des risques des complications à long terme de la chimiothérapie et de la radiothérapie, une surveillance multidisciplinaire doit être effectuée avec un lien privilégié avec le médecin traitant du patient. Elle concerne le risque de survenue de certains cancers secondaires, notamment les cancers du sein, et de toxicité cardiologique. Une attention particulière doit être portée aux conséquences sur la qualité de vie des patients dans l'après cancer, notamment la fatigue et une augmentation du risque de problèmes psychosociaux.

SUMMARY CHALLENGES OF LONG-TERM FOLLOW UP FOR HODGKIN LYMPHOMA SURVIVORS

Challenge of Hodgkin lymphoma care is to obtain a high level of curability and minimize acute toxicities and long-term complications of chemotherapy and radiotherapy. A specific long-term multi-disciplinary follow-up should be organized with an important place of general practitioners. The follow-up concerns the risk of second cancer especially breast cancer and treatment-related cardiovascular diseases. In addition, a careful attention concerns some possible negative effects of the disease and treatments on psychosocial status and quality of life of Hodgkin lymphoma survivors.

ՀՂՈՒՆԵՐ

1. Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GM, Schonfeld SJ, Lynch CF, Storm H, et al. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1489-97.
2. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: A collaborative British cohort study. *J Clin Oncol* 2011;29(31):4096-104.
3. Schaapveld M, Aleman BM, van Eggermond AM, Janus CP, Krol AD, van der Maazen RW, et al. Second cancer risk up to 40 years after treatment for Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;373(26):2499-511.
4. Sasse S, Bröckelmann PJ, Goergen H, Plütschow A, Müller H, Kreissl S, et al. Long-term follow-up of contemporary treatment in early-stage Hodgkin lymphoma: Updated analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials. *J Clin Oncol* 2017;35(18):1999-2007.
5. Lagerlöf I, Fohlin H, Enblad G, Glimelius B, Goldkuhl C, Palma M, et al. Limited, but not eliminated, excess long-term morbidity in stage I-IIA Hodgkin lymphoma treated with doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine and limited-field radiotherapy. *J Clin Oncol* 2022;40(13):1487-96.
6. van Leeuwen FE, Ng AK. Late sequelae in Hodgkin lymphoma survivors. *Hematol Oncol* 2017;35 Suppl 1:60-66.
7. Nijdam A, Dekker N, Aleman BMP, van 't Veer MB, Daniels LA, van der Maazen RW, et al.; BETER consortium. Setting up a national infrastructure for survivorship care after treatment for Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2019;186(4):e103-e108.
8. van Nimwegen FA, Ntentas G, Darby SC, Schaapveld M, Hauptmann M, Lugtenburg PJ, et al. Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: Effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines. *Blood* 2017;129(16):2257-65.
9. Maraldo MV, Giusti F, Vogelius IR, Lundemann M, van der Kaaij MA, Ramadan S, et al.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Lymphoma Group. Cardiovascular disease after treatment for Hodgkin's lymphoma: An analysis of nine collaborative EORTC-LYSA trials. *Lancet Haematol* 2015;2(11):e492-502.
10. Girinsky T, M'Kacher R, Lessard N, Koscielny S, Elfassy E, Raoux F, et al. Prospective coronary heart disease screening in asymptomatic Hodgkin lymphoma patients using coronary computed tomography angiography: Results and risk factor analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(1):59-66.
11. Glimelius I, Eloranta S, Ekberg S, Chang ET, Neovius M, Smedby KE. Increased healthcare use up to 10 years among relapse-free Hodgkin lymphoma survivors in the era of intensified chemotherapy and limited radiotherapy. *Am J Hematol* 2017;92(3):251-258.
12. Pálmarsdóttir R, Kiesbye Øvliisen A, Severinsen MT, Glimelius I, Smedby KE, El-Galaly T. Socioeconomic impact of Hodgkin lymphoma in adult patients: A systematic literature review. *Leuk Lymphoma* 2019;60(13):3116-31.
13. Kreissl S, Mueller H, Goergen H, Mayer A, Brillant C, Behringer K, et al.; German Hodgkin Study Group. Cancer-related fatigue in patients with and survivors of Hodgkin's lymphoma: A longitudinal study of the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol* 2016;17(10):1453-62.
14. Williams AM, Mirzaei Salehabadi S, Xing M, Phillips NS, Ehrhardt MJ, Howell R, et al. Modifiable risk factors for neurocognitive and psychosocial problems after Hodgkin lymphoma. *Blood* 2022;139(20):3073-86.
15. Behringer K, Goergen H, Müller H, Thielen I, Brillant C, Kreissl S, et al. Cancer-related fatigue in patients with and survivors of Hodgkin lymphoma: The impact on treatment outcome and social reintegration. *J Clin Oncol* 2016;34(36):4329-37.



Santé Arménie

Caring, training and building in Armenia

Հոջկինի լիմֆոմայի թիրախային բուժումների և անցակետային արգելակիչներով իմունաբուժման թունավոր ազդեցությունը

Տանելիության՝ ավելի և ավելի հայտնի պրոֆիլներ

ժան-Մարի Միշո, ժուլյեն Լագարովիչի Գյոտտավ-Ռոաի ինստիտուտի արյունաբանության բաժանմունք, Փարիզ-Սակլե համալսարան, Կիլոմֆ, Ֆրանսիա jean-marie.michot@gustaveroussy.fr

Ժ-Մ. Միշոն հայտնում է, որ Ideogen, Glaxosmithkline, Bristol Myers Squibb, Amgen ընկերությունների համար մասնակցել է որոշ միջոցառումների, նաև որ Glaxosmithkline-ը և Bristol Myers Squibb-ը հոգացել են գիտաժողովներին իր մասնակցության ծախսերը, բացի դրանից՝ որ մասնակցել է մոտ 90 դեղագործական լաբորատորիաների իրականացրած կլինիկական փորձարկումների:

Ժ. Լագարովիչին շահ հետապնդելու մասին հայտարարություն չի արել:

Տրանսիայում 2023 թվականի դրությամբ Հոջկինի լիմֆոմայի առաջին շարքի բուժման 2 հիմնապլաններն են մի շարք դեղամիջոցներ համակցող քիմիաթերապիան և դրա հետ զուգակցվող եզրափակիչ ճառագայթաբուժումը՝ տեղայնացված ձևերի դեպքում (ըստ Էնն Արբորի դասակարգման՝ I-II փուլեր)¹։ Խորհուրդ է տրվում ԱԲՎԴ (ադրիամիցին, բլեոմիցին, վինբլաստին և դակարբազին) գործելակարգը, որը բուժման վերջում զուգակցվում է եզրափակիչ ճառագայթաբուժման հետ՝ ի սկզբանե հիվանդությամբ ախտահարված տեղամասերը բուժելու համար։ Այս բուժումը հնարավորություն է տալիս հասնելու լիակատար և տևական ախտադադարի հիվանդների 90 %-ի շրջանում^{2,3}։

Տարածված ձևերի դեպքում (ըստ Էնն Արբորի դասակարգման՝ III և IV փուլեր) երիտասարդ տարիքում (մինչև 60 տարեկան) խորհուրդ է տրվում կիրառել մի շարք դեղամիջոցներ համակցող ավելի ինտենսիվ քիմիաթերապիա՝ ուժգնացված ԲԷԱՅՕՊՊ (բլեոմիցին, Էտոպոզիդ, դոքսոռուբիցին, ցիկլոֆոսֆամիդ, վինկրիստին, պրոկարբազին և արեդնիզոլոն)⁴։ Այս բուժումը հնարավորություն է տալիս հասնելու լիակատար և տևական ախտադադարի հիվանդների 85 %-ի շրջանում։ Համաձայն AHL 2011 կլինիկական հետազոտության՝ եթե ուժեղացված ԲԷԱՅՕՊՊ-ի 2 շրջափուլից հետո ձեռք է բերվում լիակատար նյութափոխանակային ախտադադար, ապա խորհուրդ է տրվում բուժման ինտենսիվության նվազեցում՝ ԱԲՎԴ-ի կիրառությամբ⁴։

Ախտակրկնությունների բուժումը հիմնված է համալրող բուժման՝ մի շարք դեղամիջոցներ համակցող ինտենսիվ քիմիաթերապիայի վրա, իսկ բուժման հետագա ուժեղացումն իրականացվում է սեփական ցողունային բջիջների փոխպատվաստման միջոցով այս բուժմանը ելթակա հիվանդների համար (մինչև 60 տարեկան)^{2,3}։

Ախտակրկնության դեպքում խորհուրդ է տրվում թիրախային բուժում (CD30-ի դեմ հակամարմիններ, բրենտուքսիմաբ վեդոտին) և PD1-ի դեմ հակամարմիններով իմունաբուժումներ (սիվոլումաբ կամ պեմբրոլիզումաբ)։

Բրենտուքսիմաբ վեդոտինի ու PD1-ի դեմ հակամարմինների անվտանգության պրոֆիլները և հիմնական անցանկալի երևույթների վարումն արժե մանրամասնել Հոջկինի լիմֆոմայի ախտակրկնության բուժման համատեքստում և կլինիկական պրակտիկայի տեսանկյունից։

CD30-ի դեմ հակամարմիններով թիրախային բուժում

Հոջկինի լիմֆոմայի վարման շրջանակում միակ թիրախային բուժումը, որը հասանելի և ցուցված է Ֆրանսիայում 2023 թվականից, ուղղված է Հոջկինի լիմֆոմայի բջիջների դասական ուռուցքային նշիչ CD30 ուռուցքային հակածնի (ուռուցքի մեռուկացման գործոնի ընկալիչների գերընտանիքի անդամ 8 (NUS909U8)) դեմ։ CD30-ը բրենտուքսիմաբ վեդոտինի բուժական թիրախն է։ Այն միակլոնային հակամարմին է՝ զուգակցված հակամիկրոխոլոլակային ցիտոտոքսիկ դեղանյութ մոնոմեթիլաուրիստատին E-ի (ՄՄԱ-E) հետ։ Այսպիսով, բրենտուքսիմաբ վեդոտինը վեկտորացված հակամիկրոխոլոլակային ցիտոտոքսիկ քիմիաթերապիա է, որն ուղղված է CD30-դրական բջիջների դեմ⁵։

Բրենտուքսիմաբ վեդոտինի ազդեցության մեխանիզմը

Բրենտուքսիմաբ վեդոտինը (ԲՎ) հակամարմին-դեղամիջոց կոնյուգատ է (ՀԴԿ, ADC՝ antibody drug conjugate), որն անջատում է հակաուռուցքային նյութ, ինչը հանգեցնում է իրենց մակերսին CD30 հակածինն արտահայտող ուռուցքային բջիջների ընտրովի ապոպտոզային մահվան⁶։ Նախակլինիկական տվյալները հնարավորություն են տալիս ենթադրելու, որ ԲՎ-ի կենսաբանական ակտիվությունը բազմափուլ գործընթացի արդյունք է։ Բջջի մակերսին ՀԴԿ-ի միացումը CD30 հակածնին առաջացնում է ՀԴԿ-CD30 համալիրի էնդոցիտոզ (ներկլանում), որն այնուհետև տեղափոխվում է լիզոսոմային հատվածամաս (կոմպարտմենտ)⁶։ Բջջի ներսում պրոտեոլիզային ճեղքման միջոցով ակտիվ բաղադրիչը՝ ՄՄԱ-E-ն, անջատվում է հակամարմիններից։ ՄՄԱ-E-ի միացումը տուբուլինին խաթարում է միկրոխոլոլակային ցանցը բջջում, հանգեցնում բջջային շրջափուլի դադարի և դրսևորվում CD30 հակածնի արտահայտող ուռուցքային բջիջների ապոպտոզային մահվամբ⁶։

Բրենտուքսիմաբ վեդոտինի ցուցումները և օգտակարությունը

ԲՎ-ով CD30-թիրախավորված բուժում խորհուրդ է տրվում ինքնափոխպատվաստումից հետո ախտակրկնության կամ հիվանդության խորացման մեծ վտանգի ելթակա հիվանդներին, ինչպես նաև ինքնափոխպատվաստումից հետո

ախտակրկնության դեպքում, կամ՝ բուժման առնվազն 2 շաբաթից հետո, երբ մի շաբաթ դեղամիջոցներ համակցող ինտենսիվ քիմիաթերապիան այլևս բուժման տարբերակ չէ:

Երրորդ շաբաթում միաբուժում կիրառելիս պատասխանի ընդհանուր ցուցանիշը 75% է, սակայն պատասխանի տևողության մեդիանը համեմատաբար կարճ է (6,7 ամիս)⁴: Հինգ տարվա հսկողությունից հետո հիվանդների փոքր մասը (22%) պահպանում է որակյալ և մնայուն լիակատար պատասխան⁵:

Հիվանդների շրջանում, որոնք տառապում են բուժակայուն և ախտակրկնություններով CD30-դրական դասական Հոջկինի լիմֆոմայով վտանգի գործոնների առկայությամբ, ԲՎ-ով պահպանողական բուժումը ինքնափոխպատվաստումից հետո զգալիորեն բարելավում է առանց խորացման ապրելիությունը (ԱԽՎ) (ԲՎ-ի խմբում ԱԽՎ-ի մեդիանը՝ 42,9 ամիս, միջոցառված պայմանում խմբում՝ 24,1 ամիս)³: Վտանգի հայտնի գործոններն են՝ քիմիաթերապիայի նկատմամբ բուժակայուն հիվանդություն կամ ախտակրկնություն, կամ առաջին շաբաթի բուժումից հետո հիվանդության խորացում 12 ամսվա ընթացքում, կամ արտաավշահանգուցային ախտահարում սեփական ցողունային բջիջների փոխպատվաստմանը (ՍՏՔՓ) նախորդող ախտակրկնության ժամանակ⁷:

ԲՎ-ն նաև հաստատված է նախկինում չբուժված մեծահասակ հիվանդների շրջանում IV փուլի CD30-դրական Հոջկինի լիմֆոմայի բուժման համար՝ ԴՎԴ-ի (դոքսոռուբիցին, վինբլաստին և դակարբազին) հետ համատեղ այդուհանդերձ, այն ներկայումս Ֆրանսիայում չի փոխհատուցվում առաջին շաբաթի բուժումների շրջանակում (մատուցված բժշկական ծառայությունն անբավարար է գնահատվում):

ԲՎ-ն կարող է նաև կիրառվել համալրող քիմիաթերապիայի հետ համատեղ առաջին ախտակրկնության ժամանակ ինքնափոխպատվաստում ծրագրելու նպատակով. սա ժամանակավոր կիրառության խորհուրդ է երկրորդ շաբաթի ցուցումներում՝ նախքան ՍՏՔՓ-ն, երեխաների, դեռահասների և մեծահասակների տիպային քիմիաթերապիայի համակցմամբ^{8,9}: Բուժական հետազոտությունները, հիմնականում՝ II փուլի, ցույց են տվել լիակատար ախտադադարի ցուցանիշի բարձրացում, ինչը հնարավորություն է տալիս ավելացնելու այն հիվանդների թիվը, որոնց համար ինքնափոխպատվաստումը ցուցված է:

ԲՎ-ով միաբուժման դեպքում խորհուրդ է տրվում 1,8 մգ/կգ դեղաչափը, որը ներարկվում է 30 րոպեի ընթացքում կաթիլային ներերակային ճանապարհով՝ ամեն 3 շաբաթը մեկ անգամ, առավելագույնը 16 անգամ (մոտ 1 տարի), եթե տանելիությունը թույլ է տալիս: Հիվանդները, որոնց մոտ հիվանդությունն առնվազն կայունացել է, պետք է ստանան առնվազն 8 և առավելագույնը 16 շրջափուլ^{5,10}:

Բրենտուքսիմաբ վեդոտինի տանելիության պրոֆիլը

Բրենտուքսիմաբ վեդոտինի հիմնական կողմնակի երևույթներն են՝ նեյտրոպենիան (3-րդ և ավելի բարձր աստիճանի հիվանդների 13 %-ի շրջանում), վարակները (ծանր կամ օպորտունիստական հիվանդների 10 %-ի շրջանում), ծայրամասային նեյրոպաթիան (հիվանդների 57 %-ը), կաթիլային ներարկմանը օրգանիզմի հակազդեցությունները (հիվանդների 12 %-ը)¹⁰:

Կլինիկական փորձարկումներում գերզգայունության ռեակցիայի հաճախականությունը 1,2% է¹¹: անաֆիլաքսային արձագանք սովորաբար ի հայտ է գալիս ԲՎ-ով բուժման 2-րդ շրջափուլի ընթացքում (կաթիլային ներարկման սկզբում), այսինքն՝ նախնական իմունացումից հետո և երկրորդ անգամ դեղամիջոցի ազդեցությանը ենթարկվելիս, ինչպես բոլոր իմունաալերգիկ տիպի արձագանքների դեպքում: Ծանր անաֆիլաքսային արձագանքի դեպքում ԲՎ-ով բուժումը հարկավոր է անհապաղ դադարեցնել և իրականացնել համապատասխան բուժում՝ հիմնված անաֆիլաքսիայի վարման վրա, որը, ծանր ռեակցիայի դեպքում, կարող է պահանջել ադրենալին և ինտենսիվ բուժում: Դեղամիջոցի նկատմամբ զգայունության վերացումը կարելի է դիտարկել մասնագիտացված թիմի հետ, օրինակ՝ 12 կամ 16 փուլով, ինչը հնարավորություն կտա ապահովելու ԲՎ-ի տանելի ընդունում միջին և ծանր անաֆիլաքսիայից հետո¹¹:

Կլինիկական պրակտիկայում ամենատարածված կողմնակի երևույթը ծայրամասային նեյրոպաթիան (ՄՆ) է՝ զգայական կամ զգայաշարժական (հիվանդների 13 %-ը): Դա կարող է հանգեցնել բուժման ընդհատման, դեղորայքի ընդունման հետաձգման կամ դեղաչափի կրճատման¹⁰:

ՄՆ-ով հիվանդների շրջանում դրա ի հայտ գալու ժամկետի մեդիանը եղել է 12 շաբաթ (այսինքն՝ բուժման 3-րդ շրջափուլի ընթացքում): II փուլի առանցքային կլինիկական փորձարկումներում (CG035-003 և CG035-004) և III փուլի՝ միաբուժմամբ ռանդոմացված (SGN35-005 և C25001) կլինիկական փորձարկումներում ՄՆ ունեցող հիվանդների մեծամասնության շրջանում (82%) նկատվել է ՄՆ-ի ախտա-նշանների վերացում կամ բարելավում: Բարելավում դիտարկվել է ՄՆ-ի ի հայտ գալուց 16-24 շաբաթ անց¹⁰:

Ներկայումս ՄՆ-ի առանձնահատուկ բուժում չկա: Կլինիկական պրակտիկայում դրա վարումը, ըստ էության, կանխարգելիչ է և հիմնված է բուժման հետաձգման, դրա ընդհատման կամ դեղաչափի կրճատման վրա՝ ըստ հիվանդների կլինիկա-նյարդաբանական գնահատման արդյունքների: Նախկինում էլ ՄՆ ունեցած հիվանդները (քիմիաթերապիայի կամ այլ պատճառներով, օրինակ՝ դիաբետային նեյրոպաթիա) պետք է ամենայն ուշադրությամբ հսկողություն տակ առնվեն ԲՎ-ով բուժման ընթացքում: ՄՆ ցուցմամբ խորհուրդ չի տրվում կիրառել զաբապենտին, պրեզաբալին և ամիտրիպտին: Ծայրամասային նեյրոպաթիայի բուժումը կախված է այն բանից, թե ինչպես է կիրառվում ԲՎ-ն՝ որպես միաբուժում, թե՛ քիմիաթերապիայի հետ համակցված (մանրամասն տեղեկությունները տե՛ս արտադրանքի բնութագրերի նկարագրությունում):

Աղյուսակում ամփոփ ներկայացված են միաբուժման ընթացքում ԲՎ-ի հետ կապված ՄՆ-ի վարման գործնական տարրերը:

Իմունաբուժում անցակետերի արգելակիչներով՝ PD1-ի դեմ հակամարմիններով

PD1-ի դեմ հակամարմինների ցուցումներն ու առավելությունները

Ինտենսիվ քիմիաթերապիայից հետո (ներառյալ ինքնափոխպատվաստումը, երբ այն կիրառելի է) ախտակրկնություն

ՀՈՋԿԻՆԻ ԼԻՄՖՈՄԱ

ԴԵՂԱՉԱՓԻ ՉԱՐԺՈՂԱԿԱՆ ԲՐԵՆՏՈՒՄՆԵՐ ԲՐԵՆՏՈՒՄՆԵՐ ՎԵՂՈՏԻՆՈՎ ՄԻԱՐՈՒՄԸ, ԺԱՄԱՆԱԿ ԶԳԱՑԱԿԱՆ, ԿԱՄ ԾԱՐԺՈՂԱԿԱՆ ԾԱՅՐԱՄԱՍՄԱՑԻՆ ՆԵՅՐՈՂԱԹԻԱՑԻ (ՄՆ) Ի ՉԱՅՑ ԳԱԼՈՒ ԿԱՄ ՎԱՏԹԱՐԱՍԱԼՈՒ ԴԵՊՈՒՄ

Քայական կամ շարժողական ՄՆ-ի ծանրության աստիճանը (Նշանները և այստանշանները [կրճատված նկարագրություն՝ ըստ ԱՆՏՏԳ-ի])	Դեղաչափի փոփոխության սխեմա
I աստիճան (պարէսթեզիա և/կամ ռեֆլեքսների կորուստ՝ առանց գործառնայթի կորստի)	Ծարունակել բուժումը նույն դեղաչափով
II աստիճան (գործառնայթի խաթարում, բայց ոչ՝ առօրյա գործունեության)	Ընդհատել բուժումը՝ մինչև թունազդեցությունը վերադառնա \leq I աստիճանի կամ ելքային վիճակի, այնուհետև վերսկսել բուժումը 1,2 մգ/կգ նվազեցված դեղաչափով՝ հասցնելով առավելագույնին՝ 120 մգ՝ ամեն 3 շաբաթը մեկ անգամ
III աստիճան (առօրյա գործունեության խաթարում)	Ընդհատել բուժումը մինչև թունազդեցությունը վերադառնա \leq I աստիճանի կամ ելքային վիճակի, այնուհետև վերսկսել բուժումը 1,2 մգ/կգ նվազեցված դեղաչափով՝ հասցնելով առավելագույնին 120 մգ՝ ամեն 3 շաբաթը մեկ անգամ
IV աստիճան (հաշմող զգայական նեյրոպաթիա կամ կյանքին սպառնացող կամ լուծանքի հասցնող շարժողական նեյրոպաթիա)	Դադարեցնել բուժումը

Աղյուսակ. Ծանրության աստիճանները՝ համաձայն Քաղցկեղի ազգային ինստիտուտի (*National Cancer Institute, NCI*) Անցանկալի երևույթների միասնական տերմինաբանական չափանիշների (*USQ, CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events*) 3-րդ վերանայման: Տե՛ս նեյրոպաթիա՝ շարժողական, նեյրոպաթիա՝ զգայական, նեյրոպաթիկ ցավ:

ուներող հիվանդներին, ինչպես նաև ԲՎ-ով բուժման ծախսերում հետո կարելի է առաջարկել PDI-ի դեմ հակամարմիններով իմունաբուժում^{2,3}:

Հոջկինի լիմֆոմայի բուժման համար հաստատված PDI-ի դեմ 2 հակամարմիններ են նիվոլումաբը և պեմբրոլիզումաբը, որոնք ներարկվում են ներերակային ճանապարհով: PDI-ի դեմ հակամարմինները արդյունավետ համալրող իմունաբուժում են փոխակերպող Հոջկինի լիմֆոմայի համար: Կիրառվելով առանձին՝ նիվոլումաբն ու պեմբրոլիզումաբը ապահովում են պատասխանի բարձր ցուցանիշներ, սակայն հիվանդների մեծ մասն ունենում է միայն մասնակի պատասխան բուժմանը (ՕԱՅ-ն (օբյեկտիվ պատասխանի հաճախականություն)՝ մոտ 65%, լիակատար պատասխանը՝ 10%՝ փոխակերպումը կամ ՍՏԲՓ-ից հետո խորացում ունեցող հիվանդների դեպքում)²:

Էական փաստ՝ բուժմանը պատասխանը կարող է երկարաձգվել շուրջ 1 տարի տևողության մեղիանով, և հատկապես՝ կայունացման (պատոյի) փուլում³: Բուժմանը լիակատար պատասխանով հիվանդները կարող են պահպանել այն և խուսափել փոխակերպումից, ընդ որում՝ հրապարակված տվյալների համաձայն՝ ներկայումս նրանց հսկողության մեղիանը գերազանցում է 5 տարին^{12,13}:

PDI-ի դեմ հակամարմինների տանելիության պրոֆիլը

Բացի Հոջկինի լիմֆոմայից՝ PDI-ի դեմ հակամարմիններն ունեն բազմաթիվ քաղցկեղաբանական ցուցումներ՝ մելանոմա, բրուխսների քաղցկեղ, մեզոթելիոմա, երիկամների կարցինոմա, գլխի և պարանոցի տափակբջջային քաղցկեղ, միզուղիների էպիթելի (ուրոթելիոմ) կարցինոմա, հաստ և ուղիղ աղիների քաղցկեղ՝ միկրոարբանյակային անկայունությամբ, կերակրափողի տափակբջջային կարցինոմա, ստամոքսի աղեղնակարցինոմա, մաշկի տափակբջջային կարցինոմա և այլն¹⁴: Քաղցկեղաբանական ցուցումներում

հիվանդների հսկողությունը ներկայումս գերազանցում է 10 տարին, իսկ հաղորդված տվյալներում (դեռևս սակավաթիվ) չկան ոչ ուռացած օրգանային թունավորումներ, ոչ երկրորդ քաղցկեղի վտանգ, ոչ էլ ջրոնիկական աուտոիմուն հիվանդության զարգացում^{15,16}:

Հոջկինի լիմֆոմայի բուժման համատեքստում PDI-ի դեմ հակամարմինների անվտանգության պրոֆիլն, ընդհանուր առմամբ, նման է այլ քաղցկեղաբանական ցուցումների ժամանակ դիտարկված պրոֆիլին^{12,13}: Միակ տարբերությունը PDI-ի դեմ հակամարմիններով խթանված գերխորացման բացակայությունն է, մինչդեռ գերխորացումներ արձանագրվել են քաղցկեղով հիվանդների 5-10 %-ի շրջանում¹⁷:

PDI-ի դեմ հակամարմիններով իմունաբուժումն, ընդհանուր առմամբ, ավելի դյուրատար է, քան քիմիաթերապիան՝ հաշվի առնելով անցանկալի երևույթների հաճախականությունը և ծանրության աստիճանը¹⁴: Ծանր և ոչ ծանր անցանկալի երևույթներն ավելի հազվադեպ են PDI-ի դեմ հակամարմինների կիրառության, քան ցիտոտոքսիկ քիմիաթերապիայի դեպքում: Կապված լինելով իմունիտետի հետ՝ դրանք տարբերվում են քիմիաթերապիայի ժամանակ տեղ գտածներից¹⁴:

PDI-ի դեմ հակամարմինների տանելիության պրոֆիլը շատ բազմազան է (ներգատական համակարգի հիվանդություններ, ցանավորում, կոլիտ, թոքերի ինտերստիցիոմալի փոփոխություններ): Գործնականում բոլոր օրգանները կարող են ներգրավվել իմունաբանական արձանագրված մեջ, որի առաջացումը կարող է անկանխատեսելի լինել: Անցանկալի երևույթները երբեմն կարող են ի հայտ գալ նույնիսկ բուժման դադարից հետո (պատկեր 1 և 2):

Այլածին արյունաստեղծ ցողունային բջիջների փոխապատվաստման բարդություններ

Նախկինում նիվոլումաբի ազդեցությանը ենթարկված, ապա այլածին (այդեմ) արյունաստեղծ բջիջներով փոխապատվաստ-

	Քիմիաթերապիա	Իմունաբուժում
Կանխատեսելիություն	Կանխատեսելի	Հարաբերականորեն անկանխատեսելի
Հաճախականություն (չափավոր/ծանր անցանկալի երևույթներ)	Գրեթե բոլոր հիվանդները	Մեծամասնությունը՝ առանց
Անցանկալի երևույթների պրոֆիլ	Լավ նկարագրված	Փոփոխական
Ախտահարված օրգան-համակարգեր/ օրգաններ	Փոքրաթիվ օրգաններ	Ցանկացած օրգան
Անցանկալի երևույթների ի հայտ գալու ժամանակը	Հաստատված	Փոփոխական (անգամ բուժման ավարտից հետո)
Ուշացած անցանկալի երևույթներ (երկրորդային քաղցկեղ, պտղաբերության խնդիրներ)	Հազորդված	Չհազորդված

Պատկեր 1. Քիմիաթերապիայի և իմունային անցակետերի արգելակիչներով իմունաբուժման թունազրեցությունների համեմատության առանցքային կետերը:

ված (այլափոխապատվաստված)՝ Հոջկինի լիմֆոմայով հիվանդների հսկողության ընթացքում դիտարկվել են «փոխապատվաստուն կնդրեմ տիրոջ» (ՓԸՏ) սուր հակազդեցության և փոխապատվաստման հետ կապված մահացության դեպքեր: Ամեն կոնկրետ դեպքում հարկավոր է ամենայն ուշադրությամբ հաշվի առնել այլափոխապատվաստման պոտենցիալ առավելություններն ու փոխապատվաստման հետ կապված բարդությունների վտանգի հնարավոր աճը: Փոխապատվաստման հետ կապված իմունային բարդությունների վտանգից խուսափելու համար խելամիտ է PDI-ի դեմ հակամարմնի վերջին դեղաչափի և այլափոխապատվաստման միջև նվազագույնը 12-շաբաթյա ընդմիջում պահպանել («wash out» ժամանակահատված)՝ Նախորդ բուժման ազդեցությունը հաջորդին չվերագրելու համար^{18,19}:

Այլափոխապատվաստումից հետո PDI-ի դեմ հակամարմիններով բուժվող հիվանդների շրջանում արձանագրվել են ՓԸՏ հակազդեցության ծանր և արագընթաց դեպքեր, որոշները հանգեցրել են մահվան (կլինիկական փորձարկումներից դուրս)^{17,18}: PDI-ի դեմ հակամարմիններով բուժումը կարող է մեծացնել ծանր ՓԸՏ-ի վտանգը: Այլափոխապատվաստված հիվանդների համար հարկավոր է բաղադրել PDI-ի դեմ հակամարմիններով բուժման օգտավետությունը ՓԸՏ-ի վտանգի հետ^{18,19}:

Իմունաբուժման հետ կապված անցանկալի երևույթների ի հայտ գալու ժամանակը և վտանգի գործոնները

Իմունաբուժման հետ կապված անցանկալի երևույթների (ԻԿԱԵ) ի հայտ գալու մեդիանը բուժման մեկնարկից հետո

10-12 շաբաթ է: ԻԿԱԵ-ների առանձնահատկություններից մեկն այն է, որ դրանք կարող են ի հայտ գալ ուշ, երբեմն նույնիսկ բուժման դադարից մի քանի ամիս անց: Ուստի անհրաժեշտ է հատուկ ուշադրություն դարձնել ԻԿԱԵ-ների ի հայտ գալուն, նույնիսկ եթե նախնական տանելիությունը լավ է եղել¹⁴:

Իմունաբուժման հետ կապված անցանկալի երևույթների ի հայտ գալու վտանգի հիմնական գործոնը աուտոդիմուն կամ բորբոքային հիվանդության նախադեպի առկայությունն է: Իմունաբուժման վերսկսման դեպքում նախկինում ԻԿԱԵ ունեցած հիվանդները նաև ենթարկվում են ախտակրկնության վտանգի^{20,21}:

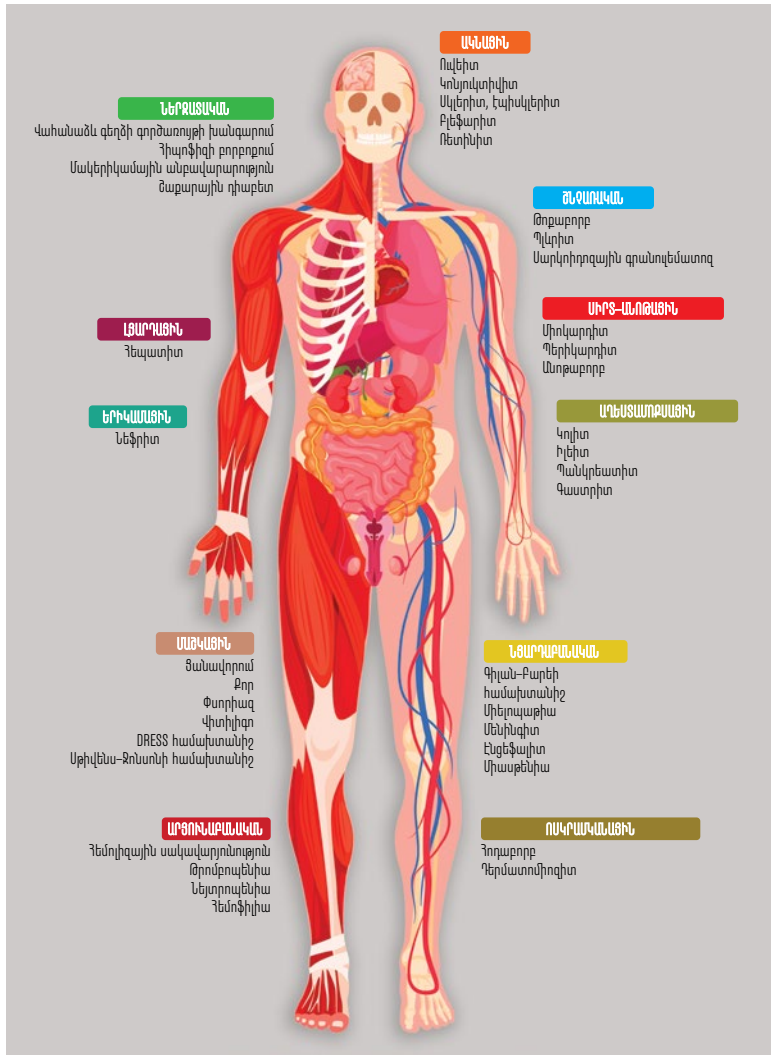
Արյան բազմաթիվ կենսանշաններ, որոնք կանխատեսում են ԻԿԱԵ-ների ի հայտ գալու վտանգի գործոնները, հետազոտման փուլում են, սակայն մինչ օրս որևէ թեստ չի հաստատվել կամ խորհուրդ չի տրվում կլինիկական պրակտիկայում:

Ընդհանուր խորհուրդներ ԻԿԱԵ-ների վարման վերաբերյալ

Բարձրորակ ապացուցողական տվյալների սակավության պատճառով ԻԿԱԵ-ների վարման վերաբերյալ խորհուրդները հիմնված են փորձագետների փոխհամաձայնության վրա²²:

ԻԿԱԵ-ների մեծամասնությունը ծանր չի լինում և ենթարկվում է ախտանշանային բուժման: Այնուամենայնիվ, որոշները կարող են ուղղակիորեն վտանգել կյանքը և պահանջում են վաղ ախտորոշում՝ մասնագիտացված բուժման համար:

Թեև բուժումը տարբեր է կախված ախտահարված օրգան-համակարգից, ընդհանուր առմամբ, իմունային անցակետերի արգելակիչներով (ԻԱԱ) բուժումը կարելի է շարունակել



Պատկեր 2. PDI-ի դեմ հակամարմինների թունազդեցության պրոֆիլը: *Cun Annals of Oncology, 2015* ք: *DRESS*՝ drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (դեղորայքային ռեակցիայ՝ էղզինֆիլիայով և համակարգային ախտանշաններով):

1-ին աստիճանի թունազդեցության մանրակրկիտ հսկողության պայմաններում, բացառությամբ կարդային համակարգի, արյան և սրտի վրա թունավոր ազդեցությունների, որոնք դեպքում բուժումն անհրաժեշտ է ընդհատել, երբ առկա է 1-ին աստիճանի թունազդեցություն:

2-րդ աստիճանի թունազդեցությունների մեծամասնության դեպքում ԻԱԱ-ներով բուժումը կարելի է կասեցնել՝ դիտարկելով այն վերակախված հարցը, երբ ախտանշանները վերանան կամ դառնան 1-ին աստիճանի:

Երկրորդ կամ ավելի բարձր աստիճանի ԻԿԱԵ-ների մեծամասնության (բացառությամբ՝ ներզատական) բուժումը հիմնված է կորտիկոստերոիդների վրա, որոնք նշանակվում են՝ կախված ԻԿԱԵ-ով ախտահարված օրգանից^{22, 23}։ Երրորդ աստիճանի թունազդեցությունը սովորաբար արդարացնում է ԻԱԱ-ով բուժման դադարեցումը և մեծ դեղա-

չափերով կորտիկոստերոիդների նշանակումը: Դրանց դեղաչափը առնվազն 4-6 շաբաթվա ընթացքում հարկավոր է աստիճանաբար կրճատել:

Կորտիկոստերոիդներն արդյունավետ են ԻԿԱԵ-ների դեպքերի մեծ մասի համար: Որոշ ԻԿԱԵ-ներ, որոնք դեղակայուն են կորտիկոստերոիդային բուժման նկատմամբ, կարող են պահանջել լրացուցիչ իմունաճնշիչ բուժում և նեղ մասնագետի վարում (օրինակ՝ ինֆլիքսիմաբի նշանակում աղետամոքսաբանի կողմից): Սովորաբար, ԻԱԱ-ի վերջնական դադարեցումը խորհուրդ է տրվում 4-րդ աստիճանի թունազդեցության դեպքում, բացառությամբ հորմոնային փոխարինող բուժման միջոցով վերահսկվող էնդոկրինոպաթիաների:

ԻԿԱԵ-ների վարման 5 ժամանակային հիմնասյուները

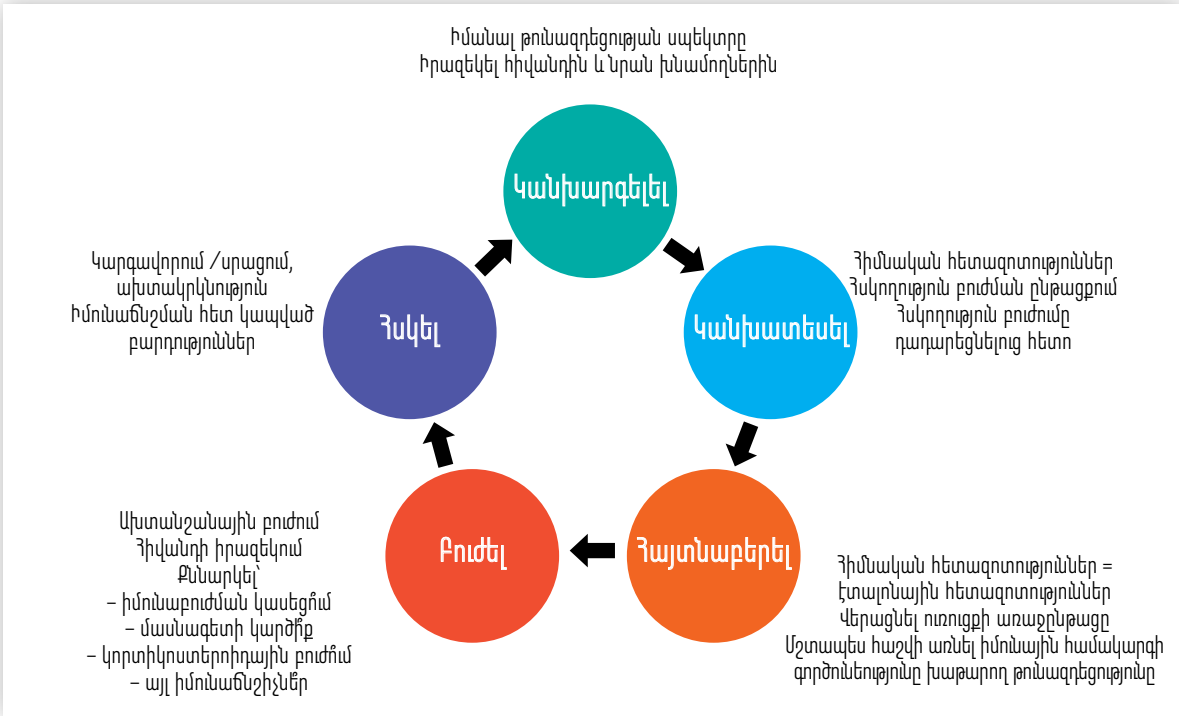
ԻԿԱԵ-ների վարումը հնարավոր է ամփոփ ներկայացնել տրոհելով 5 հաջորդական փուլերի՝ կանխարգելել, կանխատեսել, հայտնաբերել, բուժել և հսկել (պատկեր 3):

Կանխարգելել

Սա, հավանաբար, ամենակարևոր հիմնասյուներից է: Խոսքը հիվանդին, նրա շրջապատին, ինչպես նաև բուժման գործընթացին մասնակից՝ առողջապահության ոլորտի մասնագետներին (բուժքույրեր, դեղագործներ, ընտանեկան և շտապ օգնության բժիշկներ) իմունաբուժման հետ կապված թունավոր ազդեցությունների և դրա առանձնահատկությունների վերաբերյալ իրազեկելու մասին է²⁴։ Հիվանդին հարկավոր է տրամադրել հստակ և մատչելի տեղեկատվություն, և նրան կարող է տրվել «իմունաբուժում ստացող հիվանդի քարտ»՝ տեղեկատվության արձանագրման համար: Հարկ է նախազգուշացնել, որ ցանկացած նոր կամ անսովոր ախտանշան կամ նախկինում գոյություն ունեցող ախտանշանի վատթարացում պետք է կասկածի տեղիք տա իմունաբուժման հետ կապված ԻԿԱԵ-ների մասին և անհապաղ հաղորդվի: Կարևոր է հիշել, որ իմունամիջնորդավորված թունազդեցությունների վարումը հաճախ տարբերվում է ավանդական բուժման (քիմիաթերապիա, թիրախային բուժում և այլն) հետ կապված սովորական թունազդեցությունների բուժումից, և հիվանդներին անհրաժեշտ է խորհուրդ տալ չբարդվել ինքնաբուժությամբ:

Կանխատեսել

Նախքան իմունաբուժում սկսելը խորհուրդ է տրվում որոնել հիվանդի ցանկացած աուտոիմուն հիվանդության նախադեպ, որը կարող է վատթարանալ բուժման ընթացքում²⁴։ Գործնականում անհրաժեշտ է հարցուփորձի ժամանակ որոնել հողերի բորբոքային ցավեր, քրոնիկական փորլուծություն, փտորիազ, ներզատական խանգարումներ (շաքարային դիաբեզ, վահանաձև գեղձի գործառնություն խանգարումներ [դիսթիրոզ]) կամ ցանկացած «քրոնիկական հիվանդություն» կամ «կորտիկոստերոիդների/հակաբորբոքային դեղամիջոցների երկարատև ընդունում»։ Նախկինում գոյություն ունեցած աուտոիմուն հիվանդություններն այլևս իմունաբուժում սկսելու պաշտոնական հակացուցում չեն, այլ՝ կիրառման նախազգուշացում: Եթե նախատեսված է իմունաբուժում, այն պետք է ուղեկցվի ավելի մանրակրկիտ



Պատկեր 3. Կլինիկական պրակտիկայում անցակետային արգելակիչներով իմունաբուժման արդյունքում ի հայտ եկած իմունամիջնորդավորված անցանկալի երևույթների վարման 5 հենայունները: *Համաձայն 24-րդ հղման:*

և բազմամասնագիտական հսկողությամբ: Նախքան PD1-ի դեմ հակամարմիններով բուժում սկսելը հարկվինիկական հետազոտությունները պետք է կրեն համակարգված բնույթ և ներառեն արյան ընդհանուր քննություն, լյարդային թեստեր (ԱՍՍՏ, ԱԼԱՏ, ԳԳՏ, ՀՖ և բիլիռուբիններ), արյան իոնագիր, կրեատինինի մակարդակ, արյան մեջ գլյուկոզայի մակարդակ՝ քաղցած ժամանակ, մեզի քննություն: Անհրաժեշտ է գնահատել վահանաձև գեղձի գործառույթը՝ դրա խնամքարումների բարձր հաճախականության պատճառով հետազոտելով թիրոտրոպ հորմոնը (ԹՏՀ) և թիրոքսինը (T4): Հարկավոր է ձեռքի տակ ունենալ թոքերի պատկերային հետազոտության (բարակ հատույթներով ՀԾ) թարմ արդյունք, որը կարող է կողմնորոշիչ դեր կատարել թոքերի վրա թունավոր ազդեցության պարագայում: Նախքան հակաքաղցկեղային բուժում սկսելը ՄԻԱՎ-ի, վիրուսային հեպատիտ B-ի և C-ի (ՎՅԻԲ և ՎՅԻՇ) շճաբանական քննության իրականացումը պատշաճ կլինիկական գործունեության մաս է: Ցանկացած շեղում, որն առկա է նախաբուժական գնահատման ժամանակ, պետք է ուսումնասիրվի և բուժվի համապատասխանաբար: Ինքնահակամարմինների (օրինակ՝ հակակորոնարային, հակաթիրեոքոքսիդազային, հակաթիրեոքլոբլինային և այլն) կանոնավոր սքրինինգ ներկայումս խորհուրդ չի տրվում:

Հայտնաբերել

ԻԿԱԵ-ների ի հայտ գալու մեդիանը 10 շաբաթ է, և դրանք հայտնաբերելու համար կարելի է ծրագրել խորհրդատվությունը²⁴: Բուժման ընթացքում և դրա դադարեցումից հետո

խորհուրդ է տրվում զգոն լինել ԻԿԱԵ-ներ ի հայտ գալու նկատմամբ, քանի որ դրանք երբեմն կարող են առաջանալ վերջին ներարկումից մի քանի ամիս անց: Գործնականում, բուժման մեկնարկի համեմատ, նոր ախտանշանների ի հայտ գալը կամ կլինիկական, կենսաբանական կամ պատկերային հետազոտությամբ հայտնաբերված կարգավիճակի ցանկացած փոփոխություն պետք է եկազարի ԻԿԱԵ:

Բուժել

ԻԿԱԵ-ների կասկածը կամ ախտորոշումը մշտապես պահանջում է մանրակրկիտ հսկողություն ցանկացած վատթարացում կամ բուժակայունություն հայտնաբերելու համար²⁴: Հիվանդին հարկավոր է իրազեկել ծանրության Նշանների մասին, որոնք պետք է Նրան անհապաղ ուղղորդեն խորհրդատվության: ԻԿԱԵ-ի ախտորոշումից անմիջապես հետո հարկավոր է քննարկել մի շարք տարրեր և իրազեկել հիվանդին հսկողության չափանիշներ, ախտանշանային բուժում, իմունաբուժման կասեցում կամ դադարեցում, կորտիկոստերոիդային բուժման Նշանակում, նեղ մասնագետի խորհրդատվություն: Ախտորոշման դժվարությունների դեպքում նախապատվությունը պետք է տալ իմունաբուժման կասեցմանը, որպեսզի հնարավոր ԻԿԱԵ-ի ծանրացման վտանգ չառաջանա:

Հսկել

ԻԿԱԵ-ների մեծամասնությունը բարենպաստ է արձագանքում իմունաբուժման կասեցմանը և կորտիկոստերոիդներով բուժման մեկնարկին²⁴: Սա վերաբերում է հատկապես

մարտոդակյան համակարգի, թոքերի և լյարդի վրա թունավոր ազդեցությանը: Այնուամենայնիվ, որոշ թունազդեցություններ կարող են ուղեկցվել այնպիսի հետևանքներով, ինչպիսիք են ներզատական համակարգի թունահարումները, որոնք սովորաբար պահանջում են հորմոնային փոխարինող բուժում ամբողջ կյանքի ընթացքում, կամ նյարդաբանական թունահարումները: Կորտիկոստերոիդային բուժման չափազանց արագ կրճատումը կարող է նպաստել ԻԿԱԵ-ի սրացմանը, և այնուհետև հարկ կլինի վերադառնալ կորտիկոստերոիդների մեծ դեղաչափերի՝ էլ ավելի աստիճանական կրճատում իրականացնելու համար: Կորտիկոստերոիդներով (≥ 1 մգ/կգ/օր՝ առնվազն մեկ ամիս շարունակ) կամ որևէ այլ իմունաճնշիչ դեղամիջոցով երկարատև բուժումը հիվանդին ենթարկում է օպորտունիստական վարակի վտանգի: Նման իրավիճակներում խորհուրդ է տրվում իրականացնել կանխարգելում տրիմեթոպրիմ-սուլֆամեթոքսազոլով²⁵:

PD1-ի դեմ հակամարմինների առավել հաճախակի թունազդեցությունների առանձնահատուկ բուժումը՝ օրգան առ օրգան

ԻԿԱԵ-ների մանրամասն վարումը հասանելի է PD1-ի դեմ հակամարմինների բնութագրերի նկարագրերում (ԱԲՆ՝ ապրանքի բնութագրերի նկարագիր) և ակադեմիական խորհրդատվության մեջ: Այստեղ առաջարկվում են ներզատական, մարտոդակյան, ոսկրամկանային համակարգերի, մաշկի, լյարդի և սրտի թունահարումների հետևանք հիմնական ԻԿԱԵ-ների բուժման գլխավոր տարրերը:

Ներզատական համակարգի թունահարում

Իմունային համակարգի հետ կապված ներզատական կողմնակի երևույթները բնութագրվում են ըստ ախտահարված գեղձի կամ օրգանի և ներառում են՝ առաջնային հիպոթիրեոզ, թիրեոտոքսիկոզ, մակերիկամային առաջնային անբավարարություն, հիպոֆիզի բորբոքում (հիպոֆիզիտ) և շաքարային դիաբետ: Ներզատական համակարգի թունահարումների ի հայտ գալու ժամկետի մեդիանը 14,5 շաբաթ է (2-130 շաբաթ լայն միջակայքով)^{22, 23, 26}:

Իմունաբուժման արդյունքում առաջացած Էնդոկրինոպաթիաների հետ կապված ախտանշանները կարող են ներառել գլխացավեր և տեսողության փոփոխություններ, մասնավորապես՝ տեսողական դաշտի փոփոխություններ՝ պայմանավորված հիպոֆիզի բորբոքմամբ:

Հիպոթիրեոզի ախտանշանները կարող են ներառել ցրտի՝ դժվար տանելիություն, մաշկի չորություն, փորկապություն, մարմնի զանգվածի ավելացում և/կամ հոգնածություն:

Սրտխփոցը, ջրգի՝ դժվար տանելիությունը, անքնությունը, հաճախակի կղազատումը կամ մարմնի զանգվածի նվազումը կարող են վկայել թիրեոտոքսիկոզի մասին:

Սրտխառնոցը, փսխումը, որովայնի ցավը, մարմնի զանգվածի նվազումը, գլխապտույտը կամ օրթոստատիկ թերճնշումը կամ ուշազնացությունը (սինկոպե) և խոր հոգնածությունը կարող են լինել մակերիկամային անբավարարության ախտանշաններ:

Շաքարային դիաբետը կամ դիաբետային կետոացիդոզը կարող է դրսևորվել ատամիդությամբ (պոլիուրիա) կամ

ջուր շատ խմելով (պոլիդիպսիա), սրտխառնոցով կամ փսխումով, որովայնի ցավերով և/կամ մշուշոտ տեսողությամբ:

PD1-ի դեմ հակամարմինների հետ կապված Էնդոկրինոպաթիաների բուժման համար կորտիկոստերոիդային բուժում չպետք է կիրառվի: Ներզատական ԻԿԱԵ-ները շատ հաճախ պահանջում են համապատասխան փոխարինող բուժում (կենդանական ծագման դեղամիջոցներով) և չեն խանգարում իմունաբուժման շարունակմանը, որը կարող է ժամանակավորապես դադարեցվել ԻԿԱԵ-ի սուր փուլում: Ծանրության աստիճանների սահմանումը և ներզատական համակարգի թունահարումների բուժման լրացուցիչ նկատառումները հրապարակված են Կլինիկական քաղցկեղաբանության ամերիկյան ընկերակցության (*QUAD, American Society of Clinical Oncology, ASCO*) խորհրդատվական փաստաթղթերում²²:

Մաշկի և լորձաթաղանթների թունահարում

Մաշկային ԻԿԱԵ-ները բնութագրվում են որպես բորբոքային մաշկախտեր, բշտային մաշկախտեր և մաշկային ծանր անցանկալի երևույթներ (ՄԾԱԵ)՝ համաձայն Անցանկալի երևույթների միասնական տերմինաբանության չափորոշիչների (*4* *CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events*): Մաշկի թունահարումների ի հայտ գալու ժամկետի մեդիանը 4 շաբաթ է, բայց այն կարող է լայնորեն տատանվել 2-ից մինչև 150 շաբաթ:

Ցանավորումը կամ բորբոքային մաշկաբորբը ներառում են բազմաձև, որքինային, Էկզեմատոզ, փսորիազանման, կարմրուկանման Էրիթեմա և ափ-ներբանային Էրիթորոդիզսթեզիա (ծեռք-ոտը համախտանիշ):

Իմունաբուժման հետևանքով առաջացած ցանավորման կամ բորբոքային մաշկաբորբի հետ կապված ախտանշանները կարող են տարբեր լինել, բայց հաճախ ներառում են քոր՝ ցանով կամ առանց, մաշկի նոր կամ վատթարացող ախտահարումներ, այդ թվում՝ բծեր, հանգուցիկներ կամ վահանիկներ, նաև՝ մաշկի գունակավորման կորուստ: Բշտային մաշկախտերի դեպքում դրսևորվող ախտանշանները կարող են ներառել նաև նոր կամ վատթարացող մաշկային ախտահարումներ, այդ թվում՝ բշտեր, մշտական եղնջացան կամ մաշկի կամ լորձաթաղանթների Էրոզիաներ:

Մաշկային ծանր անցանկալի երևույթներից են Սթիվենս-Ջոնսոնի համախտանիշը, վերնամաշկային թունավոր նեկրոլիզը (մեռուկացում-շերտազատում), սուր տարածուն Էկզեմատոզային թարախաբշտիկացանը (թեև միշտ չէ, որ ծանր է) և դեղամիջոցներին օրգանիզմի հակազդեցությունը՝ Էրոզիոնֆիլիայով և համակարգային ախտանշաններով կամ դեղորայքային գերզգայնության համախտանիշը:

Իմունաբուժմամբ հարուցված սպիացման հետ կապված ախտանշանները կարող են ներառել տենդ, տարածուն մաշկային ցանավորում, մաշկային ցավ, մաշկի թեփոսում, դեմքի կամ վերին վերջույթների այտուց, թարախաբշտիկներ, ջրաբշտիկներ կամ Էրոզիաներ:

Առաջին և երկրորդ աստիճանի ԻԿԱԵ-ները կարող են վերացվել ախտանշանային բուժման միջոցով (տեղային կորտիկոստերոիդներ, փափկեցնող միջոցներ և հակաքոքային բուժում՝ նախապատվությունը տալով հանգստացնող հակահիստամինային միջոցներին): Այդուհանդերձ, ԱՄՆ Քաղցկեղի ազգային ինստիտուտի (*National Cancer Institute*,

NC) դասակարգումը՝ ԱԵՄՏՉ-ը, հնարավորություն է տալիս միայն մոտավոր կերպով գնահատելու մաշկաբանական թունազդեցությունը, և ցանկացած հիվանդի համար, որն ունենում է ծանր, ատիպիկ կամ մշտական դրսևորումներ, պահանջվում է մասնագետի կարծիք, լավագույն դեպքում՝ մաշկի բիոպսիայով: Տեղային կորտիկոստերոիդային բուժումը պետք է նախընտրելի լինի համակարգային կորտիկոստերոիդային բուժման համեմատ: Տեղային կորտիկոստերոիդների նկատմամբ դեղակայունության դեպքերը պետք է քննարկվեն բազմամասնագիտական թիմում՝ հաստատված մաշկաբանական ախտորոշումից հետո:

Մարսողական համակարգի թունահարում

Մարսողական համակարգի ԻԿԱԵ-ներից են կոլիտը, գաստրիտը և էնտերոկոլիտը: Մարսողական թունահարումների ի հայտ գալու ժամկետի մեղիանը 6 շաբաթ է՝ 1-107,5 շաբաթ միջակայքով: Կոլիտի հետ կապված ախտանշանները կարող են ներառել որովայնի ցավ, սրտխառնոց, փորլուծություն, արյուն և լորձ կղանքում, տենդ:

Թունազդեցությունը համարվում է ծանր (3-րդ աստիճան), երբ հիվանդը նկարագրում է լուծ՝ օրական առնվազն 7 կողագատման դրվագներով, և/կամ արտահայտված ցավի, տենդի կամ որովայնամզի գրգռման նշանների առկայությունը^{22,23,25}:

Իմունաբուժման հետևանքով առաջացած կոլիտի կասկածի դեպքում ախտորոշիչ ալգորիթմն առաջին հերթին ենթադրում է վարակիչ հիվանդության բացառում (կղանքի մակրոբաբանական և վիրուսաբանական վերլուծություն՝ չմոռանալով *Clostridium difficile* վարակի և արյան մեջ ցիտոմեգալովիրուսի որոնման մասին պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի (ՊՇՌ) միջոցով, բորբոքային ծագման հաստատում (կղանքային կալպրոտեկտին, մարսողական ուղու վերին և ստորին հաստվածների էնդոսկոպիաներ՝ կառնավոր բիոպսիաներով) և ծանրության աստիճանի գնահատում (որովայնա-կոնքային համակարգչային շերտագրություն): Էնդոսկոպային և հյուսվածաբանական արծաՆագրումներն ընդգծում են մարսողական ուղու բորբոքային հիվանդություններին բնորոշ որոշ բնութագրեր, ինչպիսիք լինում են խոցային կոլիտի կամ Կրոնի հիվանդության դեպքում (լորձաթաղանթի էրիթեմա, խոցեր, T-լիմֆոցիտային և նեյտրոֆիլային ներսփռանք, լիբեկոնույան կրիպտաներում թարախակույտեր, գրանուլեմա և այլն)^{14,27}:

Քիչ ծանր ձևերի բուժումը (I-ին և 2-րդ աստիճան) հիմնված է աղիքային ազդեցության կորտիկոստերոիդային բուժման վրա (բուդենոգլի) կամ միջին ուժգնության համակարգային կորտիկոստերոիդային բուժման վրա (պրեդնիզոլոն՝ 0,5 մգ/կգ), մինչև 3-րդ և 4-րդ, կամ բուժմանը չարձագանքող 2-րդ աստիճանի դրսևորումները պահանջում են մեծ դեղաչափերով համակարգային կորտիկոստերոիդային բուժում (1 մգ/կգ պրեդնիզոլոն և/կամ մեթիլպրեդնիզոլոնի բոլորով)²⁵: Բուժման սկզբից 72 ժամ անց կորտիկոստերոիդային բուժման նկատմամբ կայունության դեպքում խորհուրդ է տրվում անցնել ուռուցքի մեռուկացման գործոն-α-ի (ՈՒՄԳ-α) դեմ հակամարմիններով բուժման: Ինֆլիքսիմաբը կիրառվում է 5-10 մգ/կգ դեղաչափով՝ մեկ կամ 2 կաթիլային ներարկմամբ՝ կախված պատասխանից: Վեդոլիզումաբը (α4β7 ինտեգրինի արգելափակիչ) կարող է կիրառվել որպես այլընտրանք ինֆլիքսիմաբին, բայց դրա ազդեցությունն ավելի ուշ է դրսևորվում^{22,28,30}:

Լյարդի թունահարում

Լյարդում անցանկալի աուտոիմուն երևույթի առաջացման կասկածի տեղիք կարող է տալ մեկուսացված ցիտոլիզային և/կամ լեղականգային հեպատիտի առկայությունը^{31,32}: Հաճախ այս թունազդեցությունն առանց ախտանշանների է լինում, բայց նկարագրվել են կայծակնային հեպատիտի դեպքեր: Սովորաբար, հիվանդությունն ի հայտ է գալիս բուժումը սկսելուց 6-12 շաբաթ անց, սակայն նկատվել են ուշ հեպատիտի դեպքեր (ավելի քան 1 տարի հետո): Հեպատիտը համարվում է ծանր (3-րդ աստիճան), եթե ԱՍՍՏ/ԱԼԱՍ կոնցենտրացիաները նորման գերազանցում են 5 անգամ, և/կամ եթե ընդհանուր բիլիռուբինի մակարդակը նորման գերազանցում է 3 անգամ:

Կենսաբանական և ձևակազմաբանական հետազոտությունները հնարավորություն են տալիս բացառելու վիրուսային հեպատիտը, մետաստազների առկայությունը, լեղաքարերը կամ վերլյարդային երակների թրոմբոզը: Նաև հարկավոր է համոզվել, որ այլ դեղորայքային պատճառ չկա: Լյարդի բիոպսիան խորհուրդ է տրվում ամեն կոնկրետ դեպքում, հատկապես՝ պատճառագիտական կասկածի դեպքում: Հյուսվածաբանությունը ի հայտ է բերում ամբողջ բլթի (պալստրոլյար) T-լիմֆոցիտային ներսփռանք, սինուսիդային հիստոցիտային ներսփռանք, լեդոլիզների ախտահարում և բլթերի կենտրոնական երակների ախտահարումներ: Հաղորդվել է նաև գրանուլեմատոզ հեպատիտի մասին: Լեդոլիզների մագնիսառեզոնանսային շերտագրությամբ (խուլանգիագրություն-ՄՌՇ) նկարագրվել են նաև ավելի հազվադեպ՝ սկլերոզացնող խոլանգիտի դեպքեր՝ լեդոլիզների ախտահարումներով: Դեղորայքային բուժումը գրեթե նույնն է, ինչ աուտոիմուն հեպատիտինը՝ հիմնված կորտիկոստերոիդների վրա (ներքին ընդունման կամ ներերակային): 72 ժամ հետո անարդյունավետության կամ կորտիկոստերոիդային կախվածության դեպքում ավելացվում է միկոֆենուլատ մոֆետիլ:

Ոսկրամկանային համակարգի թունահարում

Ոսկրամկանային ԻԿԱԵ-ները բնութագրվում են բորբոքային հողաբորբով (արտրիտ), մկանաբորբով (միոզիտ) և պոլիմիալգիայի տիպի համախտանիշով: Ի հայտ գալու ժամկետի մեղիանը 38 շաբաթ է, բայց կարող է երկուս տատանվել 1-ից մինչև 127 շաբաթ^{22,23,26}: Ախտանշանները կարող են ներառել հողաքայլ, որն ուղեկցվում է հողերի այտուցով և/կամ բորբոքման ախտանշաններով, օրինակ՝ կաշկանդվածությունը անշարժությունից հետո կամ առավոտյան զարթոնելիս, որը տևում է 30 րոպեից մինչև 1 ժամ: Իմունաբուժման հետևանքով առաջացած մկանաբորբի ախտանշանները կարող են ներառել մկանացավ և թուլություն: Մկանաբորբով հիվանդների մոտ կարող է զարգանալ նաև միասթենիայի տիպի համախտանիշ և/կամ սրտամկանի բորբոքում (միոկարդիտ), որը կարող է վտանգավոր լինել կյանքի համար, եթե ներգրավվում են շնչառական մկանները կամ սրտամկանը:

ԿՔԱԸ-ն հրապարակել է խորհրդատվության, ծանրության աստիճանների սահմանումների և ոսկրամկանային համակարգի վրա թունազդեցությունների լրացուցիչ նկատառումների փաթեթ²¹: Հողաբորբով դրսևորվող ԻԿԱԵ-ների դեղաբուժումը հիմնված է կորտիկոստերոիդների վրա,

անհրաժեշտ է լինում նաև իմունաճնշիչ դեղամիջոցի կիրառություն, մասնավորապես՝ մեթոտրեքսատի, որն օգտակար է կորտիկոստերոիդների կիրառության սահմանափակման նկատառումներով: Իմունային անցակետերի արգելակիչներով բուժումը ժամանակավոր կասեցումից հետո առավել հաճախ շարունակվում է:

Թոքերի թունահարում

Ինտերստիցիալ թոքաբորբը՝ որպես ԻԿԱԵ, բնորոշվում է թոքերի պարենխիմալի օջախային կամ տարածուն բորբոքմամբ, որը, սովորաբար, հայտնաբերվում է համակարգչային շերտագրությամբ: Ախտանշանային, ախտաբանական կամ պատկերային հետազոտությամբ երևացող ախտահատուկ նշաններ չկան: Իմունաբուժման հետևանքով առաջացած պնևմոնիտի հետ կապված ախտանշանները կարող են ներառել նոր կամ ուժեղացող հագ, հևոց, թթվածնի պահանջի ավելացում, ցավ կրծքավանդակում և/կամ տենդ^{22,25,26}:

Ամենահաճախ հանդիպող ՀՇ պատկերներն են «փայլատ ապակի» և թոքաբշտային (ավելոյային) կարծրացումները, որոնք բնորոշ են համակարգված, ոչ առանձնահատուկ ինտերստիցիալ կամ գերզգայունության պնևմոպաթիաներին: Ախտորոշման մոտեցումը նախ բացառում է վարակիչ (*Pneumocystis jirovecii*, շնչառական վիրուսներ, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia et Mycoplasma pneumoniae*), սրտային ծագումը կամ թոքային էմբոլիան, իրականացվում է կրծքավանդակի պատկերային հետազոտություն (ՀՇ կոնտրաստանյութով և առանց դրա), ապա, ըստ հնարավորության, բրոնխոսկոպիա (բրոնխաավելոյային վնասմամբ): Խորհուրդ է տրվում նաև իրականացնել թոքերի գործառնության թեստեր: Եթե 1-ին աստիճանի առանց ախտանշանների աուտոիմուն անցանկալի երևույթների դեպքում կարելի է դիտարկել պարզ հսկողություն, այլ դեպքերում անհրաժեշտ է համակարգային կորտիկոստերոիդային բուժում, որի դեղաչափերը կարելի է մեծացնել կախված ծանրությունից (հնարավոր է ներերակային բոլյուսների կիրառություն): Կորտիկոստերոիդների նկատմամբ կայունություն հազվադեպ է լինում, բայց կարող է պահանջել այլ իմունաճնշիչների կիրառություն, ինչպիսին է ցիկլոֆոսֆամիդը^{33,34}: Սարկոիդոզի տիպի գրանուլեմայի դեպքեր նույնպես գրանցվել են ԻԱԱ-ներով բուժման ժամանակ, դրանք, ընդհանուր առմամբ, լինում են չափավոր ծանր և սովորաբար չեն պահանջում կորտիկոստերոիդային բուժում^{35,36}:

Նյարդային համակարգի թունահարումներ

Նյարդաբանական ԻԿԱԵ-ներն ընդգրկում են համախտանիշների լայն շրջանակ, այդ թվում՝ ծանր միաթենիա կամ միաթենային համախտանիշ, ծանր միաթենիա վրադրվող մկանաբորբով, ասեպտիկ մենինգիտ, էնցեֆալիտ, Գիլյան-Բարեի համախտանիշ և ծայրամասային նեյրոպաթիայի ու միելինազրկող խանգարումների մի շարք այլ ֆենոտիպեր^{22,25}: Ծանր միաթենիայի ախտանշանները ներառում են հոգնեցնող կամ փոփոխական մկանային թուլություն, կոպերի իջեցում (պտոզ), կրկնատեսություն, կլման դժվարացում (դիսֆագիա), խոսքի խանգարումներ (դիզարտրիա), դեմքի մկանների թուլություն և/կամ գլխի անկում կամ պարանոցի թուլություն: Գիլյան-Բարեի համախտանիշը կարող է դրսևորվել

որպես վերընթաց և հարաճող մկանային թուլություն, հևոց, դեմքի թուլություն, թմրածություն և ծակծկոց ուղեբերում կամ ձեռքերում, այրող, «դաշույնահարող» կամ կտրող ցավեր ախտահարված շրջաններում, հավասարակշռության և շարժումների համաձայնեցման կորուստ³⁷: Ասեպտիկ մենինգիտը կարող է արտահայտվել գլխացավով, լուսավախություն, պարանոցի կաշկանդվածությամբ, սրտխառնոցով կամ փսխումով, երբեմն տենդով: Ի տարբերություն էնցեֆալիտի, հոգեկան վիճակը նորմալ է: Էնցեֆալիտի ախտանշանները կարող են ներառել գիտակցության շփոթ, հոգեկան վիճակի և վարքի փոփոխություն, գլխացավեր, ցնցումներ, քայլվածքի թուլություն և անկայունություն: Իմունային համակարգի հետ հավանորեն առնչվող միելինազրկող այլ հիվանդություններից են ցրված սկլերոզը, լայնական միելիտը, սուր տարածուն էնցեֆալոմիելիտը, տեսանյարի բորբոքումը և օպտիկական նեյրոմիելիտը³⁷:

Բուժումը կրկին հիմնվում է կորտիկոստերոիդների վրա (կարող է համակցված լինել իմունոգլոբուլինների և/կամ պլազմաֆերեզի հետ): Որոշ հիվանդների և կորտիկոստերոիդային բուժման նկատմամբ կայուն ձևերին անհրաժեշտ է ավելի ինտենսիվ բուժում (կորտիզոնի բոլյուս, ներերակային իմունոգլոբուլիններ, պլազմաֆերեզ, ցիկլոֆոսֆամիդ և այլն):

Սրտի թունահարում

Միոկարդիտը սրտի հիմնական աուտոիմուն անցանկալի երևույթն է, որը նկարագրված է ԻԱԱ-ներով բուժման ժամանակ: Հաճախականությունը ցածր է (մինչև 1%, ի հայտ է գալիս հիմնականում երկբուժման ժամանակ), սակայն կարող է մահվան հանգեցնել և, ըստ այդմ, անհրաժեշտ է վաղ հայտնաբերել և բուժել³⁸: Վաղ է ի հայտ գալիս (բուժման մեկ-նարկից 1 ամսից պակաս): Կանխատեսումը շատ վատ է, քանի որ մահացության մակարդակը 50% է: Դրսևորումները փոփոխական են, որոշ հիվանդներ ախտանշաններ չեն ունենում, մյուսների շրջանում դիտարկվում են սրտային անբավարարության և/կամ առիթմիայի (նախասրտային կամ փորոքային) նշաններ: Սրտամկանի մեռուկացման նշիչների (տրոպոնին, կրեատինինկինազի MB ֆրակցիա (ԿԿ-MB)) մակարդակը մշտապես բարձր է, իսկ սրտի ՄՌՇ-ն սրտամկանի բորբոքման պատկերման միջոցով օգնում է հաստատել ախտորոշումը, ինչը դեպքերի մեծ մասում հնարավորություն է տալիս խուսափելու սրտամկանի բիոպսիայից: Դրա կիրառությունը պետք է լինի բացառիկ, հյուսվածաբանությունը ի հայտ է բերում լիմֆոցիտային ներսփռանք, որն ախտահարում է սրտամկանը, հաղորդչական համակարգը և կմախքային մկանաթելերը: Բացի դրանից՝ միոկարդիտով հիվանդների 25 %-ն ունենում է համակցված մկանաբորբ, իսկ 10 %-ը՝ միաթենիա³⁸: Բուժումն իրենից ներկայացնում է ԻԱԱ-ի՝ համակարգված կերպով դադարեցում՝ անկախ միոկարդիտի աստիճանից: Համակարգային կորտիկոստերոիդային բուժման հարցը պետք է քննարկվի, երբ կան ախտանշաններ, էլեկտրասրտագրում կամ էխոսրտագրում՝ նշաններ կամ ՄՌՇ պատկերում սուր բորբոքման նշաններ^{22,38}: Անբարենպաստ ընթացքը կամ կլինիկական անկայունությունը ի հավելումն սովորական վերակենդանացման միջոցառումների, այլ իմունաճնշիչ դեղամիջոցի կիրառության քննարկման անհրաժեշտություն է ստեղծում:

Փոփոխական և հաճախ անկանխատեսելի տանելիություն

Բրենտուքսիմաբ վերոտինոլ CD30-թիրախավորող բուժումների անցանկալի երևույթները հիմնականում նեյտրոպենիան և ՇՆ-ն են: ԲՎ-ով բուժվող հիվանդի մոտ նեյտրոպենիայի առաջացումը պահանջում է մանրակրկիտ հսկողություն և կարող է պահանջել բուժման պլանի հարմարեցում: Հիվանդների մեծ մասն ապաքինվում է:

PD1-ի դեմ հակամարմինների տանելիությունն ավելի լավն է, քան քիմիաթերապիայինը: Իմունամիջնորդավորված անցանկալի երևույթների պրոֆիլը մնում է անկանխատեսելի և բազմազան. կարող են ախտահարվել բազմաթիվ օրգաններ, ընդ որում՝ դա հնարավոր է նույնիսկ իմունաբուժման դադարեցումից հետո: Ավելի քան 10 տարվա հսկողության տվյալներով՝ PD1-ի դեմ հակամարմինների ուշացած թունազդեցության վերաբերյալ հաղորդումներ չեն եղել:

RÉSUMÉ TOXICITÉ DES THÉRAPIES CIBLÉES ET DE L'IMMUNOTHÉRAPIE PAR INHIBITEURS DES POINTS DE CONTRÔLE DANS LE LYMPHOME DE HODGKIN

Chez les patients ayant un risque accru de récurrence ou de progression après une autogreffe, ou en cas de rechute après autogreffe ou après au moins deux lignes de traitement quand la polychimiothérapie intensive n'est plus une option, un traitement ciblé anti-CD30 par brentuximab vedotin peut être proposé. Le brentuximab vedotin est un anticorps monoclonal dirigé contre le CD30 et couplé à un agent cytotoxique anti-microtubule, la monométhylauristatine E. Le principal effet indésirable du brentuximab vedotin est la neuropathie périphérique. Chez les patients ayant une rechute après chimiothérapie intensive incluant une autogreffe, et après échec de brentuximab vedotin, une immuno-

thérapie anti-PD1 (nivolumab ou pembrolizumab) peut être proposée. Les effets indésirables des anti-PD1 (programmed cell death protein 1), liés à l'immunité, sont très variés et assez imprévisibles (endocrinopathies, rash, colite, pneumopathies interstitielles). Les profils de tolérance du brentuximab vedotin et des anti-PD1 et la gestion des principaux effets indésirables de ces traitements sont détaillés pour la pratique clinique.

SUMMARY TOXICITY OF TARGETED THERAPIES AND IMMUNOTHERAPY WITH CHECKPOINT INHIBITORS IN HODGKIN LYMPHOMA

In patients at increased risk of recurrence or progression after autotransplantation, or in cases of relapse after autotransplantation or after at least two lines of treatment when intensive multidrug therapy is no longer a

treatment option, targeted anti-CD30 therapy with brentuximab vedotin may be proposed. Brentuximab vedotin is a monoclonal antibody directed against CD30 and coupled with an anti-microtubule cytotoxic agent, monomethyl auristatin E (MMAE). The main adverse side effect of brentuximab vedotin is peripheral neuropathy. In patients who have relapsed after intensive chemotherapy, including autograft for patients eligible for this treatment, and after failure of brentuximab vedotin, anti-PD1 immunotherapy (nivolumab or pembrolizumab) may be offered. Anti-PD1 (Programmed cell death protein 1) side effects are immune-related, varied and unpredictable (endocrinopathies, rash, colitis, interstitial lung disease). The tolerability profiles of brentuximab vedotin and anti-PD1 and the management of the main undesirable side effects of these treatments are detailed for clinical practice.

ՀՊՈՒՄՆԵՐ

- Andre MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpiet C, Gotti M, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: Final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 2017;35(16):1786-94.
- Michot JM, Lazarovici J, Ghez D, Danu A, Ferme C, Bigorgne A, et al. Challenges and perspectives in the immunotherapy of Hodgkin lymphoma. *Eur J Cancer*. 2017;85:67-77.
- Ansell SM. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2020;95(8):978-89.
- Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, Lazarovici J, Ghesquieres H, Stamatoullas A, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): A randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20(2):202-15.
- Moskowitz AJ. Optimizing the role of brentuximab vedotin in classical Hodgkin lymphoma therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018;2018(1):207-12.
- Choi Y, Diefenbach CS. An evaluation of brentuximab vedotin as a treatment option for stage III/IV Hodgkin lymphoma. *Expert Rev Hematol* 2019;12(10):801-8.
- Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv19-iv29.
- Stamatoullas A, Ghesquieres H, Feugier P, Andre M, Le Bras F, Gac AC, et al. Final results of brentuximab vedotin combined with ifosfamide-carboplatin-etoposide in first refractory/relapsed Hodgkin lymphoma: A lymphoma study association phase I/II study. *Leuk Lymphoma* 2022;63(13):3063-71.
- Kersten MJ, Driessen J, Zijlstra JM, Plattel WJ, Morschhauser F, Lugtenburg PJ, et al. Combining brentuximab vedotin with dexamethasone, high-dose cytarabine and cisplatin as salvage treatment in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: The phase II HOVON/LLPC Transplant BRaVE study. *Haematologica* 2021;106(4):1129-37.
- Scott LJ. Brentuximab vedotin: A review in CD30-positive Hodgkin lymphoma. *Drugs* 2017;77(4):435-45.
- Villarreal-González RV, González-Díaz SN, Santos-Fernández WJ, Colunga-Pedraza PR, Varela-Constantino AL, Gómez-Almaguer D. Desensitization to brentuximab vedotin after anaphylaxis in refractory Hodgkin's lymphoma. *J Oncol Pharm Pract* 2022;1078155221074965.
- Armand P, Kuruvilla J, Michot JM, Ribrag V, Zinzani PL, Zhu Y, et al. KEYNOTE-013 4-year follow-up of pembrolizumab in classical

- Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *Blood Adv* 2020;4(12):2617–22.
13. Armand P, Engert A, Younes A, Fanale M, Santoro A, Zinzani PL, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: Extended follow-up of the multicohort single-arm phase II checkmate 205 trial. *J Clin Oncol* 2018;36(14):1428–39.
 14. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: A comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016;54:139–48. Gauci ML, Lanoy E, Champiat S, Caramella C, Ammari S, Aspeslagh S, et al. Long-term survival in patients responding to anti-PD-1/PD-L1 therapy and disease outcome upon treatment discontinuation. *Clin Cancer Res* 2019;25(3):946–56.
 16. Domnariu PA, Noel N, Hardy-Leger I, Michot JM, Lambotte O. Long-term impact of immunotherapy on quality of life of surviving patients: A multi-dimensional descriptive clinical study. *Eur J Cancer* 2021;148:211–4.
 17. Champiat S, Ferrara R, Massard C, Besse B, Marabelle A, Soria JC, et al. Hyperprogressive disease: Recognizing a novel pattern to improve patient management. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(12):748–62.
 18. Dada R, Usman B. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in r/r Hodgkin lymphoma after treatment with checkpoint inhibitors: Feasibility and safety. *Eur J Haematol* 2019;102(2):150–6.
 19. Ijaz A, Khan AY, Malik SU, Faridi W, Fraz MA, Usman M, et al. Significant risk of graft-versus-host disease with exposure to checkpoint inhibitors before and after allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(1):94–9.
 20. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson VG, Wong ANM, Park JJ, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017;28(2):368–76.
 21. Michot JM, Lappara A, Le Pavec J, Simonaggio A, Collins M, De Martin E, et al. The 2016–2019 ImmunoTOX assessment board report of collaborative management of immune-related adverse events, an observational clinical study. *Eur J Cancer* 2020;130:39–50.
 22. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(17):1714–68.
 23. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, Brufsky J, Cappelli LC, Cortazar FB, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer* 2021;9(6).
 24. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: A collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016;27(4):559–74. Aldea M, Orillard E, Mansi L, Marabelle A, Scotte F, Lambotte O, et al. How to manage patients with corticosteroids in oncology in the era of immunotherapy? *Eur J Cancer* 2020;141:239–51.
 26. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(3):255–89.
 27. Haanen J, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl4):iv119–iv42.
 28. Luo J, Beattie JA, Fuentes P, Rizvi H, Egger JV, Kern JA, et al. Beyond steroids: Immunosuppressants in steroid-refractory or resistant immune-related adverse events. *J Thorac Oncol* 2021;16(10):1759–64.
 29. Beaugerie L, Kirchgesser J. Balancing benefit vs risk of immunosuppressive therapy for individual patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(3):370–9.
 30. Esfahani K, Elkrief A, Calabrese C, Lapointe R, Hudson M, Routy B, et al. Moving towards personalized treatments of immune-related adverse events. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17(8):504–15.
 31. De Martin E, Michot JM, Rosmorduc O, Guettier C, Samuel D. Liver toxicity as a limiting factor to the increasing use of immune checkpoint inhibitors. *JHEP Rep* 2020;2(6):100170.
 32. Cheung V, Gupta T, Payne M, Middleton MR, Collier JD, Simmons A, et al. Immunotherapy-related hepatitis: Real-world experience from a tertiary centre. *Frontline Gastroenterol*. 2019;10(4):364–71.
 33. Camard M, Besse B, Cariou PL, Massayke S, Laparra A, Noel N, et al. Prevalence and outcome of steroid-resistant/refractory pneumonitis induced by immune checkpoint inhibitors. *Respir Med Res* 2022;82:100969.
 34. Balaji A, Hsu M, Lin CT, Feliciano J, Marrone K, Brahmer JR, et al. Steroid-refractory PD-(L)1 pneumonitis: Incidence, clinical features, treatment, and outcomes. *J Immunother Cancer* 2021;9(1).
 35. Cabanie C, Ammari S, Hans S, Pobel C, Laparra A, Danlos FX, et al. Outcomes of patients with cancer and sarcoid-like granulomatosis associated with immune checkpoint inhibitors: A case-control study. *Eur J Cancer* 2021;156:46–59.
 36. Chanson N, Ramos-Casals M, Pundole X, Suijkerbuijk K, Jose de Barros ESM, Lidar M, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated sarcoidosis: A usually benign disease that does not require immunotherapy discontinuation. *Eur J Cancer* 2021;158:208–16.
 37. Placais L, Michot JM, Champiat S, Romano-Martin P, Baldini C, Joao MS, et al. Neurological complications induced by immune checkpoint inhibitors: A comprehensive descriptive case-series unravelling high risk of long-term sequelae. *Brain Commun* 2021;3(4):fcab220.
 38. Moslehi J, Salem JE. Immune checkpoint inhibitor myocarditis treatment strategies and future directions. *JACC CardioOncol* 2022;4(5):704–7.

խոշորագույն տակ

Վերարտադրողականության և սեռական գեղձերի խանգարումները Հոջկինի լիմֆոմա ունեցող հիվանդների շրջանում

Լիմֆոմայի բուժումը կարող է կրկնակի ազդեցություն ունենալ երիտասարդ կնոջ պտղաբերության վրա: Մի կողմից՝ բուժումների անմիջական թունավոր ազդեցությունը ձվարանների վրա, մյուս կողմից՝ բուժումից հետո պարտադիր դադարի ժամանակահատվածը՝ նախքան հղիության պլանավորումը: Զաղցկեղի բուժման նկատմամբ երկրորդային պտղաբերության խանգարումը տարածված և առանցքային խնդիր է քաղցկեղը հաղթահարած երիտասարդ կանանց շրջանում: Սա վերաբերում է նաև տղամարդկանց, քանի որ բուժումն ազդում է նաև նրանց վերարտադրողական գործառույթի վրա (շրջանակ):

Բուժման էական ազդեցությունը պտղաբերության վրա Քիմիաթերապիայի և ռադիոթերապիայի գոնադների վրա թունավոր ազդեցության մեխանիզմները

Քիմիաթերապիան և ճառագայթային բուժումը թունավոր ազդեցություն ունեն

անող ֆոլիկուլների վրա, ինչով էլ բացատրվում է բուժման մեկնարկից անմիջապես հետո ամենորեայի ի հայտ գալը: Մինևույն ժամանակ, այս բուժումները, կախված սեռական գեղձերը թունահարելու աստիճանից, կարող են հանգեցնել ֆոլիկուլային կորստի համար պատասխանատու պահուստային ֆոլիկուլների ատրեզիայի: Ձվարանային պահուստի այս կրճատումը կարող է ազդել հղիանալու հավանականության վրա:

Քիմիաթերապիայի թունավոր ազդեցությունը ձվարանների վրա տատանվում է՝ կախված ցիտոտոքսիկ նյութի տեսակից և կուտակային չափաբաժնից¹: Ալկիլացնող նյութերը, մասնավորապես՝ ցիկլոֆոսֆամիդը, գոնադների համար չափազանց թունավոր են¹: Դա կախված է նաև բուժման պահին հիվանդի ձվարանային պահուստից: Երբևէ երիտասարդ է հիվանդը ախտորոշման պահին, այնքան քիչ է թունավոր ազդեցությունը, քանի որ ձվարաններում պահուստը մեծ է: Ձվարանները ճառագայթման դաշտում նե-

րառող ռադիոթերապիայի դեպքում նույնպես դիտվում է գոնադների մեծ թունահարությամբ ֆոլիկուլային ատրեզիա:

Հոջկինի լիմֆոմայի բուժումից հետո պտղաբերության զգալի խանգարումներ

Ընդհանուր առմամբ, խոշոր կոհորտային հետազոտությունները հաստատել են, որ նախկինում Հոջկինի լիմֆոմայի դեմ բուժված կանայք բուժում չստացածների համեմատ, հետագայում ենթակա են անպտղության հավելյալ վտանգի (հարաբերական վտանգ (ՀՎ) 1,49, վստահելիության միջակայքը (ՎՄ) 95% 1,28-1,74)²:

Այնուամենայնիվ, Հոջկինի լիմֆոմայի բուժումների թունազդեցությունը գոնադների վրա փոփոխական է՝ կախված դեղանյութի տեսակից և կուտակային չափաբաժնից: ԱԲՎԴ (դոքսոտեբիցին (Ադրիամիցին), բլետամիցին, վինբլաստին, դակարբազին) գործելակարգի թունավոր ազդեցությունը ձվարանների վրա փոքր է: ԱԲՎԴ-ով

Քրիստին Ռուսե-Ջաբլոնսկի

Լեոն-Քերար կենտրոն, Լիոն-Սուր հիվանդանոցային կենտրոն, Առողջապահության և բժշկական հետազոտությունների ազգային ինստիտուտ Inserm, U1290, Research on Healthcare Performance (RESHAPE), Լիոն, Ֆրանսիա

christine.rousset-jablonski@lyon.unicancer.fr

Դեղինակը հայտնում է, որ մասնակցել է Bristol-Myers Squibb, Novartis, Organon, Roche, Theramex ընկերությունների որոշ միջոցառումների:

ԲՈՒԺՈՒՄՆԵՐԻ ԱՋԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՏՂԱՄԱՐԴԻ ՊՏՂԱԲԵՐՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ

Տղամարդկանց դեպքում նույնպես Հոջկինի լիմֆոմայի բուժումը կարող է ազդել պտղաբերության վրա: Քիմիաթերապիան խախտում է սպերմատոզենեզը՝ հավանաբար քայքայելով սպերմատոգոնիումները (գերմինատիվ ցողունային բջիջներ) և սպերմատոցիտները (մեյոզի ժամանակ տարբերակման ենթարկվող բջիջներ): Քիմիաթերապիայի թունազդեցությունը գոնադների վրա կախված է դեղանյութի բնույթից և դրա կուտակային չափաբաժնից: Գոնադային անբավարարության մեծ վտանգ պարունակող քիմիաթերապիաները հիմնականում բաղկացած են ալկիլացնող նյութերից, հետևաբար գոնադների թունահարումը բավականին ցածր է՝ ԱԲՎԴ քիմիաթերապիայի դեպքում, միջինից մինչև բարձր՝ ԲԷՄՅՊՊ-ով բուժման պարագայում, և շատ բարձր՝ փոխպատվաստմանը նախապատրաստող փուլում: Լեյդիգի բջիջները հիմնականում գերծ են մնում թունազդեցումից, իսկ ամորձիների հորմոնային գործառույթն ամենից հաճախ պահպանվում է՝ նույնիսկ սպերմատոզենեզի խախտման դեպքում՝ բացառությամբ գոնադների վրա շատ մեծ թունավոր ազդեցությամբ բուժման դեպքերի, ինչպիսին է, օրինակ, փոխպատվաստումից առաջ հիվանդին նախապատրաստող բուժումը: Մինչ բուժման մեկնարկը կանոնավոր կերպով հարկավոր է առաջարկել սերմաբջիջների սառեցում: Այս մեթոդը հնարավոր է նույնիսկ դեռահասների դեպքում: Մինչև սեռական հասունացման

և մերձ սեռական հասունացման շրջանում գտնվող հիվանդներին գոնադների վրա մեծ թունազդեցությամբ բուժման դեպքում առաջարկվում է ամորձիների հյուսվածքի բիոպսիա: Բուժման ավարտից հետո հարկավոր է առաջարկել սերմազրի հսկողություն. սպերմատոզենեզի ինքնուրույն վերականգնումը հնարավոր է բուժման ավարտից որոշ ժամանակ անց: Պատահաբար չպետք է կատարվի բուժման ավարտից շատ շուտ կամ անցկացվի կրկնակի, քանի որ արդյունքները վերջնական չեն: Բուժումից առաջ սերմահեղուկի սառեցման դեպքում անպտղության բուժումը հիմնված է բժշկական աջակցությամբ բեղմնավորման մեթոդների վրա՝ արհեստական բեղմնավորում, արտամարմնային բեղմնավորում (ԱՄԲ)՝ սերմաբջիջների ներցիտոպլազմային ներարկումով (ՄՆ): Այս մեթոդներից մեկի ընտրությունը հիմնված է սերմահեղուկի նախնական բնութագրիչների և հալեցման թեստի արդյունքների վրա: Անհջողության դեպքում (կապված սառեցված կամ բիոպսիայի միջոցով ստացված սերմաբջիջների անբավարար քանակի կամ որակի հետ) կամ սառեցված սերմահեղուկի բացակայության պայմաններում կարող է առաջարկվել դոնորի սերմահեղուկ, ինչպես նաև որդեգրում:

ՀՈՋԿԻՆԻ ԼԻՄՖՈՄԱ

ՈՐ ՄԵԹՈԴԸ՝ ՈՐ ԻՐԱՎԻՃԱԿՈՒՄ

Մեթոդ	Ցուցումներ՝ ըստ բուժման տիպի	Բուժառու	Եղանակներ	Անհրաժեշտ ժամանակահատված և իրականացման պահ	Հետագայում հղիանալու եղանակներ
Չվարանների խթանում՝ ձվաբջիջների հետագա սառեցմամբ	Չվարանների վրա միջին, բարձր կամ շատ բարձր մակարդակի թունազդեցություն ունեցող բուժում. քննարկել որպես առաջին շարքի մեթոդ	Սեռահասուն	Չվարանների խթանում. ձվաբջիջների պոնկցիա ներհեշտոցային ճանապարհով	15–20 օր իրականացնել բուժման մեկնարկից առաջ	Չվաբջիջների բեղմնավորում և սաղմերի տեղափոխում
Չվարանների խթանում՝ սաղմի հետագա սառեցմամբ	Չվարանների վրա միջին, բարձր կամ շատ բարձր մակարդակի թունազդեցություն ունեցող բուժում. քննարկել զույգի կողմից հղիության պլանավորման դեպքում՝ որպես առաջին շարքի մեթոդ	Սեռահասուն և ունի զուգընկեր	Չվարանների խթանում. ձվաբջիջների պոնկցիա ներհեշտոցային ճանապարհով, որին հաջորդում է արհեստական բեղմնավորում	15–20 օր իրականացնել բուժման մեկնարկից առաջ	Սաղմերի տեղափոխում
Չվարանների կեղևի սառեցում	Չվարանների վրա բարձր կամ շատ բարձր մակարդակի թունազդեցություն ունեցող բուժում. քննարկել որպես առաջին շարքի մեթոդ	Մինչ սեռահասունության տարիքը, սեռահասուն	Լապարասկոպիա	48 ժամ հնարավոր է իրականացնել նաև բուժման ընթացքում	Կեղևի հատվածի փոխպատվաստում Բնական հղիություն կամ բժշկական միջամտությամբ
Ոչ հասուն ձվաբջիջների հավաքում՝ <i>in vitro</i> հետագա հասունացմամբ	Չվարանների վրա ցածրից միջին մակարդակի թունազդեցություն ունեցող բուժում. դիտարկել որպես երկրորդ շարքի մեթոդ խթանման համար անհրաժեշտ ժամանակի բացակայության կամ հակացուցումների դեպքում	Սեռահասուն	Չվաբջիջների պոնկցիա ներհեշտոցային ճանապարհով	48 ժամ իրականացնել բուժման մեկնարկից առաջ	Չվաբջիջների բեղմնավորում և սաղմերի տեղափոխում
Գոնադոտրոպին ռիլիզինգ հորմոնի (ԳՆՌԳ-ՅՆՐՀ) համազդիչներ	Խորհուրդ չի տրվում դիտարկել միայն այս մեթոդը	Սեռահասուն	Քիմիաթերապիայի ընթացքում միջմկանային կամ ենթամաշկային ներարկում	– իրականացնել բուժման ընթացքում	Բնական հղիություն

Աղյուսակ.

բուժումից հետո հակամյուլերյան հորմոնի (ՀՄՀ) մակարդակը, որով գնահատում է ձվարանային պահուստը, վերադառնում է միևնույն բուժումը եղած մակարդակին քիմիաթերապիայի ավարտից հետո վեց ամսվա ընթացքում³: Հղիության հավանականությունը, ինչպես նաև բուժումից հետո բեղմնավորման ժամանակը, կարելի է ասել, նույնն են, ինչ քաղցկեղի դեմ բուժում չանցած կանանց շրջանում (ստուգիչ խումբ) :

Սակայն ԲԷԱՏՕՊՊ-ով (բլետմիցին, էտոպոզիդ, դոքսորոբիցին (Ադրիամիցին), ցիկլոֆոսֆամիդ, վինկրիստին (Օնկովին), արոկարբազին, պրեդնիզոն) քիմիաթերապիայից հետո նկարագրվում է դաշտանային շրջափուլի խանգարումների ավելի մեծ հաճախականություն, որոնք շարունակվում են բուժման ավարտից հետո⁵, նաև պահպանվում է ՀՄՀ մակարդակի նվազումը⁶:

Բուժման վերջին շրջանի ռազմավարությունները, որոնք ՊԱԾ դրական պատասխանի դեպքում նախատեսում են «թեթևացման» հնարավորություն (ԲԷԱՏՕՊՊ-ի երկու կուրսից հետո ԱԲՎԴ-ով բուժում), հնարավորություն են տվել նվազեցնելու բուժման թունազդեցությունը գոնադների վրա, նվազեցնելով ձվարանների վաղաժամ անբավարարության ու փոքր պաշարի վտանգը՝ համեմատած այն կանանց հետ, որոնք անցել են ԲԷԱՏՕՊՊ-ով բուժման 6 կուրս⁷:

Փոխպատվաստում պահանջող համալրող բուժման դեպքում հիվանդին անհրաժեշտ վիճակի բերելու նախապատրաստական փուլում, որի ժամանակ հաճախ կիրառվում են ակտիացնող նյութերի մեծ չափաբաժիններ, գոնադների թունահարման մակարդակը շատ բարձր է՝ ձվարանների ան-

բուժելի անբավարարության էական վտանգով¹:

Պտղաբերության պահպանման մեթոդներ

Պտղաբերության պահպանման մեթոդները մշակվել են տասնամյակներ շարունակ: Կենսաէթիկայի մասին ֆրանսիական օրենքը⁶ սահմանում է, որ «յուրաքանչյուր ոք կարող է օգտվել իր գամետների կամ գերմինատիվ հյուսվածքի հավաքման և պահպանման իրավունքից (...), երբ նախատեսվող բուժումը կարող է ազդել նրա պտղաբերության վրա, կամ՝ երբ նրա պտղաբերությանը սպառնում է վաղաժամ խանգարում»: Հետևաբար՝ վերարտադրողական տարիքի բոլոր կանանց բուժման մաս պետք է կազմեն հնարավոր թունավոր ազդեցության և պտղաբերության պահպանման վերաբերյալ

տեղեկատվական խորհրդատվությունները: Կարող են առաջարկվել տարբեր մեթոդներ՝ կախված հիվանդի տարիքից, սեռական հասունացման կարգավիճակից, ծրագրված բուժման գոնադոնների վրա թունավոր ազդեցությունից և հասանելի ժամանակահատվածից (աղյուսակ)

Ձվարանների խթանում՝ հասուն ձվաբջիջների նմուշառմամբ և սառեցմամբ

Այս մեթոդն իրենից ներկայացնում է ձվարանների վերահսկվող խթանում, որին հաջորդում է ֆոլիկուլների պունկցիա՝ հասուն ձվաբջիջները վերցնելու և այնուհետև արագ սառեցնելու նպատակով: Նմուշառված ձվաբջիջների քանակը կախված է հիվանդի տարիքից և ձվարանային պահուստից: Այս մեթոդն անհրաժեշտ է իրականացնել ցանկացած քիմիաթերապիայի մեկնարկից առաջ: Սակայն իրականացման համար անհրաժեշտ ժամանակահատվածը (խթանումը սկսելուց առաջ պահանջվող միջին ժամանակահատվածը 9,4 +/- 12,5 օր է՝ գումարած 9,5 +/- 9 օր խթանման միջին տևողությունը)⁹ և հեշտոցային ճանապարհով ֆոլիկուլային պունկցիա կատարելու համար արյունաբանական անհրաժեշտ վիճակում լինելը բարդացնում են դրա իրագործումը որոշակի իրավիճակներում: Այս մեթոդը կարելի է իրականացնել միայն սեռահասուն կանանց շրջանում:

Համարվելով պտղաբերության պահպանման հաստատված մեթոդ՝ բազմաթիվ մասնագիտական խորհրդատվություններում այն առաջարկվում է որպես առաջին շարքի ընտրություն¹⁰:

Ձվարանների խթանում՝ սաղմերի հետագա սառեցմամբ

Այս մեթոդը կապված է նույն ժամանակային և նմուշառման եղանակի սահմանափակումների հետ, ինչ նախորդ մեթոդը: Այն առաջարկվում է միայն ամուսնական կայուն կարգավիճակում գտնվող կանանց, սաղմերի կրկնակի օգտագործումը պարտադիր կատարվում է ամուսինների կողմից:

Ձվարանների կեղևի սառեցում

Հիմնականում լապարասկոպիայի ժամանակ հեռացվում է ամբողջ ձվարանը կամ դրա մի մասը, այնուհետև մասնատվում և սառեցվում է կեղևը: Հաշվի

առնելով, նմուշառմամբ պայմանավորված, ձվարանային պահուստի փոփոխման պոտենցիալ վտանգը՝ այս մեթոդը կիրառվում է միայն այն հիվանդների դեպքում, որոնք պետք է ստանան գոնադոնների վրա մեծ թունավոր ազդեցությամբ բուժում: Մեթոդի առավելությունն այն է, որ չի պահանջում ձվարանների խթանում, հետևաբար՝ կարող է իրականացվել անհատաբար: Ի դեպ, սա միակ մեթոդն է, որը ներկայումս հնարավոր է կիրառել ոչ սեռահասուն հիվանդների պարագայում¹⁰:

Այնուհետև ձվարանների հյուսվածքը կարող է կրկին տեղադրվել հիվանդի օրգանիզմում և նպաստել ձվարանների ներգատական և արտագատական գործառույթի վերականգնմանը՝ ընձեռնելով բնական հղիության հնարավորություն: Վերջին հետազոտությունները ցույց են տվել, որ հղիանալու հավանականությունը 30-40% է¹¹:

Ոչ հասուն ձվաբջիջների նմուշառում՝ հետագա in vitro հասունացմամբ

Հավաքված ոչ հասուն ձվաբջիջները հասունանում են լաբորատորիայում նախքան սառեցումը: Այս մեթոդը չի պահանջում ձվարանների խթանում՝ խնայելով ժամանակ, այդուհանդերձ, այն դիտարկվում է միայն հակացուցումների կամ խթանման անհնարինության դեպքում, ինչպես նաև կեղևի սառեցման աննպատակահարմարության պարագայում՝ դրա ցածր օգտավետության պատճառով:

ԳՆՌՀ համազդիչների կիրառությունը քիմիաթերապիայի ժամանակ

Դրանց նշանակումը կարող է նվազեցնել գոնադոնների վրա բուժան թունավոր ազդեցության վտանգը: Այնուամենայնիվ, ԳՆՌՀ համազդիչների արդյունավետությունը ձվարանների գործառույթը պահպանելու հարցում դեռևս վիճելի է¹²: Ներկայումս, դրանց արդյունավետության ապացույցների բացակայության պարագայում, խորհուրդ չի տրվում բուժումը կառուցել միայն դրանց կիրառության վրա¹⁰: Այս մեթոդները նաև երբեմն առաջարկվում են բուժման ընթացքում ամենորեա առաջացնելու նպատակով՝ մենորագիայի վտանգից խուսափելու համար:

Գործնականում՝ բուժումից հետո

Նախքան հղիություն ծրագրելը խորհուրդ է տրվում սպասել որոշակի ժամանակահատված (առնվազն երկու տարի, սակայն կարելի է հարմարեցնել հիվանդի անհատական իրավիճակին):

Խորհուրդ է տրվում կանոնավոր գինեկոլոգիական հսկողություն հայտնաբերելու համար ձվարանների անբավարարության կամ վաղ դաշտանադադարի, իսկ ավելի երիտասարդների դեպքում՝ ուշացած սեռական հասունացման կամ սեռական հասունացման դադարեցման վտանգը¹⁰: Ձվարանների վաղաժամ անբավարարության դեպքում իրականացվում է փոխարինող հորմոնային բուժում՝ փոխհատուցելու համար ոսկրերի հանքային խտության նվազեցման և սիրտ-անոթային վտանգները, որոնք պայմանավորված են հորմոնային անբավարարությամբ:

Օգտակար է նաև ձվարանային պահուստի Նշիչների կանոնավոր գնահատումը (նախահասուն ֆոլիկուլների հաշվարկ կոնքի ուլտրաձայնային հետազոտության միջոցով, ՀՄՀ չափաբաժնի որոշում): Նշիչների մեկնաբանությունը պետք է իրականացնել զգուշորեն, քանի որ դրանց կանխատեսական հատկությունը մեծ չէ քաղցկեղից հետո բնական հղիության հավանականության գնահատման հարցում¹³: Այնուամենայնիվ, դրանց շնորհիվ հնարավոր է բացահայտել այն հիվանդներին, որոնք բուժումից հետո կարող են պահպանել վերարտադրողական գործառույթը: Գոնադները թունահարող բուժման նախադեպի և նախնական բուժման պահին պտղաբերության պահպանման անհնարինության պարագայում կարելի է բուժման ավարտից հետո դիտարկել պտղաբերության պահպանում ձվարանների խթանման միջոցով՝ ձվաբջիջների հետագա սառեցմամբ¹⁰:

Հարկ է խուսափել ձվարանների գործառույթի պահպանման և հղիանալու հնարավորության վերաբերյալ ցանկացած վերջնական կանխատեսումից, երբեմն արձանագրվում է ձվարանների գործունեության ուշ վերսկսում: Կանայք, որոնք ախտորոշման պահին դաշտանադադարում չեն, պետք է համակարգված կերպով դիտարկեն հակաբեղմնավորիչ միջոցների կիրառման հարցը, այդ թվում և քիմիաթերապիայով հարուցված ամենորեայի դեպքում¹⁴:

ՀՂՈՒՄՆԵՐ

1. Levine J, Canada A, Stern CJ. Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4831-41.
2. Velez MP, Richardson H, Baxter NN, McClintock C, Greenblatt E, Barr R, et al. Risk of infertility in female adolescents and young adults with cancer: A population-based cohort study. *Hum Reprod* 2021;36:1981-8.
3. Decanter C, Delepine J, Behal H, Manier S, Bruno B, Barbatti M, et al. Longitudinal study of AMH variations in 122 Adolescents and Young Adults (AYA) and non-AYA lymphoma patients to evaluate the chemo-induced ovarian toxicity to further personalise fertility preservation counselling. *Human Reproduction* 2021;36:2743-52.
4. Machet A, Poudou C, Tomowiak C, Gastinne T, Gardembas MM, Systchenko T, et al. Hodgkin lymphoma and female fertility: A multicenter study in women treated with ABVD. *Blood Adv* 2022;bloodadvances.2021005557.
5. Behringer K, Thielen I, Mueller H, Goergen H, Eibl AD, Rosenbrock J, et al. Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *Annals of Oncology* 2012;23:1818-25.
6. Anderson RA, Remedios R, Kirkwood AA, Patrick P, Stevens L, Clifton-Hadley L, et al. Determinants of ovarian function after response-adapted therapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma (RATHL): A secondary analysis of a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2018;19:1328-37.
7. Demeestere I, Racape J, Dechene J, Dupuis J, Morschhauser F, De Wilde V, et al. Gonadal function recovery in patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with a PET-adapted regimen: Prospective analysis of a randomized phase III trial (AHL2011). *J Clin Oncol* 2021;39:3251-60.
8. Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique. 2004.
9. Garcia-Velasco JA, Domingo J, Cobo A, Martínez M, Carmona L, Pellicer A. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. *Fertil Steril* 2013;99:1994-9.
10. Institut national du cancer (INCa). Préservation de la fertilité chez les hommes et les femmes atteints d'un cancer. *Recommandations et référentiels*. 2021.
11. Dolmans MM, von Wolff M, Poirot C, Diaz-Garcia C, Cacciottola L, Boissel N, et al. Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: A review of five leading European centers. *Fertil Steril* 2021;115:1102-15.
12. Dolmans M-M, Taylor HS, Rodriguez-Wallberg KA, Blumenfeld Z, Lambertini M, von Wolff M, et al. Utility of gonadotropin-releasing hormone agonists for fertility preservation in women receiving chemotherapy: Pros and cons. *Fertil Steril* 2020;114:725-38.
13. Hamy AS, Porcher R, Eskenazi S, Cuvier C, Giacchetti S, Coussy F, et al. Anti-Müllerian hormone in breast cancer patients treated with chemotherapy: A retrospective evaluation of subsequent pregnancies. *Reprod Biomed Online* 2016;32:299-307.
14. Pragout D, Laurence V, Baffet H, Raccach-Tebeke B, Rousset-Jablonski C. Contraception and cancer: CNGOF Contraception Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018;46:834-44.



Santé Arménie

Բժշկել, կրթել և կառուցել Հայաստանում

ՀՈՋԿԻՆԻ ԼԻՄՖՈՄԱ.

10 հիմնական ուղերձներ

Երկն Գեկիեր

Կլինիկական արյունաբանության բաժանմունք, Լիոնի քաղաքացիական հոսպիտաներ, Լիոն-Սյուդ հիվանդանոց, Պիեռ-Բենիտ, Ֆրանսիա

herve.ghesquieres@chu-lyon.fr

Է. Գեկիերը հայտնում է, որ մասնակցել է Gilead և Roche ընկերությունների որոշ միջոցառումների (խորհրդատվություն և գիտաժողովներ), BMS և AbbVie ընկերությունների համար՝ գիտաժողովների

1 Հոջկինի լիմֆոման հազվադեպ քաղցկեղ է. Ֆրանսիայում տարեկան գրանցվում է 2200 նոր դեպք: Այն ամենատարածված քաղցկեղն է 40 տարեկանից ցածր մեծահասակների շրջանում:

2 Դրսևորումը հիվանդների ճնշող մեծամասնության շրջանում խիստ կարծրատիպային է՝ վերստոծանային աղետոսաթիաներով, մասնավորապես՝ պարանոցային, վերանրակային, միջնորմային: Առկա են «B ախտանշաններ» կոչվող ընդհանուր նշաններ, ինչպիսիք են՝ մարմնի գանգվածի կորուստը, գիշերային քրտնարտադրությունը, ջերմությունը: Քորի գնահատումը կարող է հանգեցնել Հոջկինի լիմֆոմայի ախտորոշման:

3 Հաշվի առնելով իմունային բջիջներից կազմված բորբոքային ներսփռանքում ուռուցքային բջիջների (Հոջկինի և Ռիդ-Շտերնբերգի բջիջների) ցածր տոկոսը, կարևոր է ուռուցքի լավորակ նմուշ վերցնել՝ նախապատվությունը տալով վիրաբուժական միջամտությանը: Հոջկինի լիմֆոմայի՝ ներկայումս նկարագրված տարբեր հյուսվածաբանական ենթատիպերը, բուժման առումով, նշանակություն չունեն. նույնը վերաբերում է ուռուցքային բջիջներում ինտեգրված Էպշտեյն-Բարի վիրուսի առկայությանը:

4 Բուժումը ներ մասնագիտական է և պետք է իրականացվի Հոջկինի լիմֆոմայի փորձ ունեցող արյունաբանական բաժանմունքում: Լիմֆոմայի տարածման գնահատումը հիմնված է 18-ՖՐԳ-ով ՊԱՇ-ի կիրառության վրա, որը հնարավորություն է տալիս ճշգրիտ սահմանելու լիմֆոմայի փուլը և ունենալու ելակետային հետազոտություն՝ բուժման մեթոդները գնահատելու համար: Այս հետազոտության շնորհիվ նախնական գնահատման ժամանակ ոսկրածուծի բիոպսիան այլևս անհրաժեշտ չէ:

5 Բուժումները կանոնակարգված են և հիմնված վտանգի գործոնների հաստատման վրա, ինչը հնարավորություն է ընձեռում ընտրելու համակցված բուժում (կարճ քիմիաթերապիա և ռադիոթերապիա) կամ միայն քիմիաթերա-

պիա, որը հաճախ լինում է ավելի ինտենսիվ և ավելի երկարատև: Բուժման ընթացքում ՊԱՇ-ի կիրառությունը հնարավորություն է տալիս հարմարեցնելու բուժումը:

6 Հոջկինի լիմֆոման բուժելի քաղցկեղ է մոտավորապես 90% դեպքերում: Մշակվել են հաջորդական գործելակարգեր բուժելիության այս բարձր մակարդակը պահպանելու և միաժամանակ բուժման երկարատև թունավոր ազդեցության վտանգները նվազեցնելու համար: Ախտակրկնության պարագայում բուժումը ներառում է իմունաբուժում:

7 Ցանկացած բուժման մեկնարկից առաջ հարկ է քննարկել պտղաբերության պահպանման եղանակները՝ մասնագիտացված թիմի հետ խորհրդակցելով:

8 60 տարեկանից բարձր հիվանդների կանխատեսումը զգալիորեն ավելի վատն է, քան երիտասարդներիը: Հոջկինի լիմֆոմայի այս ձևերի ախտաֆիզիոլոգիայի ավելի լավ ընկալումը կապահովի բուժման առաջընթաց:

9 Անհրաժեշտ է կազմակերպել հատուկ հսկողություն՝ բուժման ուշ բարդությունները՝ երկրորդային քաղցկեղը (մասնավորապես՝ կրծքագեղձի քաղցկեղ՝ կրծքագեղձի ռադիոթերապիա անցած հիվանդների շրջանում) և սիրտ-անոթային բարդությունները վեր հանելու համար: Սա պահանջում է համակարգված աշխատանք մասնագիտացած թիմերի և ընտանեկան բժշկի միջև: Առավել կարևոր են կանխարգելիչ միջոցառումները վտանգի խմբում գտնվող բուժառուների շրջանում (ծխելը դադարեցնելը, սիրտ-անոթային վտանգի գործոնները վերահսկելը, ֆիզիկական ակտիվություն ցուցաբերելը):

10 Հիվանդությունը և դրա բուժումները կարող են փոխել կյանքի որակը, մասնավորապես, որպես հետևանք, առաջանում է հոգևածություն: Կարևոր է հայտնաբերել այն և իրականացնել միջամտություններ, հատկապես՝ «քաղցկեղից հետո» խնամքի շրջանակում:

Սա ի՞նչ է



83-ամյա կինը գանգատվում է ձախ նստատեղի ցավից և ընկնելուց հետո ոտքը շարժելու անկարողությունից: Ունեցել է երկու տարի առաջ վիրահատված՝ երիկամի կարցինոմայի նախադեպ: Արյան շիճուկում կայցիումի կոնցենտրացիան 4,13 մմոլ/լ է:

- Ա. Միելոմա
- Բ. Սարկոիդոզ
- Գ. Երիկամի կարցինոմայի ոսկրային մետաստազ

- Դ. Հիպերպարաթիրեոզ
 - Ե. Հոգնածության կոտրվածք
- ՊԱՏԱՆԱՆԸ՝ էջ 80

WWW.LAREVUEDUPRATICIEN.FR

Սա ի՞նչ է



97-ամյա կինը հիվանդանոց է տեղափոխվել շնչարգելության գանգատով: Ճատ վարուց տառապել է պլերիտով (թոքամզաբորբ), որը դրենավորվել է:

- Ա. Ասբեստոզ
- Բ. Պալարախտի հետևանքներ
- Գ. Մեզոթելիոմա

- Դ. Թարախային պլերիտ
 - Ե. Կիստային էփիմակոկոզ
- ՊԱՏԱՆԱՆԸ՝ էջ 89

Սա ի՞նչ է

Օլիեի հիվանդություն

22-ամյա երիտասարդը, առանց անձնական կամ ընտանեկան որևէ նախադեպի, դիմել էր բժշկի ձախ ձեռքի մատների շրջանում ցավոտ այտուցների գանգատով, որոնք աստիճանաբար զարգացել էին երկու տարվա ընթացքում՝ առանց այլ համակցված ախտանշանների:

Կլինիկական զննման ժամանակ այտուցները ենթամաշկային էին, պինդ, ամրացած խորանիստ հարթության վրա՝ առանց մաշկ ներթափանցելու (**պատկեր 1**):

Սովորական ռենտգենագրությունը բացահայտեց ոսկրերի բազմաթիվ մետաֆիզային-դիաֆիզային ոսկրաքայքայման (լիզիսային) «աշխարհագրական» օջախներ (հստակ եզրագծով մեկուսի թափանցիկ օջախներ) Լողվիկի տեսակի ծայրամասային բարակաշերտ ոսկրակարծրախտով (օստեոսկլերոզ)՝ ձախ ձեռքի նախադաստակոսկրերի և 4-րդ և 5-րդ մատների մատոսկրերի մակարդակում: Այդ ոսկրային ախտահարումները փքախոռոչանման էին կեղևային շերտի աննշան բարակմամբ (**պատկեր 2**):

Համակարգչային շերտագրությունը հաստատեց ռենտգենագրության տվյալները և ցույց չտվեց սարկոմատոզային ձևափոխության նշաններ (**պատկեր 3**): Կլինիկական և ռենտգենաբանական տվյալները հնարավորություն տվեցին ախտորոշելու Օլիեի հիվանդությունը:

Բազմամասնագիտական խորհրդակցությունից հետո որոշվեց ձեռնպահ մնալ որևէ բուժական միջամտությունից, սակայն ակտիվ հսկողության տակ պահել հիվանդին:



Պատկեր 1. Թենթամաշկային այտուց:
Պատկեր 2. Ռենտգենագիր, որը ցույց է տալիս բազմաթիվ մետաֆիզային-դիաֆիզային ոսկրաքայքայման (լիզիսային) «աշխարհագրական» ախտահարումներ:
Պատկեր 3. Համակարգչային շերտագրություն, որը հաստատում է ոսկրերի ախտահարումները:

Օլիեի հիվանդությունը ոսկրերի ոչ ժառանգական հիվանդություն է, որը բնութագրվում է մետաֆիզային-դիաֆիզային աճառու-ռուցքների (խոնդրոմա) առկայությամբ (սովորաբար, սկսվում է կյանքի առաջին տասնամյակի ընթացքում), որոնք, ընդհանուր առմամբ, անհամաչափ են բաշխված և սահմանափակված են շուրջմետաֆիզային կմախքում՝ խնայելով գանգը: Այս ախտահարման ժամանակ հիմնական վտանգը սարկոմատոզային ձևափոխությունն է:

Ախտաֆիզիոլոգիան լավ ուսումնասիրված չէ: Այդ ուռուցքները սովորաբար առանց ախտանշանների են, ոչ ցավոտ: Դրանց հայտնաբերումը հաճախ հաջորդում է քիչ թե շատ էական ձևախեղումների առաջացմանը¹:

Պատկերային հետազոտության զնահատումը կարևոր նշանակություն ունի: Ախտորոշման հաստատումը կարող է կատարվել սովորական ռենտգենագրությամբ: Պատկերներում բնորոշ տեսքը տարբեր ձևերի և չափերի մետաֆիզային-դիաֆիզային ոսկրաքայքայման (լիզիսային) «աշխարհագրական» (հստակ եզրագծով մեկուսի թափանցիկ օջախներ) ախտահարումներն են: Այդ բացատները շրջապատված են ծայրամասային ոսկրակարծրախտի եզրագծով՝ հաճախ ներօջախային կալցիֆիկացիաներով: Սարկոմատոզային ձևափոխությունը բացառելու համար հարկավոր է իրականացնել հատույթներով պատկերային հետազոտություն, մասնավորապես՝ ՄՌԾ:

Օլիեի հիվանդության վարումը դեռևս կանոնակարգված չէ: Բուժական միջամտությունից ձեռնպահ մնալն ու վիրահատությունը բուժման տարբերակներն են: Կիրաբուժական ճանապարհով հեռացումը, որին հաջորդում է անատոմաախտաբանական հետազոտությունը, ցուցված է չարորակ ախտահարումների կամ խիստ ախտանշանային և ձևախեղող ախտահարումների դեպքում²:

Հաբիբ Բելամլիհ^{1,2},
 Ունայնա էլ Բուազի³,
 Մուֆիան Բելաբես¹,
 Արդեյլատիֆ էլ
 Հարադ¹,
 Բրահիմ Զինուն¹,
 Տաուֆիկ Աֆրիջա¹

1. Ռենտգենաբանություն և բաժանմունք, Մուլայ-Իսմայիլ գինվորական հոսպիտալ, Մեկնես, Մարոկկո

2. Սիդի Մուհամեդ, Բեն Արդեյլատի համալսարան, Ֆես, Մարոկկո

3. Ֆեսի բուժքույրական և առողջապահական տեխնիկայի մասնագիտությունների բարձրագույն ինստիտուտ, Ֆես-Մեկնեսի առողջապահության շրջանային տնօրինություն, Մեկնես, Մարոկկո

bellamlihabib@gmail.com

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

ՀՂՈՒՄՆԵՐ

1. Kumar A, Jain VK, Bharadwaj M, Arya RK. Ollier disease: Pathogenesis, diagnosis, and management. Orthopedics 2015;38(6):e497-506.
2. George S, Ravi Hoisala V, Cicilet S, Sadashiva S. Multiple enchondromatosis: Olliers disease—a case report. J Clin Diagn Res 2016;10(1):T001.

Սա ի՞նչ է

Սեղելի կոտրվածք

34-ամյա բուժառույն շտապօգնության բաժանմունք էր բերվել ծախս սրունքաթաթային հողի ցավով, որը հետևանք էր երեք օր առաջ ֆուտբոլային խաղի ժամանակ լսելի խոթոցով ուղեկցված վնասվածքի: Առկա էր միջային հետագծեղային թույլ այտուց, ինչպես նաև ցավ ոտնաթաթի բթամատի թիկնային ծավման ժամանակ: Բուժառույն ունեցել էր սրունքաթաթային հողի կապանների բազմաթիվ գերծգունների նախադեպեր և ծախս սրունքաթաթային հողի կողմնային կապանների վիրահատություն:

Ռենտգենագրությունը հնարավորություն տվեց ենթադրելու, որ առկա է կրունկոսկրի կամ վեզոսկրի կոտրվածք (պատկեր 1), որը հավելվեց ՅՇ-ով: ՅՇ-ն բացահայտեց վեզոսկրի առաջա-միջային մակերեսի հին կոտրվածք և կրունկոսկրի՝ վերջին շրջանում ստացված կոտրվածք (պատկեր 2):



Պատկեր 1. Ռենտգենագիր, որը հնարավորություն է տալիս ենթադրելու կրունկոսկրի կամ վեզոսկրի կոտրվածք:

Պատկեր 2. ՅՇ, որ ցույց է տալիս վեզոսկրի առաջա-միջային մակերեսի հին կոտրվածքը և կրունկոսկրի՝ վերջին շրջանում ստացված կոտրվածքը:

Վեզոսկրի հետին-միջային թմբիկի (Սեղելի կոտրվածք)^{1,2} և հետին-կողմնային թմբիկի վնասվածքները (Կլոքե-Շեֆերդի կոտրվածք) համարժեք է կապանների ծանր գերծգմանը ոսկրաբեկորի պոկումով³: Սեղելի կոտրվածքը հազվադեպ է երևում ռենտգենագրում, ինչով էլ բացատրվում է ախտորոշման հաճախակի ուշացումը (այս բուժառույն դեպքում այն ան-նկատ է մնացել, վեզոսկրի մի հատվածի կեղևացումը ցույց է տալիս, որ կոտրվածքը նախորդել է կապանների գերծգման այս դրվագին), դրական ախտորոշումը հաճախ կատարվում է ՅՇ-ի ժամանակ երկարաձգվող ցավի դեպքում:

Այնուամենայնիվ, այս կոտրվածքն անհրաժեշտ է տարբերել հավելյալ ոսկրի (եռակող ոսկր) առկայությունից, որը կարող է տեղակայված լինել մինևույն տեղում: Կլինիկորեն այն կարելի է բացահայտել ներքին պճեղի հետին ստորին մասի ցավով և այտուցով: Ցավը կարող է առաջանալ ոտնաթաթի բթամատի թիկնային ծավման ժամանակ, քանի որ բթամատի ծալիչ մկանի ջիլն անցնում է վեզոսկրի հետին երկու թմբիկներով գոյացած ակոսով: Պատճառի մեխանիզմը ոտնաթաթի թիկնային ծալում-վարիակումն (պրոնացիա) է, որն առաջացնում է ոսկրաբեկորի անջատմամբ կոտրվածք, կամ՝ ներբանային ծալում-վերահակումը (սուպինացիա) (օրինակ՝ աստիճաններից սայթաքելիս): Այս կոտրվածքը հաճախադեպ է ֆուտբոլիստների կամ պարողների շրջանում^{4,5}: Բուժումը կախված է կոտրվածքի տեսակից. հաճախ կիրառվում է օրթոպեդիկ բուժում, շարունակական ցավի դեպքում կարող է առաջարկվել ոսկրաբեկորի հեռացում^{3,4}:

ԳՂՈՒՄՆԵՐ

1. Cadogan M. Cedell fracture. Life in the Fast Lane. LITFL. 2022 <https://litfl.com/cedell-fracture/>
2. Pierre Kamina. Anatomie clinique, tome 1, 4e édition. Maloine, 2009.
3. Catonné Y, Khiami F, Depiessé F. Traumatologie en pratique sportive. Elsevier Masson, 2021.
4. Watanabe H, Majima T, Takahashi K, Kawaji H, Takai S. Split fracture of the posteromedial tubercle of the talus: Case report and proposed classification system. J Foot Ankle Surg 2017;56(1):187-90.
5. Summers NJ, Murdoch MM. Fractures of the talus: A comprehensive review. Clinics in Podiatric Medicine and Surgery 2012;29(2):187-203.

Քավիե Ֆոյան, Սեսիլ Իմֆելդ

1. Բանակի ոսում-նական հոսպիտալ, Կլերմոն-Տոներ, Բրետտ

2. Բանակի 16-րդ բժշկական կենտրոն, 129-րդ բժշկական մասնաճյուղ

cecile.imfeld@orange.fr

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

Կողմնային ամիտորոֆիկ կարծրախառը

Կամ ճարկոյի հիվանդությունը դեռևս անբուժելի է: Նախնական դրսևորումը փոփոխական է: Ախտահարված անձը, մինչ ամբողջական լուծանքի վրա հասնելը, արագորեն բազմաթիվ հաշմություններ է ունենում, նրա մկաններն այլևս չեն արձագանքում: Նրա մարմինը բանտ է, միայն ուղեղն ու մտավոր ունակություններն են մնում անվնաս: Անհրաժեշտ է ուշադիր հսկողություն և բուժման շարունակական հարմարեցում:

Երբ մարմինը դառնում է բանտ

ԼԵԱՅԻ ՎԱԿՅՈՒԹՅՈՒՆԸ, 30 ՏԱՐԵԿԱՆ

2019 թվականի հունվարին մի քանի շաբաթ շարունակ մկանային թուլություն էի զգում, մասնավորապես՝ ոտքերի: Քանի որ սպորտով էի զբաղվել, դա տհաճություն էր պատճառում՝ առանց առանձնապես անհանգստացնելու: Ընդունելության գրանցվեցի բժշկիս մոտ, որն ինձ հետազոտելուց հետո ուղարկեց նյարդաբանի մոտ: Ես չհասկացա և թողեցի, որ փոքր-ինչ ժամանակ անցնի, հետո, ի վերջո, համաձայնեցի: Մարտ ամսին՝ էլեկտրամկանագրությունից հետո, ստացա դատավճիռը՝ 26 տարեկանում ախտահարված եմ մկանների կողմնային ամիտորոֆիկ կարծրախառը (ԿԱԿ) կամ ճարկոյի հիվանդությամբ:

Այդ հայտարարությանը բախվելուց հետո ամեն ինչ շուտ եկավ. այնքան բաներ ի հայտ եկան, որոնցից պետք էր գլուխ հանել, որ դժվար էր հասկանալ ում և ուր դիմել: Անշուշտ, ընտանիքը, ընկերները կողքիդ են, բայց նրանք չեն կարող հասկանալ այն բոլոր կորուստները, բոլոր փոփոխությունները, որ ենթադրում է հիվանդությունը, և ինչ-որ իմաստով դա լավ էր: Սկզբում փորձում էի ձևացնել, թե ամեն ինչ լավ է, ինչը, մի կողմից, այդպես էր դուրս էի գալիս, աշխատում, ճանապարհորդում: Սակայն երբ հիվանդությունը մեծ թափ առավ (անցում անվա-

սայակին, աշխատանքիս ընդհատում), ինքս էլ մասնակից լինել այս հիվանդությունը ճանաչելի դարձնելու գործին, ցույց տալ, որ այն ախտահարում է նաև երիտասարդներին:

Իրականում, երբ սկսեցի հիվանդանոցներ գնալ, նյարդաբանական բաժանմունքի սպասարահում չէի կարողանում այնտեղ գտնվողների հետ ինձ նույնականացնել: Հիշում եմ՝ հարցրի, թե կամ բուժառուներ, որոնց հետ կարող եմ հիվանդության մասին տեղեկություններ ու փորձառություն փոխանակել, թեև գիտեմ, որ դա անելը դժվար է: Միայնության մեջ համացանցում այստեղից-այնտեղից հողվածներ էի կարդում ինձ համար բոլորովին խորթ թեմաներով, օրինակ՝ «Ինչպես խոսել ԿԱԿ-ի մասին թոռների հետ»: Մինչդեռ ես դեռ նոր էի սկսել իմ մասնագիտական կարիերան, նոր էի տեղափոխվել գլուխընկերոջս մոտ, շատ հեռու էի գիտակցումից՝ ցանկանում եմ երեխաներ ունենալ, թե՛ ոչ: Մի խոսքով՝ ես ոչ մի ուղղությամբ տեղս չէի գտնում: Բացի դրանից՝ պարբերաբար լսելը, որ առանձնահատուկ դեպք եմ, պատճառ դարձավ, որ սկզբնական շրջանում մեկուսանամ:

Բոլորս պատասխաններ ենք որոնում, որ դիմակայենք մի իրավիճակի, որը հաղթահարելը վեր է մեր ուժերից, որ փորձենք հասկանալ, թե ինչի միջոց ենք անցնում, և ինչ է մեզ սպասում: Թեև բժիշկներն օգնում են մեզ հիվանդության որոշ կողմերի դեմ պայքարում, այնուամենայնիվ, նրանք այն չեն ապրում իրենց առօրյա, նեղանձնական

կյանքում: Կարևոր է, որ բոլոր բուժաշխատողները լսեն մեզ, քանի որ, իմ կարծիքով, միտում կա միօրինակականացնելու ԿԱԿ-ով ախտահարված բուժառուներին. պետք է անել այս կամ այն բանը, ցուցակում նշումներ անել դրանց կատարման մասին և այլն: Ի վերջո, նրանք մոռանում են, որ թեև մենք ունենք նույն հիվանդությունը, դրան տարբեր կերպ ենք համակերպվում՝ յուրաքանչյուր անհատին առանձնահատուկ ակնկալիքներով և կարիքներով: Ուստի, այո, դա նրանցից ավելի շատ ժամանակ է պահանջում, սակայն մարդկային լինելը կարևոր է:

ՊՐՈՑԵՍՈՐ, ՎԱԿՅՄ-Ի ՓՈՒՆԱԽԱԳԱՅ ԿԼՈՂ ԴԵՄՆՈՒԷԼԻ ՍԵԿՆԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

Կողմնային ամիտորոֆիկ կարծրախառը շարժիչ նեյրոնների (կենտրոնական և ողնաշարային) դեգեներացիան է, այդ թվում՝ աքսոնների, որոնց անհետացմամբ տեղ է բացվում ողնուղեղի կողմնային հատվածով անցնող խրճերի սկլերոզային հյուսվածքի համար, ինչը հանգեցնում է մկանային հյուսվածքների, հետևաբար նաև մկանների կառուցվածքն ու և գործառնությունն ապահովող բջջային սնուցման վրա դրանց շարժիչ ազդեցության կորստին:

Լեայի վկայությունը
Պրոֆեսոր Կլոդ Դեմոնի մեկնաբանությունը
ԿԱԿՅՄ-ի փոխնախագահ, համալսարանական պատվավոր պրոֆեսոր, հիվանդանոցային նյարդաբան) desnuelle.c@gmail.com www.arsla.org

Կ. Դեմոնելը հայտարարում է, որ այս հրապարակմամբ որևէ շահ չի հետապնդում:

Այս ախտը համապատասխանում է հազվադեպ հիվանդությունների չափանիշներին. Ֆրանսիայում ԿԱԿ-ով ախտահարված է 4 500-6 000 մարդ՝ 100 000 բնակչի հաշվով տարեկան մոտ 2,5 դեպք:

Ի հայտ գալով աննկատ, և աստիճանաբար սաստկանալով այն ախտահարում է մարմնի տարբեր մասերը (բուլբարային, ողնաշարային, կրծքավանդակային ձևեր): Շարժական անբավարարության ավելանում են կենտրոնական նյարդային վնասման դրսևորումները: Նաև կարող են ի հայտ գալ ճանաչողական խանգարումներ (ԿԱԿ/ՃԲԴ ձևեր՝ ճակատ-քունքային դեմենցիա): Դա կարող է նաև հանգեցնել ընդգծված հուզական անկայունության, վարքային խանգարումների (կարծրատիպային սևեռուն գործողություններ, ապարդեյակում, ապատիա):

Գործնականում, չնայած կլինիկական դրսևորումների մեծ տարատեսակները, ԿԱԿ ախտորոշման լուրջ կասկածներ պետք է ունենալ հետևյալ իրավիճակներից որևէ մեկի դեպքում (հաճախակալության կարգով)՝ մկանային թուլության և ատրոֆիայի (ապաճում) աննկատ ու անցավ սկիզբ, խոսքի և կլման մեկուսի խանգարումներ, սահմանափակող (ռեստրիկտիվ) տիպի անբացատրելի շնչառական անբավարարություն, որը ենթադրում է ստոծանու մկանների անբավարար ուժ, գլխի կախ ընկնելը՝ իրանի և հարողնաշարային մկանների թուլությամբ: Բոլոր դեպքերում անհրաժեշտ է ջլային ռեֆլեքսների աշխուժության որոնում:

Ախտորոշումը կատարվում է միջին հաշվով 10-12 ամիս դեգերումից հետո միայն: Ժամանակի ընթացքում հիվանդությունը հանգեցնում է բազմափուլ մանդանության, որը պահանջում է ուշադիր հսկողություն և բուժման շարունակական հարմարեցում:

Մի քանի ամիս անց կլինիկական պատկերը «միօրինակեցվում է»՝ մարմնի բոլոր հատվածների քիչ թե շատ ընդգծված ախտահարումներով, նաև աճում է կախվածությունը՝ արդարացելով մարդկային և տեխնիկական օգնությունը: Ամոցիչ համատեքստում կարող է անհրաժեշտ լինել ոչ ինվազիվ օժանդակ օդափոխության, ինչպես նաև գաստրոստոմայի կիրառություն: Մահը, հաճախ՝ շնչառական անբավարարության պատճառով, վրա է հաս-

Հունիսյան լուսաբանումներ ԿԱԿ-ի միջազգային օրվա շուրջ

Հունիսի 21-ը ԿԱԿ-ի միջազգային օրն է: ԿԱԿ-ի հետազոտման միության (ԿԱԿՄ) ազգային իրազեկման արշավի երկրորդ՝ «Հունիսյան լուսաբանումներ. ԿԱԿ-ին մարտահրավեր նետելու ամիս» հրատարակության համար Լեան և Նրա ամուսինը՝ Ղյուգոն, մարմնավորել են Ճարտիկի հիվանդությամբ ախտահարված անձանց պայքարը: Հունիս ամսվա ընթացքում Ֆրանսիայում տեղի են ունենում միջոցառումներ, որոնք ուղղված են հիվանդ մարդկանց և նրանց հարազատների աջակցությանը, ինչպես նաև նրանց պայքարն ու Ճարտիկի հիվանդությունը ճանաչելի դարձնելուն: <https://eclatsdejuin.arsla.org/>



Իշխանություններին և ֆրանսիացիներին ծանուցելու նպատակով 2023 թվականի ապրիլի 12-ին անցկացվել է ԿԱԿՄ-ի համաժողով, որը նպատակաուղղված էր հավաքական քննարկումներ սկսելուն և գործողություններ նախաձեռնելուն՝ Ֆրանսիայում ԿԱԿ-ի բուժումը բարելավելու համար, ինչը պահանջում է քաղաքական պարտավորություն, նաև՝ հասարակության լայն շրջանակներին հիվանդության և դրա անհատական ու հավաքական հետևանքների մասին տեղեկացնելուն և լուսաբանելուն:

Նում առաջին նշանների ի հայտ գալուց 3-5 տարի անց: Այնուամենայնիվ, կան ձևեր, որոնք երկարաձգվում են մինչև 15 կամ 20 տարի:

ԿԱԿ-ի ամենահաճախադեպ ձևը (85%), որը չունի առանձնահատուկ ծագում և գագաթնակետին է հասնում 60-65 տարեկանում, կոչվում է «սպորադիկ»: Սնացած 15 %-ի դեպքում պատճառը գենետիկական է՝ կապված նույնականացված քառասուն գեներից մեկի փոխանցվող մուտացիայի հետ. դրանցից չորսը, որոնք հաճախակի հայտնաբերվում են արևմտյան երկրների բնակիչների շրջանում, ներկայացնում են ընտանեկան ձևերի գրեթե 60 %-ը, որոնցով կարող են ախտահարվել երիտասարդները:

Նախնական գնահատումը հիմնվում է կլինիկական փաստարկների վրա, որոնք կարող են օգնել ախտորոշմանը (կյարդաբանական զննում), բացառել մեկ այլ հիվանդություն, բացահայտել ծանրության տարրերը: Էտալոնային հետազոտությունը էլեկտրանյարդամկանագրությունն է: Հիմնարար է հայտնի մուտացիաներից մեկի՝ մոլեկուլային կենսաբանությամբ հետազոտությունը, դրա նույնականացումը հնարավորություն է տալիս հետազոտելու հարազատներին:

Միօրինականացված կենսաբանական գնահատումը կենտրոնանում է զուգակցված այլ տարրերի բացահայտման վրա: Որոշ կենսանիշներ, երթադրաբար, հնարավորություն են տալիս

վաղ փուլում և որոշակիորեն բացահայտելու հիվանդությունը: Գլխուղեղի մագնիսական խթանմամբ հարուցված պոտենցիալների հետազոտությունը և մագնիսական ռեզոնանսային շերտագրությունը նույնպես կարող են օգնել տարբերակված ախտորոշմանը: ԿԱԿ-ը պահանջում է համակարգված բազմամասնագիտական վարում, լավագույն դեպքում՝ ԿԱԿ-ի փորձագիտական կենտրոնում (հազվադեպ հիվանդությունների 7 տեղեկատու կենտրոններ (ՀՀ-ՏԿ), նաև ռեսուրսային և մասնագիտացված 12 կենտրոն (ՌՄԿ), որոնց ցանկը հասանելի է <https://portail-sla.fr/centres-de-prise-en-charge/> հարթակում):

Ախտանշանային բուժական դեղամիջոցները բազմաթիվ են: Ռիլուզոլը (Ռիլուտեկ և չպատենտավորված տարբերակները) այս ցուցումով շուկայում վաճառքի թույլտվություն ստացած միակ ապրանքանիշն է: Էդարավոնը (Ռադիկլուտ) տրվում է կարեկցանքից դրդված կիրառության ծրագրով: Տոֆեսունը հասանելի է գենետիկական ձևերի համար, որոնք կապված են *SOD1* գենի մուտացիայի հետ, դարձյալ՝ կարեկցանքից դրդված կիրառության ընթացակարգով: Առաջիկա ամիսներին Դեղամիջոցների եվրոպական գործակալությունը հնարավոր է թույլատրի ռիլուզոլին օժանդակող (ադյուվանտ) այլ դեղանյութեր՝ Նատրիումի ֆենիլբութիրատ և տաուրոբրոտիդ (Ռեխիլոն), մագնիսիլիբ (Ալիստեկ), ILT-101:

ԻՄԱՆԱԼ ԱՎԵԼԻՆ

• ԿԱԿ-ի հետ կապված հազվադեպ հիվանդությունների և շարժիչ նյարդաբջիջների (նեյրոն) հիվանդությունների առողջապահական բաժինը (FILSLAN) համախմբում է շարժիչ նյարդաբջիջների հիվանդությունների բուժմամբ զբաղվող բոլոր մասնագետներին: Այն նաև միավորում է մոլեկուլային կենսաբանության լաբորատորիաները, Առողջապահության և բժշկական հետազոտությունների ազգային ինստիտուտի (Inserm) և Գիտական հետազոտությունների ազգային կենտրոնի (CNRS) հետազոտական միավորումները, ինչպես նաև միությունները: <https://portail-sla.fr/>

• ԿԱԿ-ի հետազոտման միությունը (ԿԱԿՄ), որը ստեղծվել է 1985 թվականին, ԿԱԿ-ի վերաբերյալ հետազոտությունների առաջին մասնավոր ֆինանսավորողն է: Այն նաև հիվանդ մարդկանց և նրանց հարազատների ուղեկիցն է: www.arsla.org

ԹՎԵՐՈՎ

- Ֆրանսիայում ամեն օր գրանցվում է 5 նոր դեպք և 5 մահ:
- Ախտորոշումից հետո ապրելիությունը 3-5 տարի է:
- Մինչև 2040 թվականը սպասվում է հիվանդների թվի 20 % աճ:
- Տարեկան ախտորոշվում է մոտ 2 000 մարդ (Նույնքան, որքան Պարկինսոնի հիվանդության և ավելի շատ, քան ցրված սկլերոզի դեպքում):
- 1/300՝ յուրաքանչյուր անձի համար ամբողջ կյանքի ընթացքում ԿԱԿ-ի զարգացման վտանգի հարաբերակցությունն է:
- Ֆրանսիայում գործում են 19 փորձագիտական կենտրոններ:

ՊԱՏԿԵՐԱԴԱՐԱՆԻ ՊԱՏԱՄԱՆՆԵՐ



- Էջ 74 Գ. Երիկամի կարգիչնոնայի ոսկրային մետաստազ

Ընդհանուր բնակչությունը և առողջապահության ոլորտի մասնագետները, ըստ երևույթին, թերազնահատում են ալկոհոլի գործածության ազդեցությունը զարկերակային ճնշման վրա: Այնուամենայնիվ, բազմաթիվ հետազոտություններ ապացուցել են, որ զարկերակային ճնշումը բարձրանում է կախված ալկոհոլի չափաբաժնից, նույնիսկ գործածության սովորական քանակների դեպքում: Առանձնապես էական ազդեցություն ունի դրվագային թունդ հարբեցողությունը («binge drinking»): Ալկոհոլով հարուցված զարկերակային գերճնշումը դարձելի էրևույթ է, երբ գործածությունը նվազեցվում է:

Ալկոհոլի գործածությունը և զարկերակային գերճնշումը

Միջազգային Նախկին, Նախորա Բուսմիլա¹, Դանիել Թոմա², Անրի-ժան Օբեն³

1. Առողջապահության և բժշկական հետազոտությունների ազգային ինստիտուտի՝ ալկոհոլից և թմրամիջոցներից կախվածության հարցերով զբաղվող հետազոտական խումբ (Inserm UMRS 1247), Պիկարդիայի ժյուլ-Վենն համալսարան, Ամիեն, Ֆրանսիա
2. Սրտաբանության ինստիտուտ, Լա Պիտիե-Սալպետրիեր, Սորբոնի համալսարան հիվանդանոցային խումբ, Փարիզ, Ֆրանսիա
3. Հոգեբուժության և կախվածությունների բաժանմունք, Պոլ-Բրուա հիվանդանոց, Պետական օժանդակության փարիզյան հիվանդանոցների միավորում

Զարկերակային գերճնշումը (ԶԳՏ) հիվանդացության և մահացության համաշխարհային բեռում վտանգի երրորդ էական գործոնն է: Այն սահմանվում է զարկերակային արյան բարձր ճնշմամբ (ԶՃ) (զարկերակային սիստոլային ճնշում (ՋՍՃ) ≥ 140 մմ ս.ս. և/կամ զարկերակային դիաստոլային ճնշում (ԶԴՃ) ≥ 90 մմ ս.ս.), որը չափվել է բժշկի խորհրդատվության ընթացքում և երկար ժամանակ պահպանվել: Ֆրանսիայում յուրաքանչյուր երրորդ մեծահասակը գերճնշում ունի, նրանց կեսը տեղյակ չէ այդ մասին:

Ալկոհոլի գործածության և ԶԳՏ-ի բարձրացման միջև կապը գծային է: Հայտնի է նաև, որ ալկոհոլի գործածությունը հստակորեն կապված է ԶԳՏ զարգացման հետ. ալկոհոլով հարուցված գերճնշումը կարող է նույնիսկ լինել երկրորդային գերճնշման ամենատարածված ձևերից մեկը¹: Այսպիսով, գերճնշման դեպքերի 5-7 %-ը պայմանավորված է ալկոհոլի՝ չափազանց շատ գործածությամբ²: Ալկոհոլի գործածության և սիրտ-անոթային մի շարք հիվանդությունների առաջացման մեծ վտանգի միջև պատճառահետևանքային կապի հիմքում ալկոհոլի հետ կապված զարկերակային գերճնշումն է: Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության՝ ոչ վարակիչ հիվանդությունների կանխարգելման 2013-2030 թվականների գործողությունների ծրագիրն ուղղված է ալկոհոլի վնասակար գործածությունը 10 %-ով և ԶԳՏ-ն՝ 25 %-ով նվազեցնելուն: Նպատա-

կը ոչ վարակիչ հիվանդություններից մահացությունը 25 %-ով նվազեցնելն է:

Ալկոհոլի և զարկերակային գերճնշման միջև կապն ապացուցված է

Ալկոհոլի գործածության և զարկերակային գերճնշման միջև կապն առաջին անգամ նկարագրվել է դեռևս Առաջին համաշխարհային պատերազմի ժամանակ՝ ֆրանսիացի զինվորների հետազոտության շրջանակում: Զեկուցվել էր, որ առկա է չափաբաժնարձազանք կապ, ընդ որում՝ ամենամեծ քանակը (օրական 3 և ավել գիլի + ապերիտիվ) գործածողների շրջանում քառապատիկ ավելի, քան ամենաքիչ քանակը (օրական մինչև 2 և գիլի) գործածողների շրջանում³:

Բազմաթիվ հետազոտություններ

Այդ ժամանակներից ի վեր բազմաթիվ հետազոտություններ հաստատել են ալկոհոլի չարաշահման և գերճնշման զարգացման միջև կապը⁴: ԶԳՏ-ի վրա ալկոհոլի չարաշահման վնասակար ազդեցությունը մանրամասն նկարագրված է^{5,6}: Քիչ գործածության հետևանքները պակաս ակնեղ են և վիճահարույց բնակչության տարբեր խմբերի պարագայում^{7,10}: Վերջին քսան տարիների ընթացքում հրապարակվել են մի քանի մետափերլուծություններ ալկոհոլի գործածության և գերճնշմամբ հիվանդացության կապի վերաբերյալ¹¹⁻¹⁷:

Ալկոհոլի գործածության ազդեցությունը ԶԳՏ-ի վրա հիմնականում գնահատվել է երիտասարդ կամ միջին տարիքի մարդկանց շրջանում^{18,19}: Հետազոտությունը, որն իրականացվել է 70,6±9,6 տարեկան՝ 553 հոգուց կազմված խմբում, ցույց է տվել, որ օրական առնվազն մեկ բաժակ խմիչքի գործածությունը բարձրացնում է ԶԳՏ-ն՝ համեմատած չխմողների հետ (ամսական մեկ բաժակ խմիչքից պակաս)²⁰:

«Քոքոբոյան ամփոփ վերլուծություններից մեկում ուսումնասիրվել է ալկոհոլային թունավորման ազդեցությունը առողջ մարդկանց ԶԳՏ վրա²¹: Այն ներառել էր 32 առողջացված վերահսկվող կլինիկական հետազոտություններ (767 մասնակից, որոնցից 642-ը՝ տղամարդ): Արդյունքները ցույց են տալիս երկփուլի միջինից (14-28 գ) մինչև մեծ (ավելի քան 30 գ) չափաբաժնիների գործածությունից հետո առաջին տասներկու ժամվա ընթացքում և ԶԳՏ-ի բարձրացում տասներեքերորդ ժամից սկսած 30 գ-ից ավելի ալկոհոլի ընդունման դեպքում:

Խոշոր առաջահայաց (պրոսպեկտիվ) հետազոտությունները ցույց են տվել, որ զարկերակային գերճնշման զարգացման վտանգը մեծանում է գործածվող ալկոհոլի քանակի ավելացմանը զուգընթաց^{22,25}:

Ալկոհոլի՝ տարբերակ քանակներով գործածության և գերճնշման՝ առաջին անգամ ի հայտ գալու վտանգի միջև կապն ուսումնասիրող մետափերլուծություն է իրականացվել կոհորտային

ԳԻՏԵԼԻՔԻ ՇՏԵՄԱՐԱՆ ԱԼԿՈՅՈԼԸ ԵՎ ԶԱՐԿԵՐԱԿԱՅԻՆ ԳԵՐՃՆՇՈՒՄԸ

(ՊՕ-ՓՅ, AP-HP),
Յանաճարակա-
բանության և
բնակչության
առողջության
բնագավառի հե-
տազոտությունների
կենտրոն (CESP),
Առողջապահության
և բժշկական հե-
տազոտությունների
ազգային ինստի-
տուտ 1018, Վիլիոմսի,
Ֆրանսիա

mickael.naassila@
inserm.fr

Յեղիակները
հայտարարում են,
որ որևէ շահ չեն
հետապնդում:

Ն. Բուաժիլան
ֆինանսավորում է
ստացել հոգեակտիվ
կյուրերի նկատմամբ
հակումների
դեմ պայքարի
հիմնադրամից՝
«Քաղաքացիական
հասարակության
մրցելիքագիտ»
2020 թ. ծրագրի
և Alcool Conso
Science նախագծի
«Գիտելիքների
բարելավում և ալկո-
հոլի գործածության
վերաբերյալ
առօրեական
պատկերացումների

բարձրորակ հետազոտությունների հի-
ման վրա¹⁶: Նախկին գործածողների
խմբում զարկերակային գերճշման
առաջացման վտանգը նույնն է եղել,
ինչ ամբողջ կյանքի ընթացքում չխմող-
ների խմբում (հարաբերական վտան-
գը (ՌՎ) 1,03, վտահեղիության միջա-
կայքը (ՎՄ) 95% 0,89-1,20):

Այս մետավերլուծությունը ցույց է տվել,
որ տղամարդկանց դեպքում զարկե-
րակային գերճշման առաջացմանը
վտանգը մեծ է ալկոհոլի ցանկացած
քանակի գործածության պարագայում,
իսկ կանանց դեպքում՝ օրական 24 գ-ից
սկսած (ՌՎ 1,42; ՎՄ 95% 1,22-1,66) համե-
մատած չխմողների հետ: Ի տարբերու-
թյուն նախորդ մետավերլուծություն-
ների, կանանց համար ալկոհոլի գոր-
ծածության «պաշտպանիչ» ազդեցու-
թյան ապացույցներ չեն հայտնաբեր-
վել^{13,15,17}: Այսպիսով, տղամարդկանց
համար, ըստ երևույթին, չկա ցածր շեմ,
մինչդեռ կանանց դեպքում չափաբա-
ժին-արձագանք կապն ի հայտ է գալիս
օրական երկու բաժակից հետո: Յեղի-
ակները ենթադրում են, որ տղամարդ-
կանց և կանանց միջև այս տարբերու-
թյունը կարող է կապված լինել տղա-
մարդկանց՝ ալկոհոլի գործածության
ձևի հետ թունդ հարբեցողության
դրվագների ավելի մեծ քանակով¹⁶:
Տղամարդկանց շրջանում իրակա-
նացված մեկ այլ մետավերլուծություն
ու հրապարակումների ամփոփ տե-
սություն ցույց են տվել չափաբաժին-
արձագանք կապ ափացի տղամարդ-
կանց պարագայում և հաստատում են
ալկոհոլի ազդեցությունը գործածու-

թյան նույնիսկ փոքր քանակների դեպ-
քում¹⁴: Ըստ նույն հետազոտության՝
արևմտյան երկրների տղամարդկանց
շրջանում, ընդհանուր առմամբ, դի-
տարկվել է չափաբաժին-արձագանք
նույնատիպ կապ (ենթախմբերի տար-
բերությունը նշանակալի չէ), սակայն
զգալիորեն մեծ վտանգն ակներև է
եղել միայն մեծ չափաբաժիններ ընդու-
նողների խմբում:

Յրապարակումների մեկ այլ համա-
կարգված ամփոփ տեսություն ու մետա-
վերլուծություն հետազոտել է չափա-
բաժին-արձագանք կապը ալկոհոլի
օրական միջին գործածության և զար-
կերակային գերճշման վտանգի միջև
(պատկեր 1):

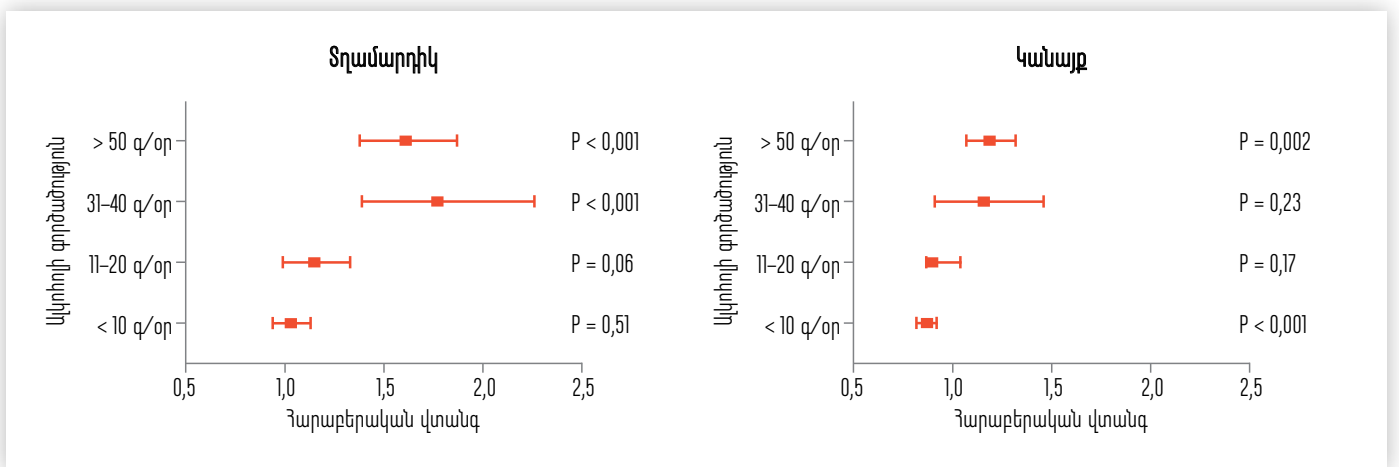
Այս հետազոտությունը ցույց է տվել, որ
օրական 20 գ-ից ավելի գործածությու-
նը կապված է կանանց և տղամարդ-
կանց շրջանում զարկերակային գեր-
ճշման զարգացման վտանգի հետ:
Ինչ վերաբերում է ալկոհոլի թեթև և
չափավոր (օրական 20 գ-ից պակաս)
գործածությանը, ապա կանանց պարա-
գայում զարկերակային գերճշման
վտանգը պոտենցիալ փոքր է, մինչդեռ
տղամարդկանց համար այդ վտանգը
մեծ է: Նույնիսկ գործածության քիչ քա-
նակների դեպքում անհրաժեշտ է ՁԾ-ն
հսկողության տակ պահել: Ըստ հեղի-
ակների՝ կանանց համար ալկոհոլի
պոտենցիալ «պաշտպանիչ» ազդեցու-
թյունը մեծ չէ, հետևաբար հիմնավոր-
ված չէ ալկոհոլի գործածությունը որ-
պես պաշտպանիչ միջոց ընկալումը:
Նմանատիպ պրոյունք ստացվել է մեկ
այլ մետավերլուծությունում, որը հե-

տազոտել է տղամարդկանց շրջանում
չափաբաժին-արձագանք գծային կա-
պը և կանանց շրջանում պոտենցիալ
պաշտպանիչ ազդեցությունը¹⁷:

Չինաստանում անցկացված «Կայլուան»
հետազոտությունը, որն իրականացվել
է ածխադրծների մեծ խմբում (32 389
տղամարդ հսկողության տակ է եղել
չորս տարի), ցույց է տվել, որ ալկոհոլի
երկարատև գործածությունը առաջին
անգամ ի հայտ եկող գերճշման վտան-
գի անկախ գործոն է: Ալկոհոլի նույնիսկ
քիչ և չափավոր գործածությունը մե-
ծացնում է զարկերակային գերճշման
ի հայտ գալու վտանգը (պատկեր 2)²⁴:

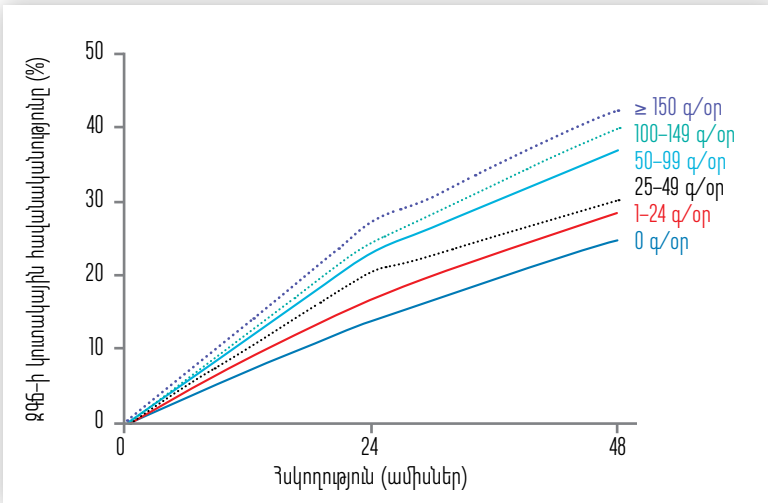
Ալկոհոլը և զարկերակային գերճշումը կանանց շրջանում. պաշտպանիչ ազդեցությունը դեռևս ապացուցման կարիք ունի

Թեև վաղ ներկայացված ամփոփ գե-
կույցներում նշվում էր, որ կանանց
շրջանում ալկոհոլի քիչ քանակների
գործածության դեպքում նկատվում է
զարկերակային գերճշման զարգաց-
ման վտանգի ոչ շատ մեծ, բայց էական
նվազում¹³, մեծածավալ տվյալներով
մետավերլուծությունները չեն հաստա-
տել նման կապը^{15,17}: Տասներկու կոհոր-
տային հետազոտությունների մետա-
վերլուծությունը կանանց համար ցույց
է տվել Յ-աձև կորով բնութագրվող հա-
մետ կապ, որ մեկնաբանվել է որպես
գերճշման նկատմամբ ալկոհոլի քիչ
քանակների գործածության «պաշտ-
պանիչ» ազդեցության վկայություն
զարկերակային գերճշման հարաբե-
րական վտանգի 0,82 ցուցանիշով (ՎՄ

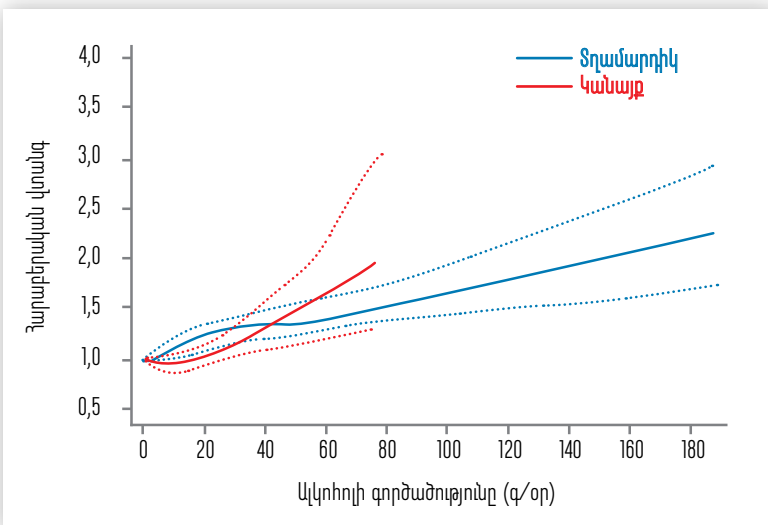


Պատկեր 1. Ալկոհոլի միջին օրական գործածության և զարկերակային գերճշման վտանգի միջև կապը տղամարդկանց և կանանց շրջանում՝ համաձայն 13-րդ հղման:

ԳԻՏԵԼԻՔԻ ՇՏԵՄԱՐԱՆ ԱԼԿՈՅՈԼԸ ԵՎ ԶԱՐԿԵՐԱԿԱՅԻՆ ԳԵՐՃՆՇՈՒՄԸ



Պատկեր 2. ԶԳԵ-ի կուտակային հավանականությունը ըստ ալկոհոլի ընդհանուր սպառման կատեգորիաների՝ համաձայն 24-րդ հղման:



Պատկեր 3. Չափաբաժին-արձագանք կապը ալկոհոլի միջին օրական գործածության և ԶԳԵ-ն ի հայտ գալու միջև տղամարդկանց (15 հետազոտություն) և կանանց (9 հետազոտություն) շրջանում՝ համաձայն 15-րդ հղման:

95%՝ 0,73-0,93) համեմատաբար քիչ գործածության դեպքում (պակաս կամ հավասար 5 գ/օր-ի)¹⁷: Ավելի մեծ քանակների դեպքում հայտնաբերվել է չափաբաժին-արձագանք գծային կապ՝ զարկերակային գերճնշման հարաբերական վտանգի ավելացմամբ՝ 1,81 50 գ/օր-ի դեպքում, և 2,81 100 գ/օր-ի դեպքում¹⁷:

Հետագայում 16 առաջափայց հետազոտությունների մետավերլուծությունը (33904 տղամարդ և 193752 կին) վերստին ենթադրել է, որ օրական 10 գ-ից

պակաս ալկոհոլ գործածող կանանց մոտ «պաշտպանիչ» ազդեցությունը գործում է (գերճնշման ԶՎ-ն՝ 0,87, ՎՄ-ն՝ 95%՝ 0,82-0,92), սակայն օրական 31-40 գ-ի պարագայում վտանգը մեծանում է (ԶՎ՝ 1,19, ՎՄ՝ 95%՝ 1,07-1,32)¹⁵:

2020-ին լույս տեսած հրապարակումների մեկ այլ համակարգային ամփոփ տեսությունը և մետավերլուծությունը, որը ներառում էր 22 հոդված (31 հետազոտություն) և 414 477 մասնակից, ցույց է տվել ալկոհոլի գործածության և զարկերակային գերճնշման

վտանգի միջև գծային կապ՝ սեռի հետ կապված տարբերությամբ, բայց առանց «պաշտպանիչ» ազդեցության քիչ քանակներով գործածության դեպքում (պատկեր 3)¹⁵: Այս հետազոտությունը նաև որևէ տարբերություն չի հայտնաբերել կախված խմիչքի տեսակից (գինի, գարեջուր, սպիրտային ըմպելիքներ): Հեղինակների կարծիքով՝ ալկոհոլի «պաշտպանիչ» ազդեցությունը կանանց շրջանում համեստ է, և դա հնարավորություն չի տալիս ընդունելու ալկոհոլի գործածությունը որպես պաշտպանիչ միջոց¹⁵: Այլ հեղինակներ համարում են, որ հայեցակետը, թե ալկոհոլի քիչ գործածությունը նվազեցնում է կանանց ԶԵ-ն, անհիմն է²⁵:

փոփոխություն՝ գիտականորեն հիմնավորված հաղորդակցության շնորհիվ» մրագրի շրջանակներում:

«Ղրվագային թունդ հարբեցողությունը» մեծացնում է զարկերակային գերճնշման վտանգը

Ալկոհոլի մեծաքանակ գործածության դրվագները (երբեմն ալկոհոլի զգալի քանակների գործածություն կամ «ղրվագային թունդ հարբեցողություն») բարձրացնում են զարկերակային ճնշումը^{26,27}: Վերջին երեք հետազոտությունները նշել են «ղրվագային թունդ հարբեցողության» հնարավոր դերը դեռահասների և երիտասարդների շրջանում զարկերակային սիստոլային ճնշման բարձրացման սկզբնավորման գործում²⁸⁻³⁰:

Դեռահասների և մեծահասակների առողջության վերաբերյալ ազգային երկայնական հետազոտությունը ցույց է տվել, որ դեռահասների (12-18 տարեկան) և վաղ հասուն տարիքում (24-32 տարեկան) ալկոհոլի գործածության այս ձևն ուղեկցվում է բարձր ԶԵ-ով³⁰: Դեռահասության շրջանում 130/80 մմ ս.ս.-ից բարձր ԶԵ-ի վտանգը մեծ է եղել դրվագային «ղրվագային թունդ հարբեցողության» դեպքում (հավանականությունների հարաբերակցությունը (ԶԶ)՝ 1,23, ՎՄ՝ 95%՝ 1,02-1,49): 140/90 մմ ս.ս.-ից ավելի բարձր ԶԵ-ի վտանգն էլ ավելի մեծ է եղել համախափ «ղրվագային թունդ հարբեցողության» դեպքում (ԶԶ = 1,64, ՎՄ՝ 95%՝ 1,22-2,22):

Այս տվյալներն ընդգծում են ալկոհոլի չարաչափան վերաբերյալ համընդհանուր սքրինինգի և երիտասարդներին ալկոհոլի գործածությունը նվազեցնելու ուղղությամբ խորհրդատվություն տրամադրելու անհրաժեշտությունը,

որպեսզի հետագայում կանխվի զարկերակային գերճնշման և սիրտ-անոթային հիվանդությունների ի հայտ գալը:

Ալկոհոլի գործածության նվազեցումը իջեցնում է զարկերակային ճնշումը

Ալկոհոլի գործածության, ՁՃ-ի և ՁԳՃ-ի միջև կապը հարկ է դիտարկել որպես պատճառահետևանքային և շրջելի: Իրոք, կան բարձրակարգ փորձարարական ապացույցներ, որոնք վկայում են, որ ալկոհոլի գործածության կրճատումը հանգեցնում է ՁՍՃ-ի և ՁԴՃ-ի նվազման կախված չափաբաժին-արձագանք կապից՝ կլինիկական էական արդյունքներով:

Տասնհինգ միջամտական փորձարկումների մետափերլուծությունը (n=2234) ցույց է տվել, որ ՁՍՃ-ն և ՁԴՃ-ն նվազում են, համապատասխանաբար, 3,3 և 2 մմ ս.ս.-ով, երբ ալկոհոլի գործածությունը պակասում է⁵: Նվազումները փոխկապակցված են եղել ալկոհոլի գործածության տոկոսային փոփոխության հետ, ինչը ենթադրում է չափաբաժին-արձագանք կապի առկայություն: Դրանք զգալի են եղել ավելի բարձր ելակետային ՁՃ ունեցողների շրջանում, բայց կապված չեն փորձարկման տևողության հետ: Փորձարկումները հիմնականում վերաբերել են օրական 3 բաժակ կամ ավելի մակարդակին, ինչը սահմանափակում է ալկոհոլի ավելի քիչ քանակների գործածության վերաբերյալ եզրակացություններ անելու հնարավորությունը:

ՁՃ-ի վրա ալկոհոլի գործածության փոփոխության հետևանքների վերաբերյալ մինչ օրս իրականացված ռանդոմացված վերահսկվող հետազոտությունների ամենամեծ մետափերլուծությունը ցույց է տվել ՁՃ-ի բարձրացման ակնհայտ շեմային արդյունք օրական 2 բաժակից ավելի խմելու դեպքում: Հրապարակումների այս համակարգված տեսության մեջ և 36 հետազոտությունների մետափերլուծությունում (n=2865 մասնակից, 2464 տղամարդ և 401 կին) հետազոտվել են ալկոհոլի գործածության նվազեցման արդյունքները առնվազն յոթ օրվա և մինչև երկու տարվա ընթացքում³¹: ՁՍՃ-ի նվազումը նշանակալի է եղել՝ -5,50 մմ ս.ս. միջին տարբերությամբ նրանց համար,

ովքեր խմում են միջինը 72 գ/օր և նվազեցնում գործածությունը մոտ 50%-ով: Նկատելի տարբերություն չկա ՁԳ/օրից պակաս խմողների և չխմողների միջև, սակայն տվյալները սակավ են: Հեղինակները նշում են, որ Միացյալ Թագավորության համար այդ արդյունքները նշանակում են, որ ամեն տարի հնարավոր կլինի խուսափել ավելի քան 7000 հոսպիտալացումից և 678 սրտանոթային մահացությունից:

Միջամտական ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս ալկոհոլի գործածության և ՁՃ-ի միջև կապը, ընդ որում՝ ՁՃ-ի էական նվազումը, պայմանավորված ալկոհոլի գործածության կրճատմամբ, հաստատվել է ամբուլատոր պայմաններում 24-ժամյա ռեժիմով ՁՃ-ի չափման միջոցով³²⁻³⁵:

Մենդելյան ռանդոմացված հետազոտությունները հաստատում են կապերը

Մենդելյան ռանդոմացված հետազոտությունները հնարավորություն են տալիս բացահայտելու պատճառահետևանքային կապը ալկոհոլի գործածության, ՁՃ-ի և ՁԳՃ-ի վտանգի միջև: Կիրառելով ալկոհոլի գործածության հետ սերոտրեն կապված ազդեցության փոփոխականները (ալկոհոլի՝ գենետիկորեն կանխատեսելի գործածություն), այս հետազոտությունները հնարավորություն են տալիս կատարելու այնպիսի վերլուծություններ, որոնց վրա ապրելակերպի կամ սոցիալ-տնտեսական շփոթեցնող գործոնների կամ ՁԳՃ-ով բուժառուների կողմից ալկոհոլի գործածության վերաբերյալ թերի տվյալների ազդեցությունը պակաս հավանական է: Այս հետազոտություններում կիրառվում են ADH1-ը (ալկոհոլ դեհիդրոգենազ, որն արտադրում է ագետալդեհիդ) և ALDH2-ը (ալդեհիդ դեհիդրոգենազ, որը քայքայում է ագետալդեհիդը) կոդավորող գեների մուտացիաները: Ալկոհոլի գործածությունից հետո ագետալդեհիդի բարձր մակարդակը հանգեցնում է դեմքի արյան հոսքի հետևանքով կարմրության և սրտխառնոցի, որոնք համակցված են սպառման կրճատման կամ նույնիսկ դադարեցման հետ: Այսպիսով այս տեսակի հետազոտություններում խոսքը գենետիկական մուտացիաների հիման վրա մասնակիցների կողմից ալկոհոլի գոր-

ծածության մակարդակի գենետիկական կանխատեսման մասին է:

Հինաստանում 2349 մասնակից ներառող խմբում իրականացված հետազոտությունը ենթադրում է պատճառահետևանքային կապ ալկոհոլի գործածության (ներկայում կամ անցյալում) և ՁՃ-ի միջև (ՁՍՃ-ի բարձրացում 9,76 մմ ս.ս.-ով և ՁԴՃ-ի՝ 7,50 մմ ս.ս.-ով), նաև զարկերակային գերճնշման հետ: Հետազոտությունն իրականացվել է տղամարդկանց շրջանում՝ համեմատություն անցկացնելով «ամբողջ կյանքում չխմողների» հետ³⁶:

Մենդելյան ռանդոմացված երկրորդ հետազոտությունը Հարավային Կորեայի բնակչության շրջանում (3365 տղամարդ և 3787 կին) ցույց է տալիս, որ ալկոհոլի գործածությունը կապված է զարկերակային գերճնշման մեծ վտանգի հետ³⁷: Մենդելյան ռանդոմացված երրորդ հետազոտությունը հաղորդում է, որ ՁԳՃ-ի վտանգը մեծ է ալկոհոլի գործածության և ալկոհոլային կախվածության պարագայում (ՀՀ 1,10, ՎՄ 95%՝ 1,06-1,13)³⁸:

Մենդելյան ռանդոմացված հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ ալկոհոլ-զարկերակային ճնշում կապը պատճառահետևանքային է: Միևնույն ժամանակ, պետք է նշել, որ հետազոտություններից մեկում հավանական է համարվել, որ ալկոհոլի գործածությունից հետո դեմքի արյան հոսքի հետևանքով կարմրությունը խստորեն կապված է ՁԳՃ-ն ի հայտ գալու հետ³⁹: Մասնավորապես, այլոց հետ համեմատած, արյան հոսքի հետևանքով կարմրող և ալկոհոլը չարաշահող մարդկանց շրջանում ՁԳՃ-ի վտանգը 2,2 անգամ ավելի մեծ է՝ ըստ հսկողության տասներկու տարվա ընթացքում հավաքված տվյալների:

Վատ լուսաբանված ախտաֆիզիոլոգիական մեխանիզմներ

Ալկոհոլի հետ կապված զարկերակային գերճնշման ախտաֆիզիոլոգիական բազմագործոն է:

Առաջարկվել են ալկոհոլով հարուցված գերճնշմանը նպաստող մի քանի մեխանիզմներ: Դրանք են⁴⁰

- խանգարումներ կենտրոնական նյարդային համակարգում (ԿՆՀ),
- բարորենկալիչների անբավարարություն.

- սիմպլաթիկ նյարդային համակարգի (ՄՆՅ) մեծ ակտիվություն.
- ռենին-անգիոտենզին-ալդոստերոնային համակարգի (ՌԱԱՅ) խթանում.
- կորտիզոլի մակարդակի բարձրացում.
- անոթների մեծ հակազդեցություն՝ ներքջային կալցիումի մակարդակի բարձրացման պատճառով.
- անոթասեղմիչների արտազատման բերող էնդոթելիումի խթանում.
- անոթի պատի տոնուսի թուլացման խանգարում էնդոթելիումի բորբոքման և օքսիդացմամբ պայմանավորված ախտահարման հետևանքով, ինչը հանգեցնում է ազոտի օքսիդի (NO) էնդոթելիումակախյալ արտադրության արգելակմանը (NO -ն անոթալայնիչ է).
- անգիոտենզին II-ի (անոթասեղմիչ) ավելացում:

ԶԳԵ-ի կանխարգելման համար ակտիվ գործածության նվազեցում և ֆիզիկական ակտիվություն

Ալկոհոլով հարուցված զարկերակային գերճշման ամենաարդյունավետ կանխարգելումը, ակնհայտորեն, ակտիվ գործածության նվազեցումն է: Ֆիզիկական ակտիվությունը և կանխարգելման և բուժման կարևոր ռազմավարություն է⁴⁰: Ալկոհոլով հարուցված զարկերակային գերճշումը բուժելիս առանձնահատուկ դեղամիջոցների արդյունավետության վերաբերյալ հստակ կլինիկական տվյալներ չկան: Չարավային Աֆրիկայում իրականացված մի հետազոտություն (ներառված էր 2010 մասնակից, 1471-ը հսկողության տակ ևն տեղի հինգ տարի՝ 230 գրանցված մահով, որոնցից 66-ը կապված են եղել սիրտ-անոթային հիվանդությունների հետ), որը որոնել է ակտիվ գործածության, գերճշման զարգացման և մահացության հետ կապված կենսանշաններ, հավանական է համարել, որ գամմա-գլուտամիլորանսֆերազի (ԳԳՏ-ԳԳՏ) կոնցենտրացիան, բայց ոչ CDT-ն, կանխատեսում է մահացություն սիրտ-անոթային հիվանդություններից⁴²:

Հայտնաբերում, այստորոշում և բուժում

Ալկոհոլի գործածությունը մեծ ազդեցություն ունի զարկերակային ճնշման և զարկերակային գերճշման առա-

ջացման վտանգի վրա: Այն կանխատեսում է ԶԳԵ այն մարդկանց շրջանում, որոնք ի սկզբանե բնութագրվում են որպես «նախագերճշումայիններ»⁴³: Ալկոհոլի չարաշահումն ավելի է մեծացնում զարկերակային ճնշման առավելագույն արժեքը, որը զարկերակային ճնշման օրական նորմալ ռիթմի բնութագրիչ է:

Այս երևույթը դիտարկվել է ճապոնացի բնակչության ընտրանքի և գերճշում ունեցող չբուժված բուժառուների շրջանում: Գերճշում ունեցող չբուժված բուժառուների մոտ ալկոհոլի մեծ քանակության գործածությունը (ավելի կամ հավասար 46 գ/օր-ի) 27 անգամ մեծացնում է վաղ առավելագույն զարկերակային ճնշման չափազանց շատ բարձրացման վտանգը, ինչը գլխուղեղի իշեմիկ կաթվածի մեծ վտանգ է պարունակում⁴⁴:

Քողարկված զարկերակային գերճշում, երբ բժշկական միջավայրից դուրս (ամբուլատոր կամ ինքնուրույն չափում տանը) զարկերակային ճնշումը չափելիս դիտարկվում են բարձր արժեքներ, սակայն նորմալ՝ բժշկի կաբինետում, արձանագրվում է բուժառուների 15 %-ի և ավելի հաճախ՝ ալկոհոլ գործածողների շրջանում⁴⁵:

Փաստը, որ ալկոհոլով հարուցված ԶԳԵ-ն կարող է լինել երկրորդային ԶԳԵ-ի ամենատարածված ձևերից մեկը, պահանջում է ալկոհոլի վտանգավոր քանակներով գործածության (ևսև ալկոհոլի գործածության պատմության) կանոնավոր հայտնաբերում, նույնիսկ «նախագերճշումային» փուլում (130/80 և 140/ 90 մմ ս.ս. միջակայքում):

2016-ին Եվրոպայի ընտանեկան բժիշկների շրջանում անցկացված հարցումը ցույց է տվել, որ Ֆրանսիան զբաղեցնում է վերջին տեղը և էապես զիջում է Գերմանիային, Իտալիային, Իսպանիային ու Միացյալ Թագավորությանը՝ ԶԳԵ ունեցող բուժառուների շրջանում ալկոհոլի գործածությունը բացահայտելու տեսակետից, և որ շատ քիչ բժիշկներ են հանձն առնում վարել ալկոհոլի վտանգավոր քանակներով գործածությունը (ընդունված ցուցանիշներից բարձր) կամ ալկոհոլային կախվածությունը⁴⁶: Հետազոտությունը ցույց է տվել, որ երկրների միջև շատ մեծ տարբերությունը բացատրվում է բժիշկների նախնական պատրաստվածու-

թյամբ և վարման արդյունավետության վերաբերյալ նրանց համոզմունքներով: Վերջերս կատարված հետազոտության համաձայն՝ բուժօգնության առաջնային օղակում ԶԳԵ-ի և ալկոհոլի վտանգավոր ու վնասակար գործածության բացահայտումը և միջամտությունները կարող են նպաստել դրանց հետ կապված առողջապահական բեռը նվազեցնելուն և, այդպիսով, ոչ վարակիչ հիվանդությունների նվազեցման խնդրի իրականացմանը⁴⁷: 1977 թվականից խորհուրդ է տրվում ԶԳԵ-ով բուժառուների շրջանում իրականացնել ալկոհոլի գործածության ամենամյա սքրինինգ⁴⁸: Զարկերակային դիաստոլային ճնշման 2 մմ ս.ս.-ով իջեցումը կարող է հանգեցնել ԶԳԵ-ի տարածվածության նվազեցմանը 17 %-ով, սրտի իշեմիկ հիվանդության վտանգինը՝ 6 %-ով, և գլխուղեղի իշեմիկ կաթվածի վտանգինը՝ 15 %-ով⁴⁹:

2017 թ. եվրոպական խորհրդատվությունը

2017 թվականին եվրոպական համաժողովներից մեկի ընթացքում փոխհամաձայնության սկզբունքով խորհրդատվություն է մշակվել, որը ներառում է՝

- ալկոհոլի գործածության ավելի լայն բացահայտում և կարճատև միջամտություն այն մարդկանց համար, որոնց ԶԳԵ-ն նոր է հայտնաբերվել բժիշկների, բուժույրների և առողջապահության այլ մասնագետների կողմից.
- ԶԳԵ-ով տառապող մարդկանց շրջանում ալկոհոլի գործածության հետ կապված թեթև խանգարումների կլինիկական վարում՝ առաջնային օղակում.
- ալկոհոլի գործածության սքրինինգ վատ վերահսկվող ԶԳԵ-ի դեպքում⁴⁷: Որոշ միջոցներ կարող են նվազեցնել ԶԳԵ-ի տարածվածությունը և տարեկան հարյուրավոր կյանքեր փրկել ուսումնասիրված երկրներում:
- Հետազոտություններից մեկը գնահատել է ԶԳԵ-ով բուժառուների շրջանում ալկոհոլի գործածությունը նվազեցնելուն ուղղված բժիշկների խորհուրդների արդյունավետությունը⁵⁰: Խորհուրդներ ստացած բուժառուներին և խորհուրդներ չստացած ստուգիչ խմբում ներգրավվածներին հսկել են տասնութ ամիս: Խորհուրդներ ստացածների խմբում ալկոհոլի գործածությունը

Նվազել է 50 %-ով և ուղեկցվել ԳԳՏ-ի (GCT) մոտ 20 %-ով կրճատմամբ: Ստուգիչ խմբում ակոհոլի գործածության կամ ԳԳՏ-ի նվազում չի արձանագրվել: Խորհուրդներ ստացողների խմբում զարկերակային դիաստոլային ճնշումը, ստուգիչ խմբի համեմատ, զգալիորեն նվազել է (միջինը 5,2 մմ ս.ս.-ով):

Սքրինինգի իրականացումից հետո ամենաարդյունավետ խորհրդատվական ռազմավարությունը կարճ տասը ռոպեանոց միջամտություն-գրույցն է բուժառուի հետ ակոհոլի գործածության և զարկերակային ճնշման միջև կապի մասին⁵¹: Այս քննարկումը կարող է նաև ընդգրկել այլ թեմաներ, ինչպիսիք են ակոհոլի բացասական ազդեցությունը ԶԳԵ-ի դեմ դեղամիջոցների արդյունավետության վրա, բուժառուի կենսակերպի խորհուրդ տրվող փոփոխությունները որդեգրելու հավանությունը (օրինակ՝ սննդակարգ, քաշի կորուստ, մարմնամարզություն և աղի սահմանափակում): Ընդգծելով ակոհոլի և զարկերակային ճնշման միջև կապը՝ բժիշկը խուսափում է «ակոհոլի խնդիր» ունենալու մասին խնդրահարույց հարցը բուժառուին տալուց: Կարճ գրույցի ընթացքում բժիշկը պետք է խորհուրդ տա ակոհոլի գործածության վերահսկվող քանակների վերաբերյալ և առաջարկի ակոհոլի գործածությունը նվազեցնելու ռազմավարություններ: Զարկերակային ճնշման ստուգման ժամանակ հարկավոր է վերանայել ակոհոլի գործածության նվազեցման նպատակային շեմերը և ամրապնդել առաջընթացը: Եթե և՛ ակոհոլի գործածությունը, և՛ զարկերակային ճնշումը նվազում են, բժիշկը պետք է ընդգծի այս կապը: Եթե բուժառու շարունակում է սահմանված շեմից ավել ակոհոլ գործածել, նրան հարկավոր է ուղղորդել կախվածությունները բուժող մասնագետի մոտ⁵¹:

Ակոհոլի դերը բուժմանը դիմակայող զարկերակային գերճնշման պարագայում

Ակոհոլի գործածությունը նվազեցնելու նպատակով այն բացահայտելն ու խորհրդատվական գրույցը կարող են օգտակար լինել նաև բուժմանը դիմա-

կայող ԶԳԵ-ի դեպքում (որը սահմանվում է որպես հակազերճնշումային դեղամիջոցների երեք կամ ավելի դասերի ընդունման դեպքում չվերահսկվող զարկերակային ճնշում): Զաշվի առնելով բուժված ԶԳԵ-ով բուժառուների պարագայում ակոհոլի ապացուցված ազդեցությունը զարկերակային ճնշման բարձրացման վրա ակոհոլի գործածության նախադեպերի վերլուծությունը ներկայումս ներառված է ուղեցույցների մեծ մասում՝ որպես սովորական խորհուրդ, և այն հարկավոր է համարել համակարգային նախքան զարկերակային ճնշման վատ վերահսկողությունը բուժմանը չենթարկվելուն վերագրելը⁵²:

Բացի դրանից՝ ակոհոլի գործածությունն ուղղակիորեն կապված է հակազերճնշումային դեղամիջոցները հետևողականորեն չընդունելու հետ⁵²: Զարմանալիորեն, Միացյալ Նահանգների բնակչության շրջանում վերջին հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ԶԳԵ-ի փախուրդում չի հանգեցրել վարքագծի փոփոխության ակոհոլի գործածության առումով^{53,54}: Այս արդյունքները, հնարավոր է, մասամբ պայմանավորված են ԶԳԵ-ի վարման ազգային ուղեցույցներում ակոհոլով հարուցված ԶԳԵ-ի մասին հիշատակման բացակայությամբ, նաև՝ ԶԳԵ-ի առաջացման վտանգի հիմնական գործոն համարվող և ուսանողների շրջանում դրա տարածվածությանը նպաստող ակոհոլի սքրինինգին ոչ պատշաճ ուշադրություն դարձնելու փաստով²⁵:

Ինչ են ասում սրտաբանական ընկերակցությունները

2018 թվականին սրտաբանության և ԶԳԵ-ի եվրոպական ընկերակցությունները ցուցել են՝

- ԶԳԵ-ով տառապող և ակոհոլ գործածող տղամարդկանց խորհուրդ տալ սահմանափակել գործածությունը շաբաթական 14 միավորով, իսկ կանանց՝ շաբաթական 8 միավորով (համապատասխանաբար 140 և 80 գ):
- շաբաթվա ընթացքում նախատեսել ոչ ակոհոլային օրեր:

- խուսափել «դրվագային թունոց հարբեցողությունից»⁵⁵:

Սրտի համաշխարհային ֆեդերացիան 2022 թվականի գեկույցում սրտանոթային հիվանդություններով ապրող մարդկանց խորհուրդ է տալիս հրաժարվել ակոհոլից (հիմնականում հիմնվելով այն փաստի վրա, որ ակոհոլը մեծացնում է սրտի գերճնշումային հիվանդության, կարդիոմիոպատիայի, նախասրտերի շողացող առիթմիայի, թրոմբոզի և իշեմիայի վտանգը)⁵⁶: Սրտաբանների ամերիկյան միությունը զարկերակային գերճնշման կանխարգելման և բուժման համար տղամարդկանց խորհուրդ է տալիս սահմանափակել ակոհոլի օրական ընդունումը մինչև 28 գ կամ պակաս, իսկ կանանց՝ 14 գ կամ պակաս⁵⁷:

Առողջապահության բարձրագույն ատյանը և Զարկերակային գերճնշման ֆրանսիական միությունը (2016), հիմնավորելով, որ ակոհոլը ԶԳԵ-ի խորացման հիմնական գործոններից է, ԶԳԵ ունեցող բոլոր բուժառուներին խորհուրդ են տալիս կենսակերպից ու սննդակարգից «վերացնել ակոհոլի գործածությունը կամ նվազեցնել այն. տղամարդկանց դեպքում՝ օրական երեք բաժակից ավելի ակոհոլի գործածությունը և կանանց դեպքում՝ օրական երկու բաժակից ավելի ակոհոլի գործածումը»⁵⁸: Նաև խորհուրդ է տրվում «բուժման նկատմամբ կայուն լինելու գործոնների վերաբերյալ հարցեր առաջանալու դեպքում որոնել ակոհոլի չարաշահում»:

Սրտաբանության ֆրանսիական ֆեդերացիան, իր հերթին, ակոհոլի գործածությունը չի դասում սրտանոթային վտանգի հիմնական գործոնների շարքը⁵⁸: Այնուամենայնիվ, ԶԳԵ-ի մասին իր գրքույկում նշում է, որ «ակոհոլի չարաշահումը բարձրացնում է զարկերակային ճնշման արժեքները և կարող է անարդյունավետ դարձնել որոշ հակազերճնշումային դեղամիջոցներ», և տալիս է հետևյալ խորհուրդը. «Ես նվազեցնում եմ ակոհոլի գործածությունը օրական մինչև երկու միավոր, եթե կին եմ, և երեք միավոր, եթե տղամարդ եմ՝ նախապատվությունը տալով կարմիր գինուին»⁶⁰:

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

- Ալկոհոլի գործածությունը բարձրացնում է զարկերակային ճնշումը (տրամալ ճնշում և ԶԳՆ ունեցող բուժառուների շրջանում) և ԶԳՆ-ի վտանգը՝ չափաբաժնից կախված:
- Յետազոտությունները չեն հաստատում ալկոհոլի «պաշտպանիչ» ազդեցությունը:
- Յետազոտությունները վճռակախորեն ցույց են տալիս, որ ալկոհոլ-զարկերակային ճնշում կապը պատճառահետևանքային է:
- Երիտասարդների շրջանում «դրվա-գային թունդ հարբեցողությունը» հանգեցնում է զարկերակային ճնշման բարձրացման և ԶԳՆ-ի վտանգի մեծացման:
- Ալկոհոլով հարուցված ԶԳՆ-ն և կանխարգելիչի է, և դարձելի:

- Ալկոհոլի գործածության սահմանափակումը զգալիորեն նվազեցնում է զարկերակային ճնշումը, և ազդեցությունն ավելի էական է, երբ ալկոհոլի գործածությունը մեծաքանակ է: Ալկոհոլի գործածության կրճատումը նվազեցնում է զարկերակային ճնշումը՝ չափաբաժնից կախված:
- Զարկերակային ճնշման նվազում ալկոհոլի գործածության նվազեցմամբ դիտարկվել է ինչպես ԶԳՆ չունեցող, այնպես էլ ԶԳՆ ունեցող բուժառուների շրջանում:
- Որոշ երկրների խորհրդատվություններում նշվում է, որ ԶԳՆ-ի կապակցությամբ հետազոտվող կամ բուժվող բոլոր բուժառուները պետք է ստանան կենսակերպին վերաբերող նախնական

- և պարբերական խորհրդատվություն, այդ թվում՝ ալկոհոլի գործածության քանակները որոշելու և գործածության նվազեցումը խրախուսելու առումներով⁵⁷:
- Ալկոհոլի գործածությունը պետք է գնահատվի առաջնային օրակույմ զարկերակային բարձր ճնշման կամ ԶԳՆ-ի դեպքում:
- Բուժառուներին, որոնք օրական 2 բաժակից ավելի խմիչք են գործածում, պետք է խորհուրդ տրվի ԶԳՆ-ի բուժման ընթացքում նվազեցնել ալկոհոլի գործածությունը:
- Կլինիկական պրակտիկայի փոփոխությունը զգալիորեն կնվազեցնի ալկոհոլի և ԶԳՆ-ի հետ կապված մահացությունն ու հիվանդացությունը:

RÉSUMÉ CONSOMMATION D'ALCOOL ET HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Les pathologies cardiovasculaires sont la deuxième cause de mortalité attribuable à l'alcool, après les cancers. L'impact de la consommation d'alcool sur la pression artérielle et le risque de pathologies cardiovasculaires semble encore largement sous-estimé dans la population générale et par les professionnels de santé. Pourtant, de très nombreuses études ont démontré l'augmentation de la pression artérielle, dose-dépendante, même à des niveaux de consommation proches des repères de consommation (deux verres, soit 20 g/). Les effets prétendument protecteurs des faibles niveaux de consommation ne sont pas confirmés, même chez les femmes. Le profil de consommation de type « binge drinking » a un impact particulièrement important sur la pression artérielle. L'augmentation de la pression artérielle due à l'alcool est réversible après diminution de la consommation. Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été pro-

posés pour expliquer les effets hypertenseurs de l'alcool. Le repérage de la consommation d'alcool par les professionnels de santé reste largement insuffisant, notamment en France, même chez les sujets hypertendus alors qu'une intervention est efficace. Il apparaît particulièrement important de renforcer la formation des professionnels de santé et le repérage de la consommation d'alcool à des fins de prévention primaire mais aussi secondaire lorsque l'hypertension est déjà installée. Les sociétés savantes et fédérations devraient renforcer la communication sur les risques liés à la consommation d'alcool

SUMMARY ALCOHOL CONSUMPTION AND HIGH BLOOD PRESSURE

Cardiovascular disease is the second leading cause of alcohol-attributable mortality after cancer. The impact of alcohol consumption on blood pressure and the risk of cardiovascular pathologies are still largely underestimated by the general population and health

professionals. However, numerous studies have demonstrated a dose-dependent increase in blood pressure, even at consumption levels close to the consumption guidelines (two drinks i.e. 20g per day). The alleged protective effects of low consumption levels are not confirmed, even in women. The binge drinking pattern has a particularly strong impact on blood pressure. The increase in blood pressure due to alcohol is reversible after reduction of consumption. Several pathophysiological mechanisms have been proposed to explain the hypertensive effects of alcohol. The screening of alcohol consumption by health professionals remains largely insufficient, especially in France, even in hypertensive subjects, although intervention is effective. It seems particularly important to reinforce the training of health professionals and the screening of alcohol consumption for primary prevention and also for secondary prevention when hypertension is already established. Scientific societies and federations should reinforce communication on the risks associated with alcohol consumption.

ԳՂՈՒՄՆԵՐ

1. Messerli FH, Neagoe A, Messerli AW. The alcohol blood pressure paradox. *Eur Heart J* 2019;40(9):711-2.
2. MacMahon S. Alcohol consumption and hypertension. *Hypertension* 1987;9(2):111-21.
3. Lian C. L'alcoolisme, cause d'hypertension artérielle. *Bull Acad Med* 1915;74:525-8.
4. Puddey I, Zilkens R, Beilin L. Alcohol, blood pressure and hypertension. In: Preedy VR,

- Watson RR eds, editor. *Comprehensive handbook of alcohol related pathology*. Elsevier Academic, 2005;607-26.
5. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure. *hypertension* 2001;38(5):1112-7.
6. Marmot MG, Elliott P, Shipley MJ, Dyer AR, Ueshima HU, Beevers DG, et al. Alcohol and

- blood pressure: The INTERSALT study. *BMJ* 1994;308(6939):1263-7.
7. Wakabayashi I. Influence of gender on the association of alcohol drinking with blood pressure. *Am J Hypertens* 2008;21(12):1310-7.
8. Klatsky AL, Friedman GD, Armstrong MA. The relationships between alcoholic beverage use and other traits to blood pressure:

- A new Kaiser Permanente study. *Circulation* 1986;73(4):628–36.
9. Panagiotakos DB, Kourlaba G, Zimbeakis A, Toutouzias P, Polychronopoulos E. The J-shape association of alcohol consumption on blood pressure levels, in elderly people from Mediterranean Islands (MEDIS epidemiological study). *J Hum Hypertens* 2007;21(7):585–7.
 10. Halanych JH, Safford MM, Kertesz SG, Pletcher MJ, Kim Y-I, Person SD, et al. Alcohol consumption in young adults and incident hypertension: 20-year follow-up from the coronary artery risk development in young adults study. *Am J Epidemiol* 2010;171(5):532–9.
 11. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Arico S. Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: A meta-analysis. *Addiction* 1999;94(10):1551–73.
 12. Corrao G. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med (Baltim)* 2004;38(5):613–9.
 13. Briasoulis A, Agarwal V, Messerli FH. Alcohol consumption and the risk of hypertension in men and women: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens* 2012;14(11):792–8.
 14. Jung M-H, Shin E-S, Ihm S-H, Jung J-G, Lee H-Y, Kim C-H. The effect of alcohol dose on the development of hypertension in Asian and Western men: Systematic review and meta-analysis. *Korean J Intern Med* 2020;35(4):906–16.
 15. Liu F, Liu Y, Sun X, Yin Z, Li H, Deng K, et al. Race- and sex-specific association between alcohol consumption and hypertension in 22 cohort studies: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;30(8):1249–59.
 16. Roerecke M, Tobe SW, Kaczorowski J, Bacon SL, Vafaee A, Hasan DSM, et al. Sex-specific associations between alcohol consumption and incidence of hypertension: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Am Heart Assoc* 2018;7(13).
 17. Taylor B, Irving HM, Baliunas D, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, et al. Alcohol and hypertension: Gender differences in dose-response relationships determined through systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2009;104(12):1981–90.
 18. Gillman MW, Cook NR, Evans DA, Rosner B, Hennekens CH. Relationship of alcohol intake with blood pressure in young adults. *Hypertension* 1995;25(5):1106–10.
 19. Sesso HD, Cook NR, Buring JE, Manson JE, Gaziano JM. Alcohol consumption and the risk of hypertension in women and men. *Hypertension* 2008;51(4):1080–7.
 20. Jaubert M-P, Jin Z, Russo C, Schwartz JE, Homma S, Elkind MS V, et al. Alcohol consumption and ambulatory blood pressure: A community-based study in an elderly cohort. *Am J Hypertens* 2014;27(5):688–94.
 21. Tasnim S, Tang C, Musini VM, Wright JM. Effect of alcohol on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;2020(7).
 22. Fuchs FD, Chambless LE, Whelton PK, Nieto FJ, Heiss G. Alcohol consumption and the incidence of hypertension. *Hypertension* 2001;37(5):1242–50.
 23. Nakanishi N, Yoshida H, Nakamura K, Suzuki K, Tatara K. Alcohol consumption and risk for hypertension in middle-aged Japanese men. *J Hypertens* 2001;19(5):851–5.
 24. Peng M, Wu S, Jiang X, Jin C, Zhang W. Long-term alcohol consumption is an independent risk factor of hypertension development in northern China. *J Hypertens* 2013;31(12):2342–7.
 25. Puddey IB, Mori TA, Barden AE, Beilin LJ. Alcohol and hypertension—New insights and lingering controversies. *Curr Hypertens Rep* 2019;21(10):79.
 26. Piano MR, Burke L, Kang M, Phillips SA. Effects of repeated binge drinking on blood pressure levels and other cardiovascular health metrics in young adults: National health and nutrition examination survey, 2011–2014. *J Am Heart Assoc* 2018;7(13).
 27. Puddey IB, Rakic V, Dimmitt SB, Beilin LJ. Influence of pattern of drinking on cardiovascular disease and cardiovascular risk factors—a review. *Addiction* 1999;94(5):649–63.
 28. Piano MR, Mazzucco A, Kang M, Phillips SA. Binge drinking episodes in young adults: How should we measure them in a research setting? *J Stud Alcohol Drugs*. 2017;78(4):502–11.
 29. Wellman RJ, Vaughn JA, Sylvestre MP, O’Loughlin EK, Dugas EN, O’Loughlin JL. Relationships between current and past binge drinking and systolic blood pressure in young adults. *J Adolesc Heal* 2016;58(3):352–7.
 30. Hayibor LA, Zhang J, Duncan A. Association of binge drinking in adolescence and early adulthood with high blood pressure: Findings from the national longitudinal study of adolescent to adult health (1994–2008). *J Epidemiol Community Health* 2019;73(7):652–9.
 31. Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, Gmel G, Hasan DSM, Rehm J. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Heal* 2017;2(2):E108–E120.
 32. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. *Lancet* 1987;329(8534):647–51.
 33. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R, Rouse IL, Rogers P. Evidence for a direct effect of alcohol consumption on blood pressure in normotensive men. A randomized controlled trial. *Hypertension* 1985;7(5):707–13.
 34. Ueshima H, Mikawa K, Baba S, Sasaki S, Ozawa H, Tsushima M, et al. Effect of reduced alcohol consumption on blood pressure in untreated hypertensive men. *Hypertension* 1993;21(2):248–52.
 35. Teresa Aguilera M, de la Sierra A, Coca A, Estruch R, Fernández-Solà J, Urbano-Márquez A. Effect of alcohol abstinence on blood pressure. *Hypertension* 1999;33(2):653–7.
 36. Zhao P-P, Xu L-W, Sun T, Wu Y-Y, Zhu X-W, Zhang B, et al. Relationship between alcohol use, blood pressure and hypertension: An association study and a Mendelian randomisation study. *J Epidemiol Community Health* 2019;73(9):796–801.
 37. Cho Y, Shin S-Y, Won S, Relton CL, Davey Smith G, Shin M-J. Alcohol intake and cardiovascular risk factors: A mendelian randomisation study. *Sci Rep* 2015;5(1):18422.
 38. van Oort S, Beulens JWJ, van Ballegoijen AJ, Grobbee DE, Larsson SC. Association of cardiovascular risk factors and lifestyle behaviors with hypertension. *Hypertension* 2020;76(6):1971–9.
 39. Yoo M-G, Lee YJ, Jang HB, Kim H-J, Lee H-J, Park SI. Association between the incidence of hypertension and alcohol consumption pattern and the alcohol flushing response: A 12-year follow-up study. *Alcohol* 2020;89:43–8.
 40. Husain K, Ansari RA, Ferder L. Alcohol-induced hypertension: Mechanism and prevention. *World J Cardiol* 2014;6(5):245.
 41. Acin MT, Rueda J-R, Saiz LC, Parent Mathias V, Alzueta N, Solà I, et al. Alcohol intake reduction for controlling hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;2020(9).
 42. Zatu MC, Van Rooyen JM, Kruger A, Schutte AE. Alcohol intake, hypertension development and mortality in black South Africans. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23(3):308–15.
 43. Henriksson KM, Lindblad U, Gullberg B, Agren B, Nilsson-Ehle P, Rastam L. Development of hypertension over 6 years in a birth cohort of young middle-aged men: The Cardiovascular Risk Factor Study in southern Sweden (CRISS). *J Intern Med* 2002;252(1):21–6.

44. Ohira T, Tanigawa T, Tabata M, Imano H, Kitamura A, Kiyama M, et al. Effects of habitual alcohol intake on ambulatory blood pressure, heart rate, and its variability among Japanese men. *Hypertension* 2009;53(1):13–9.
45. Selenta C. How often do office blood pressure measurements fail to identify true hypertension? An exploration of white-coat normotension. *Arch Fam Med* 2000;9(6):533–40.
46. Rehm J, Prieto JAA, Beier M, Duhot D, Rossi A, Schulte B, et al. The role of alcohol in the management of hypertension in patients in European primary health care practices— A survey in the largest European Union countries. *BMC Fam Pract* 2016;17(1):130.
47. Rehm J, Anderson P, Prieto JAA, Armstrong I, Aubin H-J, Bachmann M, et al. Towards new recommendations to reduce the burden of alcohol-induced hypertension in the European Union. *BMC Med* 2017;15(1):173.
48. Klatsky AL, Friedman GD, Siegelaub AB, Gérard MJ. Alcohol consumption and blood pressure. *N Engl J Med* 1977;296(21):1194–200.
49. Cook NR, Cohen J, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med* 1995;155(7):701–9.
50. Maheswaran R, Beevers M, Beevers DG. Effectiveness of advice to reduce alcohol consumption in hypertensive patients. *Hypertension* 1992;19(1):79–84.
51. Miller PM, Anton RF, Egan BM, Basile J, Nguyen SA. Excessive alcohol consumption and hypertension: Clinical implications of current research. *J Clin Hypertens* 2005;7(6):346–51.
52. Bryson CL. Alcohol screening scores and medication nonadherence. *Ann Intern Med* 2008;149(11):795.
53. Sarich P, Canfell K, Banks E, Paige E, Egger S, Joshy G, et al. A prospective study of health conditions related to alcohol consumption cessation among 97,852 drinkers aged 45 and over in Australia. *Alcohol Clin Exp Res* 2019;43(4):710–21.
54. Kim H, Andrade FGD. Diagnostic status and age at diagnosis of hypertension on adherence to lifestyle recommendations. *Prev Med Reports* 2019;13:52–6.
55. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39(33):3021–104.
56. The impact of alcohol consumption on cardiovascular health: Myths and measures. World Heart Federation. <https://www.drugsandalcohol.ie/35520/1/WHF-Policy-Brief-Alcohol.pdf>
57. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task F. *Hypertension* 2018;71(6):1269–324.
58. Fiche mémo. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Haute Autorité de santé. Septembre 2016. <https://vu.fr/Gwci>
59. Facteurs de risque. Fédération française de cardiologie. <https://vu.fr/xsQFh>
60. Hypertension artérielle. Premier facteur de risque cardiovasculaire. Fédération française de cardiologie. <https://vu.fr/zV6r>

ՊԱՏԿԵՐԱԴԱՐԱՆԻ ՊԱՏԱՍԽԱՆՆԵՐ



► էջ 75 Բ. Պալարախտի հետևանքներ

ՌԻՍԱՆՈՐԻ ԱՆԿՅՈՒՆ

ՔՆՆԱԿԱՆ ՀԱՐՑԵՐ ՊԵՏԱԿԱՆ ԱԿԱՐՏԱԿԱՆ ՔՆՆՈՒԹՅԱՆ ՀԱՐՑԱՇԱՐԻՑ

Քննական
հարց
367

Քննական
հարց
137



- **Էջ 91** Շրջակա միջավայրի ազդեցությունն առողջության վրա: Մաս 1 / Երեխայի կյանքի առաջին 1000 օրվա հայեցակարգը
- **Էջ 96** Ցավի գնահատումը և ցավազրկող բուժումը երեխաների շրջանում

Ջննական հարց **367**

Շրջակա միջավայրի ազդեցությունը առողջության վրա

Մաս 1 / Երեխայի կյանքի առաջին 1000 օրվա հայեցակարգը

ԽՆԴԻՐՆԵՐԸ

Ներկայացնել շրջակա միջավայրի վնասակար ազդեցության արթյուններն ու ուղիները:

Սահմանել ազդեցությունների չափագիտության (մետրոլոգիա) սկզբունքները:

Ձարգացման ժամանակահատվածում երեխան առավել դյուրագգաց է շրջակա միջավայրի ազդեցությունների նկատմամբ, որոնք պայմանավորում են ապագայում չափահաս մարդու առողջության հիմքում ընկած ֆիզիոլոգիական կարգավորումները: Շրջակա միջավայրը, որը կարող է ազդել «գարգացման ծրագրավորման» վրա, լայն հասկացություն է: Այն ներառում է կենսակերպը, հարաբերակցային և սոցիալական միջավայրը, ֆիզիկական և քիմիական էկոհամակարգը և թունանյութերի ազդեցությունը:

Ներկայացվող հայեցակարգն առաջադրվել է կենսուղու կլինիկական և համաճարակաբանական հետազոտություններում առաջընթացի շնորհիվ, իսկ էպիգենետիկայի նվաճումների շնորհիվ էլ ամրապնդվել է մեխանիզմների ըմբռնման տեսանկյունից: Դրա վերաբերյալ իրազեկումը հեշտացնելու նկատառումներով այն անվանել են: «Առաջին 1000 օրվա» հայեցակարգ, քանի որ ընդգրկում է խոցելիության և կանխարգելման հնարավորության հիմնական շրջանը՝ բեղմնավորումից մինչև կյանքի երկրորդ տարին:

Ֆիզիոլոգիական գործառնությունների «գարգացման կամ սաղմի ծրագրավորում» և, հատկապես, «առողջության և հիվանդության գարգացման ակունքներ» (DOHaD - developmental origins of health and disease) եզրույթներն արտացոլում են հիմքում ընկած կենսաբանական երևույթի բնույթը և առողջության վրա դրա հիմնական հետևանքները: Որ եզրույթն էլ որ կիրառվի, այն այսօր հնարավորություն է տալիս ամուր գիտական հիմքերի վրա դնելու վաղ առաջնային կանխարգելումը՝ ինչպես անհատական, այնպես էլ հանրային առողջության մակարդակներում:

Առաջին 1000 օրվա և գարգացման ծրագրավորման հայեցակարգի հայտ գալը

Հայեցակարգի ծագումը հատկապես ցցուն ներկայացնում է Բարկերի վարկածը՝ կոչված ի պատիվ համաճարակաբանի, որը բնութագրել է երեխայի գարգացման ժամանակահատվածում և արդեն չափահաս տարիքում առողջության վրա ազդած իրադարձությունների միջև կապը:

Դեյվիդ Բարկերի թիմը, մի քանի տասնամյակ շարունակ ծննդկանների և նրանց երեխաների տնային հսկողության վերաբերյալ խնամքով հավաքված տվյալների գրանցման շնորհիվ, կարողացել է մանրակրկիտ կերպով վերականգնել փորձարկման կոհորտայում ընդգրկված չափահաս անձանց Նորածնային բնութագրերը: Դրանց վերլուծությունը հնարավորություն է տվել պարզելու, որ առկա է հակադարձ փոխկապակցվածություն այդ անձանց Նորածնային քաշի և հասուն տարիքում սրտի իշեմիկ հիվանդությունից մահացության կամ այլ քրոնիկական հիվանդությունների, օրինակ՝ 2-րդ տիպի շաքարային դիաբետի գարգացման վտանգի միջև: Ըստ այդ վերլուծության՝ Նորածնային քաշի ազդեցությունը համեմատելի է վտանգի հիմնական գործոնների, օրինակ՝ խոլեստերինի բարձր մակարդակի կամ ծխելու ազդեցության հետ: Նորածնային քաշի Նորմալի սահմաններում նույնիսկ թեթևակի տատանումները, որոնք, ըստ երևույթի, վկայում են, ներքին գենետիկական պոտենցիալի համեմատ, պտղի աճի քրոնիկական սահմանափակման մասին, կարծես ծրագրավորում են ծանր հիվանդության առաջացման վտանգ, որը կարող է վրա հասնել հասուն տարիքում մի քանի տասնամյակ տևած գաղտնի շրջանից հետո:

Նորածնային քաշն ինքնին այս երևույթի պատճառը չէ, այլ ազդեցության իրական աղբյուրների Նշիչ է՝ պտղի թերսնուցման և քրոնիկական սթրեսի, ինչպես նաև դրանց պատճառի, այն է՝ մայրական թերսնուցման կամ արգանդաընկերքային անբավարարության: Այս Նշիչը, Բարկերի ժամանակներից ի վեր, կիրառվել է բազմաթիվ հետազոտություններում: Այդպիսով, հաստատվել է, որ պտղի սնուցման թեկուզ աննշան քրոնիկական փոփոխության ու սաղմի բարեկեցության և մի քանի տասնամյակ անց հասուն տարիքում տվյալ անձի առողջության միջև «լուռ կապ» կա:

Բարկերի վարկածի համաձայն՝ հենց այդ ժամանակահատվածում է, որ փոփոխվում են պտղի ֆիզիոլոգիական գործառնությունների (սովորաբար սիրտ-անոթային և նյութափոխանակային) կայուն գարգացումն ու ծրագրավորումը: Խոցելիության պատուհանի ընթացքում, որն ինքնին գարգացման փուլն է, շրջակա միջավայրից ստացվող ենթասպտիմալ կամ անբարենպաստ կանխատեսող ազդանշաններին հարմարվողական կերպով արձագանքելով, այս ծրագրավորումը կյանքի ընթացքի հաջորդ փուլերում, երբ ալոստազային բեռնվածությունը* մեծանում է, դառնում է անբավարար, ինչով և բացատրվում է քրոնիկական հիվանդությունների մեծ վտանգը (պատկեր 1):

* Ալոստազային բեռնվածությունը համապատասխանում է ընդհանուր կենսաբանական մաշվածությանը, որը սթրեսին արձագանքող համակարգերի միջոցով շրջակա միջավայրին հարմարվելու հետևանք է:

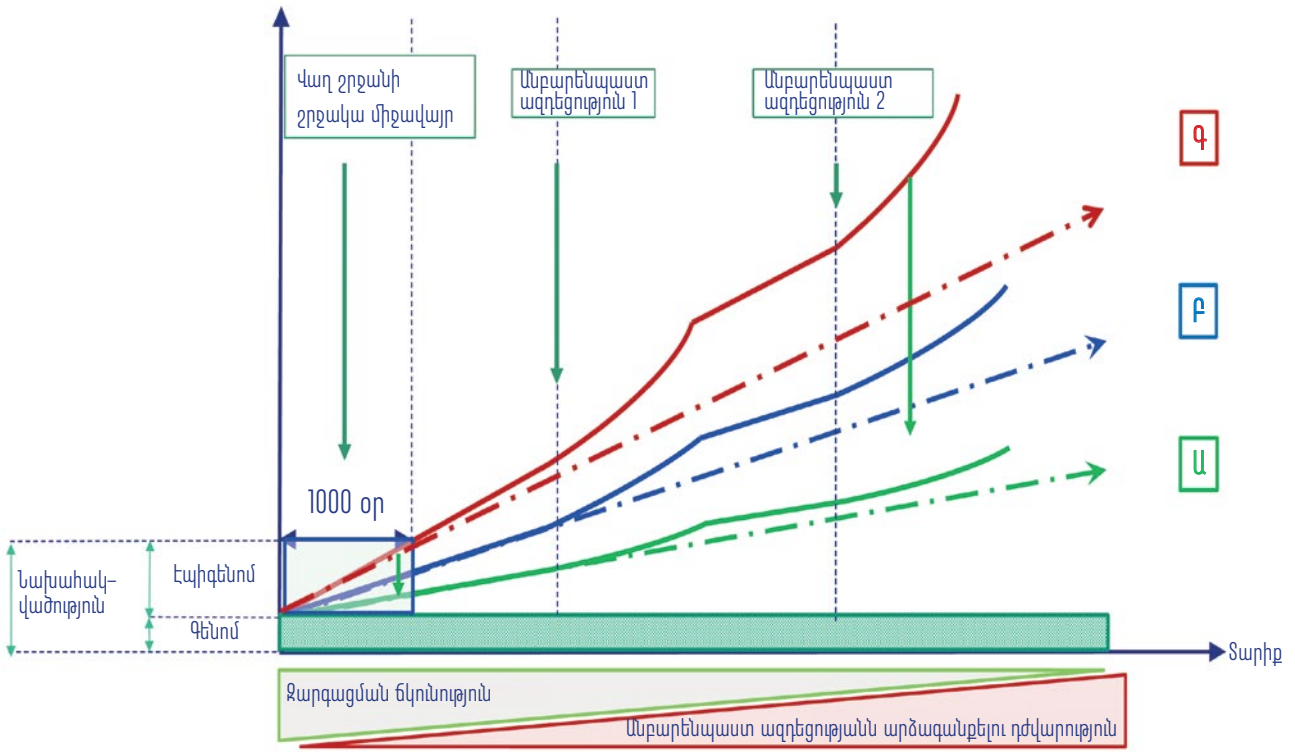
Պրոֆեսոր Ումբերտո Սիմեոնի¹, Դոկտոր Ժան-Քատիստ Լրմանգո²

Վոյի 7Բ4, Լոզան, Ճվեյցարիա
umberto.simeoni@unil.ch

Ումբերտո Սիմեոնին հայտնում է, որ մասնակցել է Danone և Nestle ծեռնարկությունների կազմակերպած որոշ միջոցառումների:

Ժան-Քատիստ Լրմանգոն հայտարարում է, որ այս հրապարակմամբ որևէ շահ չի հետապնդում:

ԿՅԱՆՔԻ ԸՆԹԱՑՔՈՒՄ ԱՌՈՂՋՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ՀՈՄԵՈՍԱԶԻ ՀԵՏԱԳՄԵՐԸ



Պատկեր 1. Կյանքի առաջին 1000 օրվա ընթացքում առողջության հետազդեթի օրինակներ և «նախահակվածություն» հասկացությունը:

«Սաղմի ծրագրավորում» կամ «զարգացման ծրագրավորում» եզրույթները, որոնք կիրառվում են այս մեխանիզմն արտահայտելու համար, ներկայումս իրենց դետերմինիստական հարնչանակության պատճառով փոխարինվում են «զարգացման պայմանավորում» (developmental conditioning) կամ «փրայմինգ» (սախտող փորձառությունների ազդեցություն) հասկացություններով, ընդ որում՝ որոշիչը «վիճակագրական վտանգ» հասկացությունն է: Ծրջակա միջավայրի հետազայում ավելացող գործոնները կարող են ավելի փոփոխել այդ վտանգը՝ բարենպաստ կամ անբարենպաստ ձևով: «Պայմանավորում» եզրույթը ենթադրում է երկրորդ գործոնի միջամտություն («երկրորդ հարված» (second hit) հասկացությունը)՝ ծրագրավորված վիճակագրական վտանգի իրականություն դառնալու համար:

Կյանքի սկզբնավորման փուլում շրջակա միջավայրի ազդեցությունների նկատմամբ հատուկ զգայունությունը ապահովում է զարգացման ճկունություն, որը բացատրում է, որ գենոտիպը կարող է արտահայտվել ֆենոտիպերի անսահմանության տեսքով: Հիմնականում էպիգենետիկական բնույթի,

բայց իրականում կյանքի համար հիմնարար այս մեխանիզմի ամավելությունն այն է, որ անհատներին և տեսակներին հնարավորություն է տալիս զարգացման հեռանկարում ավելի լավ հարմարվելու շրջակա միջավայրին և խթանելու կենսաբանական բազմազանությունը: Այս բնագավառում հաճախ է դիտարկվում սեռական երկձևությունը (դիմորֆիզմ), այսինքն՝ շրջակա միջավայրի խթանիչների և դրանց ազդեցության նկատմամբ զգայունության տարբերակումը՝ ըստ սեռի:

Ազդեցության աղբյուրները

Զարգացման ծրագրավորման վրա ազդեցությունը կարող է ներգրավվել նախաբեղմնավորման շրջանում, իղիության ընթացքում և մանկության տարիներին: Բեղմնավորման պահից սկսած ծնողները կարող են պտղին փոխանցել նախաբեղմնավորման շրջանում ձեռք բերած հատկություններ, որոնք կապված են նրանց սեփական շրջակա միջավայրի ազդեցության հետ և արտահայտվում են գամետների գենոմի էպիգենետիկական փոփոխություններով:

ԾՐԱԳՐԱԿԱՆ ՄԻՋԱՎԱՅՐԻ ԳՈՐԾՈՒՆԵՐ, ՈՐՈՒՔ ԿԱՐՈՂ ԵՆ ԱՋԴԵԼ ԶԱՐԳԱՑՄԱՆ ԾՐԱԳՐԱՎՈՐՈՒՄԸ ՎՐԱ	
Գործունեների կատեգորիաներ	Հատուկ գործունեներ
Կենսակերպ	Կրծքով սնուցում և սննդի որակ, ֆիզիկական ակտիվություն, սթրեսի ենթակա լինել, քնի որակ, թունասնյութերի ազդեցություն, հոգեբանական և սոցիալական խոցելիություն
Մնդային և նյութափոխանակային գործունեներ	Մոր և հոր մարմնի զանգվածի ինդեքսներ
Թունասնյութերի ակտիվ ազդեցություն ծնողների վրա	Ալկոհոլ, ծխախոտ, թմրանյութեր
Մայրական սթրես և ընկճախտ	
Ծրջակա միջավայրի աղտոտման, թունավոր և աղտոտիչ նյութերի ու դրանց հետևանքների պասիվ ազդեցություն	Ներգատական համակարգը խաթարող գործունեներ, նիտրատներ և նիտրիտներ, նանոմասնիկներ, ջերմաստիճան և գլոբալ տաքացում

Աղյուսակ 1.

Այսպիսով՝ զարգացման վրա ազդեցության հիմնական աղբյուրներն անուղղակի են. ազդում են մոր և հոր շրջակա միջավայրի ու կենսակերպի միջոցով: Ուրեմն, շրջակա միջավայրի չափազանցության ընդհանուր սկզբունքները կարող են կիրառվել միայն անուղղակիորեն՝ վաղ կենսաանոթային միջոցով, ինչպիսիք են նորածնային քաշը կամ մոր կամ հոր մարմնի զանգվածի ինդեքսը:

Պտղի և հետծննդյան ժամանակահատվածի սնուցման տարբերությունները ծրագրավորման տիպային գործունեներ են, որոնք բացահայտվել են մարդկանց և կենդանիների տարբեր մոդելների փորձարարական (միջամտական) հետազոտությունների ընթացքում: Վաղ թերսնուցումը և գերսնուցումը հասուն տարիքում առաջացնում են նույնատիպ երկարատև սիրտ-անոթային, երիկամային և նյութափոխանակային բարդություններ: Ամենաէական ազդեցությունն ունի պտղի աճի սահմանափակման և հետծննդյան գերսնուցման համադրությունը:

Նույնականացվել են նաև տարբեր այլ գրգռիչներ, որոնք կարող են ազդել զարգացման ծրագրավորման վրա. հարաբերակցային միջավայրը, վաղ հասակում սթրեսի (ֆիզիկական, հոգեկան կամ սոցիալական) ենթարկվելը, ընկճախտը, մայրական սթրեսի ազդեցությունը, սոցիալական խոցելիությունը Ֆրանսիայում 2019 թ. պետական մարմինների մշակած «1000 առաջին օրը» ծրագրի հիմնական թիրախներն են: Սթրեսի և հետմիտոսկոպիային սթրեսային համախտանիշի վաղ ազդեցության երկարաժամկետ հետևանքները հաճախ համակցում են վարքային ու հոգեկան խանգարումները և սիրտ-անոթային ու նյութափոխանակային գործառնության շեղումները: Գրգռիչները կարող են բխել ամբողջ էքսպոզիցիայի (կյանքի ընթացքում արտաքին և ներքին գործոնների կուտակային ազդեցությունը) (աղյուսակ 1), մասնավորապես՝ շրջակա միջավայրի պասիվ կամ ակտիվ, ֆիզիկական կամ քիմիական, հաճախ թունավոր ազդեցությունից: Կյանքի սկզբում աղտոտիչ գործոնների, օրինակ՝ ներգատական խաթարիչների ազդեցությունը կարող է հասուն տարիքում հանգեցնել ներգատական կարգավորման տարբեր խանգարումների, վերարտադրողական համակարգի շեղումների, հորմոնակախախտ քաղցկեղների, ինչպես նաև հոգեկան, սիրտ-անոթային և նյութափոխանակային խանգարումների: Այդ նյութերի տարածումն առօրյա միջավայրում, շատ ցածր չափաբաժիններով դրանց ամենօրյա ազդեցությունը, հավանորեն՝ ավելի ընդգծված

դրանց խառնազդեցությամբ, լուրջ խնդիր են հանրային առողջապահության համար: Այս ոլորտներում ևս վաղ տարիքից շրջակա միջավայրի և կենսակերպի ազդեցությունների աննշան փոփոխությունների ներքո գտնվելը բավարար է, որպեսզի հասուն տարիքում ի հայտ գան վտանգի էական գործոններ:

Ի հավելումն շրջակա միջավայրի՝ այնտաբանական որևէ շրջանակից դուրս տեղի ունեցող փոփոխությունների ազդեցությանը, շուրջծննդային (պերինատալ) շրջանի հիվանդությունը, ցավոք, կարող է հասուն տարիքում քրոնիկական հիվանդությունների մեծ վտանգի գործոն լինել (աղյուսակ 2): Ծուրջծննդային հիմնական համախտանիշները, ինչպիսիք են վաղածնությունը, մոր ավելորդ քաշն ու գիրությունը և/կամ հղիության ժամանակ շաքարային դիաբետը, արյան գերճնշումը, պրեէկլամպսիան և պտղի ներարգանդային աճի հապաղումը, շուրջծննդային շրջանի բորբոքումը, հաճախ համակցում են մեծ կենսաբանական սթրեսը սննդային շեղումների՝ թերսնուցման (պտղի աճի սահմանափակում) կամ գերսնուցման (մակրոսոմիա) հետ: Դրանք իրենցից ներկայացնում են զարգացման ընթացքում ծրագրավորման փոփոխության այնտաբանա-ֆիզիոլոգիական մոդել, և երբ երեխան չափափաս է դառնում, բնութագրվում են սիրտ-անոթային, նյութափոխանակային կամ այլ համակարգերի հիվանդությունների առաջացման զգալիորեն մեծ վտանգով՝ վերարտադրելով քրոնիկական ոչ վարակիչ հիվանդությունների «ծրագրավորումը», որը դիտարկվում է ընդհանուր բնակչության շրջանում:

ԾՈՒԻՋՄՆԵՆԴԱՅԻՆ, ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ, ՈՐՈՒՔ ՈՒՆԱԿ ԵՆ ԽԱՌՄԱՐԵԼ ԶԱՐԳԱՑՄԱՆ ԾՐԱԳՐԱՎՈՐՈՒՄԸ
Ներարգանդային աճի հապաղում
Վաղածնություն
Մոր ավելորդ քաշի կամ գիրության ազդեցություն, մակրոսոմիա
Մոր շաքարային դիաբետի ազդեցություն (հղիության ընթացքում կամ նախկինում գոյություն ունեցող շաքարային դիաբետ)
Պրեէկլամպսիա
Հղիության բորբոքային բարդություններ
Մայրական շուրջծննդային ընկճախտ

Աղյուսակ 1.

ԴԻՎԱՆ ԴՈՒՅՑՈՒՆՆԵՐ, ՈՐՈՒՔ, ՀԱՎԱՆՈՐԵՆ, ԱՌԱՋԱՑԵԼ ԵՆ ԶԱՐԳԱՑՄԱՆ ԾՐԱԳՐԱՎՈՐՄԱՆ ԽԱԹԱՐՄԱՆ ՊԱՏՏԱՌՈՎ (ՈՐ ԼԻԱՐԺԵՔ ԱՐՑՈՒՄԱԿ)	
Սիրտ-անոթային հիվանդություններ	Արյան զերճնշում
	Գլխուղեղի իշեմիկ կաթված
	Սրտի իշեմիկ հիվանդություն
Նյութափոխանակային հիվանդություններ	Գիրություն և ավելորդ քաշ
	2-րդ տիպի և հղիության շաքարային դիաբետներ
	Կարդի՝ ալկոհոլի հետ չկապված ստեատոզ
	Նյութափոխանակային համախտանիշ
Շնչառական հիվանդություններ	Քրոնիկական օբստրուկտիվ բրոնխոպնևմոպաթիաներ
Հոգեկան-սոցիալական խանգարումներ	Ընկճախտ
	Վարքային խանգարումներ
	Սոցիալականացման խանգարումներ
	Ուշադրության խանգարումներ և գերակտիվություն
	Առտիստական շարքի խանգարումներ
Ծիֆոֆրենիա	
Այլ	Պտղաբերության խանգարումներ
	Հորմոնակախախտ քաղցկեղներ

Աղյուսակ 3.

Չարագաման ծրագրավորման առնչվող օրգաններ և կենսաբանական համակարգեր

Սիրտ-անոթային հիվանդություններից, շաքարային դիաբետից և գիրությունից բացի, մեծահասակների քրոնիկական ոչ վարակիչ հիվանդությունների մեծ մասը կապված է շրջակա միջավայրի՝ կյանքի վաղ շրջանում ազդեցություն թողած գործոնների հետ (աղյուսակ 3): Նյութափոխանակային համախտանիշի, լյարդի հիվանդությունների, ինչպիսին է լյարդի՝ ալկոհոլի հետ չկապված ստեատոզը (ճարպային լյարդ), երիկամների քրոնիկական անբավարարության, քրոնիկական բրոնխոպնևմոպաթիայի առաջացման վտանգը կապված է վաղ տարիքում շրջակա միջավայրի ազդեցությունների և կենսակերպի հետ:

Դա վերաբերում է նաև նյարդա-հոգեբանական հիվանդություններին, մասնավորապես՝ ընկճախտին, ուշադրության խանգարումներին՝ գերակտիվության առկայությամբ կամ առանց դրա, աուտիստական շարքի խանգարումներին, հետվնասվածքային սթրեսին, ինչը վկայում է զարգացման ընթացքում գլխուղեղի զգայունության մասին: Վաղ հասակից սթրեսային իրադարձություններին ենթարկվելը հասուն տարիքում զգալիորեն պայմանավորում է ինչպես հոգեկան խանգարումների, այնպես էլ գլխուղեղի կարգավորման խա-

թարունների հաճախականության ավելացումը՝ հավանաբար, կապված հիպոթալամուս-հիպոֆիզ-մակերիկամներ առանցքի գերակտիվության հետ:

Բջջային և մոլեկուլային մեխանիզմները

Շրջակա միջավայրի և գենոմի փոխազդեցությունները մոլեկուլային մակարդակում կարող են արտահայտվել էպիգենետիկական բնույթի առանձնահատուկ դրոշմումներով (գենետիկական մակարդակում ինֆորմացիայի պահպանմամբ): Այդ էպիգենետիկական դրոշմները, հավանորեն, տևականորեն փոխում են տրանսկրիպցիայի գործոնների և իՌՆԹ-ների հասանելիությունը գեների համար՝ չփոխելով ԴՆԹ-ի հաջորդականությունը: Մուտացիաներ չառաջացնելով՝ դրանք հնարավորություն են տալիս տևականորեն կարգավորելու համապատասխան գեների ակտիվության մակարդակը: Դրանք սովորաբար խմբավորվում են ըստ երեք հիմնական մեխանիզմների՝

- ԴՆԹ-ի մեթիլացում կամ ապամեթիլացում, որոնք, համապատասխանաբար, մեկ կամ ավելի գեներ ակտիվացնելու կամ ընկճելու հնարավորություն են տալիս.
- հիստոնների կոնֆիգուրացիայի ձևափոխություն. դրանք սպիտակուցներ են, որոնք շուրջը պտուտակվում է ԴՆԹ-ի պարույրը, և որոնք կազմավորում են քրոմատինը.
- չկոդավորող ԴՆԹ-ի շղթաների սինթեզ, մասնավորապես միկրոԴՆԹ-ների, որոնք միջամտում են տրանսկրիպցիայի գործընթացին:

Իրենց բնույթով այս ձևափոխությունները ճկուն են, դի-նամիկ և դարձելի: Չարագաման գործընթացում ձեռք բերված լինելով՝ դրանք, սակայն, կարող են, դրոշմվելով, տևականորեն կարգավորել գենի ակտիվությունը կամ նույնիսկ պահպանվել ամբողջ կյանքի ընթացքում և փոխանցվել մեկ կամ մի քանի հաջորդական սերունդների, ընդ որում՝ առանց գենային հաջորդականության փոփոխության, թեև ձեռքբերվի հատկությունների կրողներն են: Որպես տիպիկ օրինակ՝ ԴՆԹ-ի մեթիլացման համար անհրաժեշտ մեթիլա-յին խմբերն ու ֆերմենտային համագործոնները (կոֆակտորներ), ինչպիսիք են ֆոլաթթուն, բետաինը կամ խոլինը, ստացվում են սննդից՝ ածխածնի ատոմի կենսաքիմիական շրջափուլի միջոցով:

Եթե զարգացման ժամանակաշրջանն այդքան զգայուն է շրջակա միջավայրի ազդանշանների նկատմամբ՝ կրելով դրա հարատևող դրոշմները, դա, հավանաբար, այն պատճառով է, որ զարգացումն ինքնին ներառում է էպիգենետիկական մեխանիզմներ: Օրգանիզմի յուրաքանչյուր բջիջ ունի ամբողջական գենոմ: Երբ ցողունային բջիջը սկսում է բջիջների յուրահատուկ տարբերակման գործընթացը, օրինակ՝ նեյրոնների տարբերակումը, գենոմի՝ այդ ընթացակարգի համար ոչ անհրաժեշտ մասերը լուծվում են, իսկ հաջորդականությունները, որոնք, ընդհակառակը, անհրաժեշտ են այս փուլում, ակտիվացվում, և հավանական է, որ այս կարգավորումները տեղի են ունենում հենց էպիգենետիկական բնույթի մեխանիզմներով:

Այսպիսով՝ ուղին, որով անցնում է անհատի զարգացումը, պայմանավորված է կայուն կառուցվածքով՝ գենոմով, բայց նաև, հատկապես, էպիգենոմով, որը նա աստիճանաբար ձեռք է բերում շրջակա միջավայրի հետ փոխազդեցու-

ՃԵՌՔԵՐՈՎԻ ՀԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՄԻՋԱԵՐՆԴԱՅԻՆ ՓՈԽԱՑՈՒՄԸ

Սերունդ #1

Սերունդ #2

Վաղ տարիքի շրջակա միջավայր

Հասուն տարիք

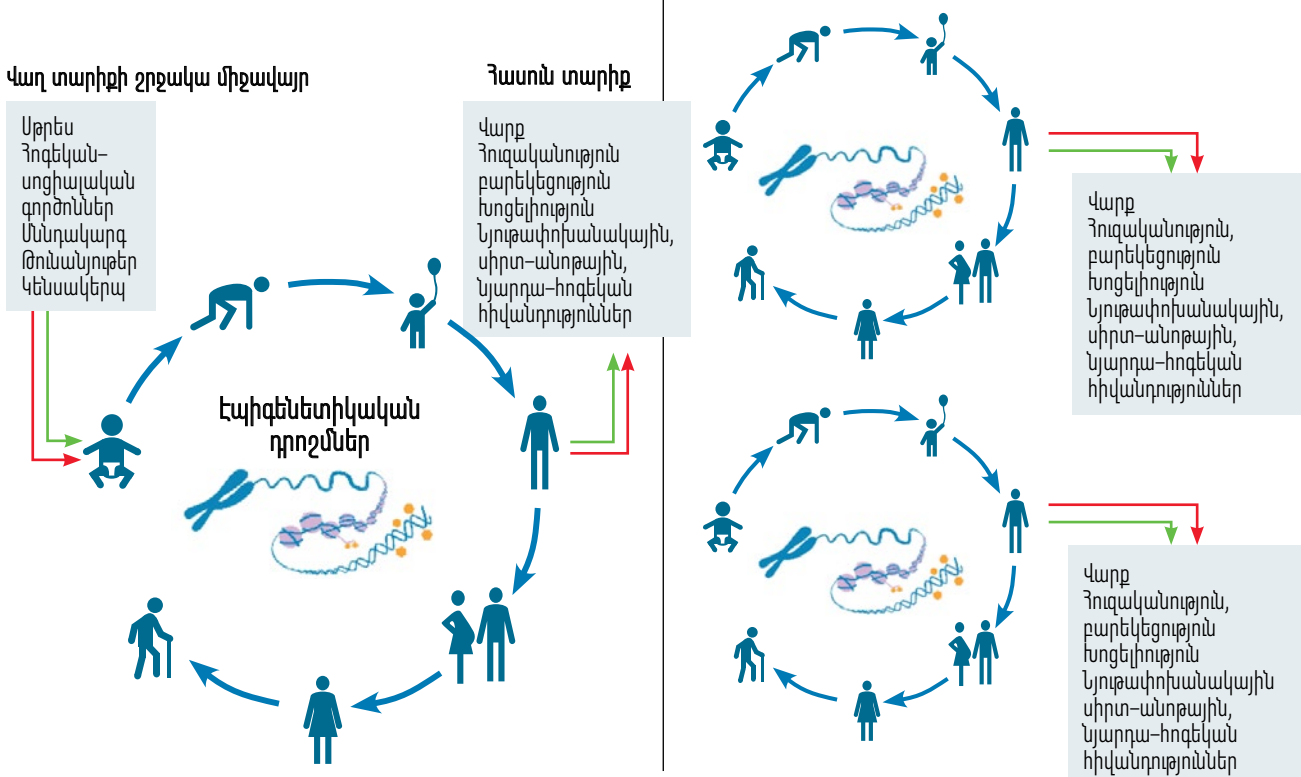
Սթրես
Հոգեկան-
սոցիալական
գործոններ
մնդակարգ
Թունանյութեր
Կենսակերպ

Վարք
Հուզականություն
բարեկեցություն
խոցելիություն
Նյութափոխանակային,
սիրտ-անոթային,
Նյարդա-հոգեկան
հիվանդություններ

Վարք
Հուզականություն,
բարեկեցություն
խոցելիություն
Նյութափոխանակային,
սիրտ-անոթային,
Նյարդա-հոգեկան
հիվանդություններ

Վարք
Հուզականություն,
բարեկեցություն
խոցելիություն
Նյութափոխանակային
սիրտ-անոթային,
Նյարդա-հոգեկան
հիվանդություններ

Էպիգենետիկական
դրոշմներ



Պատկեր 2. Առողջության և հիվանդությունների զարգացման ակունքները և ճեռքերովի հատկանիշների միջերևային փոխանցումը էպիգենետիկական դրոշմների միջոցով:

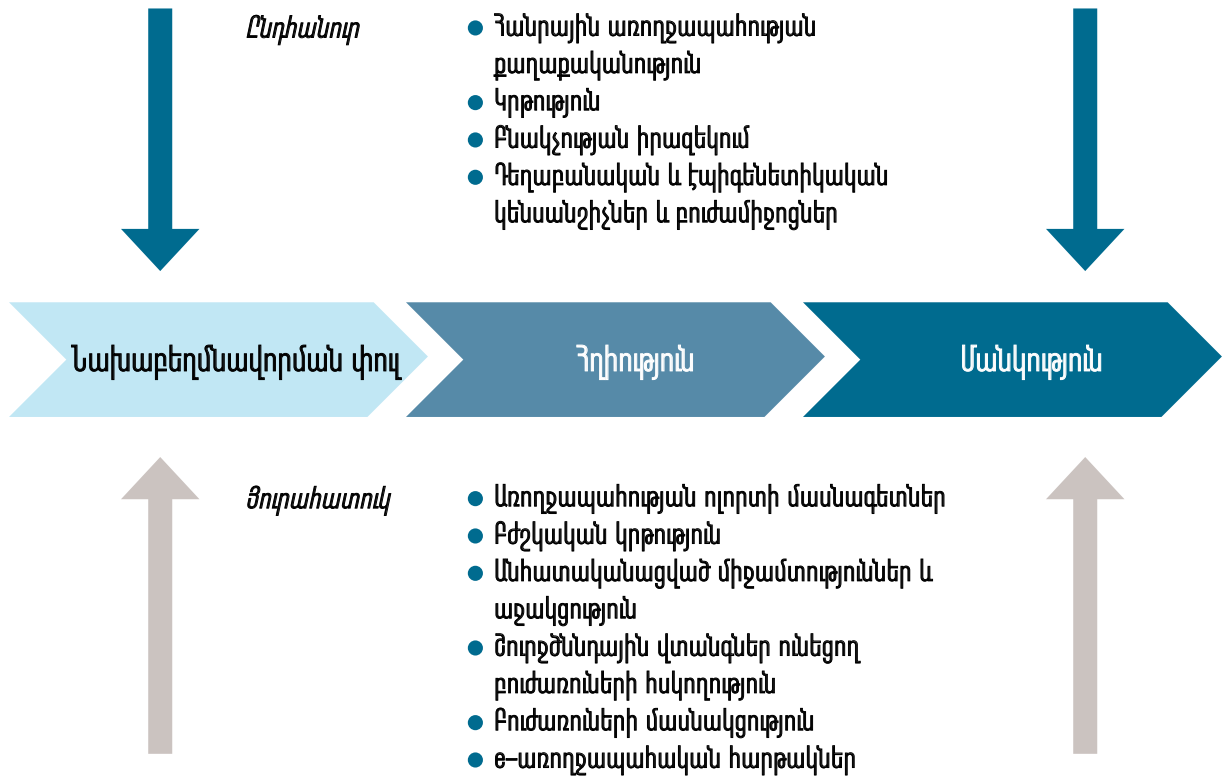
Կարմիր դրոշակներ. սխալներ, որոնք չի կարելի թույլ տալ

▶ «Առաջին 1000 օր» եզրույթը տարածում գտած անվա-
նումն է գիտական հայեցակարգի, որը հետազոտում է
առողջության և հիվանդությունների, մասնավորապես՝
քրոնիկական ոչ վարակիչ հիվանդությունների վաղ
ծագումը՝ սկսած անհատի զարգացման ժամանա-
կահատվածից (հայտնի է DOHaD հապավմամբ՝
«առողջության և հիվանդության ծագումը զարգացման
ընթացքում»): Հայեցակարգը հիմնվում է շրջակա
միջավայրից ստացվող գրգռիչների նկատմամբ
երեխայի զարգացման զգայունության վրա, որոնք
բերմասվորման և երեխայի կյանքի երկրորդ տարվա
միջև ընկած ժամանակահատվածում կարող են ունե-
նալ այնպիսի ազդեցություններ, որոնք կգոյատևեն
նաև հասուն տարիքում: Այդ ժամանակահատվածն

իրականում սկսվում է նախաբեղմնավորման շրջանից
այն փաստի պատճառով, որ երեխային հնարավոր է
փոխանցել ծնողների ծեռք բերած, մասնավորապես՝
ծնողների կենսակերպից սերող և էպիգենետիկական
մեխանիզմների միջոցով փոխանցվող հատկանիշներ,
որոնք կարող են գոյատևել երեխայի կյանքի երկրորդ
տարվանից հետո էլ:
▶ «Առաջին 1000 օրվա» հայեցակարգում շրջակա
միջավայրի ազդեցություններն ընկալվում են լայն
իմաստով: Դրանք ներառում են, մասնավորապես,
կենսակերպը (սնունդ, ֆիզիկական ակտիվություն,
քուն, սթրես), հարաբերակցային շրջապատը,
ֆիզիկական, քիմիական և շրջակա միջավայրի
տարբեր տիպի աղտոտումների ազդեցությունները:

▶ Այս հայեցակարգի առաջին կիրառությունները
վերաբերել են հանրային առողջության հոգեկան-
սոցիալական կողմին, սակայն DOHaD-ը կարող է
կիրառվել բոլոր կենսահամակարգերի ու օրգանների
դեպքում, նաև՝ բոլոր ուսումնասիրված տեսակների
համար: Սիրտ-անոթային և ներզատական
համակարգի հիվանդությունները (գիրություն,
չաքարային դիաբետ), մասնավորապես, այն
քրոնիկական հիվանդությունները են, որոնց ի հայտ
գալու վտանգը կարելի է սահմանափակել վաղ
հասակում՝ կենսակերպի և շրջակա միջավայրի
ազդեցությունների առաջնային կանխարգելման
միջոցներով:

ԱՌՈՂՋԱՊԱՂՈՒԹՅԱՆ ՈԼՈՐՏՈՒՄ ՎԱՂ ԿԱՆԽԱՐԳԵԼՄԱՆ ԻՆՏԵԳՐՎԱԾ ՈԱԶՄԱՎԱՐՈՒԹՅՈՒՆ



Պատկեր 3. Կանխաբեղմնավորման միջոցով կյանքի սկզբնական փուլում առողջության ամրապնդման միջոցներ:

թյան և դրան հարմարվելու շնորհիվ: Այստեղ գործ ունենք մի մեխանիզմի հետ, որն ընտրանքային առավելություն կարող է տալ տեսակների էվոլյուցիային՝ ենթադրաբար կապված անհամեմատ ավելի լայն բազմազանության ստեղծման հետ, քան հնարավոր է միայն գենոմի փոփոխությունների միջոցով:

Շատ յուրահատուկ երևույթ է ապագա ծնողների կողմից երեխային որոշ էպիգենետիկական դրոշմների փոխանցումը, որոնք նրանք ձեռք են բերել սեփական շրջակա միջավայրի հետ փոխազդեցության ընթացքում, և որոնք արտացոլում են նրանց սեփական կենսակերպի որոշ առանձնահատկություններ, հետևաբար՝ ծագել են մինչբեղմնավորման շրջանում (պատկեր 2): Համաճարակաբանական հետազոտությունները մարդկանց շրջանում, ինչպես նաև կենդանիների վրա փորձարկումներն ապացուցել են, որ և՛ արական, և՛ իգական գամետները կարող են ձեռքբերովի հատկությունները փոխանցել հաջորդող մի քանի սերնդի առանց բուն գենետիկական փոխանցման մեխանիզմի կիրառման: Սերմնահեղուկը և մայրական կաթը նույնպես կարող են փոխանցել միկրոՌՆԹ-ներ, որոնք ազդում են սերունդների զարգացման և ֆենոտիպի վրա:

Բջջային մակարդակում շրջակա միջավայրի և երեխայի զարգացման միջև ենթաօպտիմալ փոխազդեցության հնարավոր հետևանքը, ըստ երևույթին, բջջային բնական ծերացման արագացումն է, մասնավորապես՝ օքսիդացնող սթրեսով հարուցված ծերացման, ընդ որում՝ զգալի նմանությամբ տարբեր օրգաններում ու կենսահամակարգերում: Օրինակ՝ վաղածին երեխայի էնդոթելիումի նախածին բջիջները տարօրինակորեն ի հայտ են բերում սթրեսի հետ կապված բջջային ծերացման արագացման բնութագրերը: Այս երևույթով են, հավանաբար, բացատրվում սիրտ-անոթային երկարաժամկետ հետևանքները, որոնք դիտարկվում են վաղածին չափահասների շրջանում:

Կարելի է վարկած առաջ քաշել, որ նման մեխանիզմներն ու գործոնները, համադրվելով վերարտադրողական շրջափուլի ուժեղացնող ազդեցության հետ, մասամբ բացատրում են քրոնիկական հիվանդությունների, ինչպիսիք են գիրությունը, 2-րդ տիպի շաքարային դիաբետը կամ արյան զերմնշումը, համաճարակային զարգացումն աշխարհում: Դրանք դարձել են վաղ մահացության և հիվանդացության հիմնական պատճառները, այդ թվում՝ տնտեսական պաշարների միջին կամ ցածր մակարդակ ունեցող երկրներում:

Այս ոլորտում գիտելիքները դեռևս լիարժեք չեն, ձևակերպվել են այլ վարկածներ ևս: Առաջ է քաշվել միկրոբիոմի հնարավոր դերը, որը ևս ունի շրջակա միջավայրից, մասնավորապես՝ սննդից բազմաթիվ ազդանշաններ գրանցելու ունակություն: Կյանքի ընթացքում բավարար չափով առանձնահատուկ մետաբոլոմային պրոֆիլների պահպանում, թվում է, դժվար է հայտնաբերել, բայց պարզվել է, որ աղիքային միկրոֆլորան (միկրոբիոտ) փոխազդում է աղիքային իմունային համակարգի հետ՝ դրա վրա թողնելով էպիգենետիկական դրոշմներ, և հետևաբար՝ ամբողջ իմունային համակարգի հետ:

Բացի դրանից՝ գլխուղեղա-աղիքային առանցքը զգալիորեն ազդում է միկրոբիոտի վրա՝ ելնելով սոմատո-զգայական և հուզական զգայունությունից, հատկապես՝ զարգացման ընթացքում:

Առաջին 1000 օրվա հայեցակարգի կարևորությունը հանրային առողջապահության ոլորտում

Անկախ գործարկված ներքին մեխանիզմներից՝ կյանքի սկզբում շրջակա միջավայրի և զարգացման փոխազդեցությունների ու դրանց երկարաժամկետ ազդեցության ավելի լավ ըմբռնումը վաղ կանխարգելման մեծ հնարավորություն է ընծեռում առողջապահության ոլորտում՝ ինչպես անհատական, այնպես էլ ամբողջ բնակչության առողջության մակարդակում (պատկեր 3): Այդ հնարավորությունը վերաբերում է առաջին հերթին կենսակերպի և շրջակա միջավայրի հետ կապված քրոնիկական սոմատիկ հիվանդությունների կանխարգելմանը: Ամեն տարի դրանք պատասխանատու են լինում աշխարհում տասնյակ միլիոնավոր մահերի համար, որոնցից հնարավոր է խուսափել, սակայն, ցավոք, մինչ օրս ձեռնարկված կանխարգելման ջանքերի նկատմամբ դրանք այնքան էլ ընկալունակ չեն, թեև վերոհիշյալ ջանքերը կենտրոնացվել են համապատասխան թիրախների վրա՝ սննդակարգ, ֆիզիկական ակտիվություն, սթրես, թունախոտերի ակտիվ կամ պասիվ ազդեցություն: Մինչդեռ առողջության և բարեկեցության հոգեբանական ու սոցիալական կողմերը ևս մեծ կարևորություն ունեն և ներկայումս, իրավացիորեն, ընկած են երեխայի զարգացման ուղղված գործողությունների հիմքում: Դա երեխաներին ուղղված նշանակալի ծրագրի օրինակ է, մասնավորապես՝ «Առաջին 1000 օր» հայեցակարգը, որն ինտեգրված մոտեցմամբ իրականացվել է 2019 թվականին Ֆրանսիայի իշխանությունների կողմից:

DOHaD հայեցակարգը հաստատել է, որ նորմալի ու անտաբանականի միջև անընդհատություն գոյություն ունի: Սակայն շուրջմնդային անտաբանությունն ու հղիության և ծննդաբերության առավել հաճախակի և՛ սոմատիկ, և՛ հոգեկան-սոցիալական բարդությունները, անկախ դրանցով պայմանավորված մահացությունից ու հիվանդացությունից (կարճաժամկետ կտրվածքով), ի հայտ են բերում երկարաժամկետ հետևանքներ և՛ հասուն տարիքում երեխայի, և՛ մոր առողջության համար: Դրանք զարգացման ծրագրավորման խաթարման բնական, ցավոք, գրեթե փորձարարական մոդել են և արդարացնում են ներդրումները (ցանկալի է՝ մեծածավալ) ուղղված մինչև նախաբեղմնավորման շրջանը դրանց կանխարգելմանը, վաղ հայտնաբերմանը և բուժմանը:

Զարգացման ծրագրավորման հայեցակարգը միավորում է կենսակերպի և շրջակա միջավայրի, ինչպես և գենոմի որպես սոմատիկ, հոգեկան և սոցիալական հարթություններում առողջության ու բարեկեցության հիմնասյունների կարևորության աճող ըմբռնումը (պատկեր 1): Հավելյալ լույս սփռելով երեխայի և՛ հարաբերակցային, և՛ ֆիզիկական զարգացման ընթացքում շրջակա միջավայրի հիմնական դերի վրա, հայեցակարգն ընդգծում է դրա ճկունությունը և հիմնականում հարմարվողական բնույթը:

Շրջակա միջավայրի ազդեցությունը առողջության վրա
Մաս 1 / Երեխայի կյանքի առաջին 1000 օրվա հայեցակարգը

ՀԻՇԵԼ

- Շրջակա միջավայրից ստացված գրգռիչները հնարավորություն են տալիս սաղմին, պտղին և երեխային կանխատեսելի ձևով հարմարեցնելու իրենց զարգացումը՝ սկսած շուրջբեղմնավորման շրջանից, և հաստատելու հոմեոստատիկ, կենսաբանական, զգայական, հուզական և սոցիալական հիմնական գործառնությունների կարգավորման չափանիշները: Շրջակա միջավայրի դրոշմները հիմնականում էպիգենետիկական բնույթի են: Դրանք դինամիկ են, ճկուն և դարձելի կյանքի ընթացքում:
- Ծուրջբեղմնավորման, հղիության և վաղ մանկության վրա ազդող՝ շրջակա միջավայրի, ֆիզիկական, կենսաբանական, հոգեբանական և սոցիալական պայմանների նույնիսկ չնչին փոփոխությունները կարող են հարուցել երկարաժամկետ հետևանքներ և լռակյաց գաղտնի ժամանակահատվածից հետո ազդել չափահաս մարդու առողջական կապիտալի վրա և սոցիալական, հոգեբանական ու սոմատիկ խանգարումների վտանգ առաջացնել: Մինչդեռ եթե նույն ազդակներն ի հայտ գային կյանքի այլ ժամանակահատվածում, դրանք անձի առողջության վրա կունենային միայն ժամանակավոր ազդեցություն:
- Ծուրջծննդային բարդությունները և, ինչպիսիք են վաղաժնությունը, ներարգանդային աճի հապաղումը կամ հղիության ընթացքում գիրությունն ու շաքարային դիաբետը, երկարաժամկետ հեռանկարում կապված են քրոնիկական ոչ վարակիչ, սիրտ-անոթային, նյութափոխանակային և, մասնավորապես, հոգեկան հիվանդությունների առաջացման մեծ վտանգի հետ: Դրանք սթրեսային իրադարձությունների ազդեցության ներքո զարգացման ծրագրավորման խաթարման բնական մոդել են:
- Զարգացման ծրագրավորումը՝ DOHaD-ի կամ «Առաջին 1000 օրվա» հայեցակարգի հենքը, անհատական և հանրային առողջության մակարդակով հիվանդությունների վաղ կանխարգելման հնարավորություն է՝ ուժեղացված վերարտադրության շրջափուլի բազմապատկիչ ազդեցությամբ և ծնողների ձեռք բերած ոչ գենոմային բնութագրերի էպիգենետիկական, միջսերնդային փոխանցման կարողությամբ:

Ցավի գնահատումը և ցավազրկող բուժումը երեխաների շրջանում

Դոկտոր Անն Դեֆոնտեն¹ Պրոֆեսոր Քլոդ Էրոֆե?

1. Մանկաբուժական անզգայացման և վերականգնողական բաժանմունք համար 4, Դամպարանական հիվանդանոցային կենտրոն-Ֆարավ հիվանդանոց, Ռեն, Ֆրանսիա

2. Անզգայացման և վերականգնողական և հարվիրահատական բաժանմունք, Դամպարանական հիվանդանոցային կենտրոն, Պոնշայու, Ռեն, Ֆրանսիա

anne.defontaine@chu-rennes.fr

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

ԽՆԴԻՐԸ

ԳԻՏԵՆԱԸ՝ ինչպես գնահատել երեխայի ցավը՝ կիրառելով գնահատման համապատասխան գործիքներ: ԲԱՑԱՐԱՑՏԵԼ, ԿԱՆԿԵԼ և ԲՈՒԺԵԼ ցավային դրսևորումները, որոնք կարող են ուղեկցել մանկական հիվանդությունները: ԳԻՏԵՆԱԸ ոչ դեղորայքային միջոցները, որոնք կարող են կիրառվել երեխաների շրջանում: ԳԻՏԵՆԱԸ երեխաների շրջանում կիրառելի դեղամիջոցները՝ կախված տարիքից, դրանց ընդունման եղանակները, ցուցումներն ու հակացուցումները:

Յիվանդների իրավունքներին և առողջապահության համակարգի որակին վերաբերող՝ 2002 թվականի մարտի 4-ի օրենքով ցավազրկումը յուրաքանչյուր մարդու հիմնարար իրավունքն է: Սակայն, չնայած գիտելիքների կատարելագործմանը, շատ երեխաների ցավազրկումը բավարար չէ:

Երեխաները հիվանդանոցային կամ մասնավոր բժշկական ծառայության պայմաններում հաճախ ենթարկվում են բժշկական խնամքի, գործողությունների, վիրահատությունների և հետազոտությունների հետևանքով առաջացած ցավային ազդեցությանը: Արդյունավետ ցավազրկման բացակայության պատճառով երեխային կանոնավոր կերպով ստիպողաբար անշարժացնում են՝ ցավոտ գործողությունը կամ բուժումն իրականացնելու համար: Այդպիսով, բոլոր տարրերը (բռնություն, սարսափ, ցավ) միավորվում են՝ առաջացնելով հոգեբանական տրավմա և որոշ երեխաների մոտ ծնելով բուժման ու այն իրականացնողների հանդեպ երկյուղային վարք (ֆոբիա), ինչի հետևանքով բուժման իրականացումը կարող է ձգձգվել կամ դժվարանալ:

Սահմանում

Ցավը սահմանվում է որպես «տհաճ զգայական և հուզական ապրում, որը համակցվում է հյուսվածքների իրական կամ հնարավոր վնասվածքով կամ նկարագրվում է նման վնասվածքի շրջանակներում» (Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպություն և Ցավի հետազոտման միջազգային միություն):

Ցավի հիմնական տեսակներն են՝
- Լոցիցեպտիվ ցավ, որն առաջանում է վիրահատությունների, վնասվածքների, սուր հիվանդությունների, որոշակի բուժական գործողությունների, խնամքի, հետազոտությունների պատճառով:
- Նյարդախտային (նեյրոպաթիկ) ցավ՝ կապված նյարդային համակարգի առանձնահատուկ ախտահարման հետ (վնասվածք, վարակ, թունավորում և այլն):

- իդիոպաթիկ (անբացատրելի) ցավ:
- հոգեծին ցավ:
Կարճատև սուր ցավը տարբերում են քրոնիկական ցավից, որը զարգանում է մի քանի շաբաթվա ընթացքում կամ կարող է բացասաբար ազդել հիվանդի վարքի կամ ինքնագացողության վրա:

Ցավի հայտնաբերումը

Նորածին և կրծքի տարիքի երեխաների մոտ կլինիկական դրսևորումները դժվար է գնահատել, հատկապես այն պատճառով, որ մեկնաբանելիս հնարավոր է շփոթություն ծնողներից բաժանման կամ հոսպիտալացման հետևանքով առաջացած դրսևորումների հետ:

Նշանագիտությունը

Առանձնացվում է նշանների երեք տեսակ՝ ըստ արձագանքի:

Վարքային արձագանքներ

Դրանք են՝
- քնի և արթուն վիճակի փոփոխություն:
- խաղային ակտիվության նվազում:
- զգայական ընկալման խանգարում:
- ծանր հուզական խանգարումներ՝ անհանգստություն, ագրեսիվություն:
- հոգեշարժական աստիճա՝ անտարբերություն շրջապատի նկատմամբ, հետընթաց (ռեգրես), երբ ցավը շարունակվում է (մի քանի ժամն էլ բավական է):

Շարժողական արձագանքներ

Դրանք են՝
- ծամածռություն, լաց, ծծելու հետ կապված խանգարումներ Նորածին և կրծքի տարիքի երեխաների շրջանում:
- գրգռվածություն, մկանների գերլարվածություն, «կուչ գալու» բացակայություն:
- «Ետ քաշվելու կամ խուսափելու» վարվելակերպ, ցավոտ մասի պաշտպանություն:

Ֆիզիոլոգիական արձագանքներ

Դրանք են՝
- հաճախարտություն, հազվարտություն, զարկերակային գերճնշում, սինկոպե (տրածնի մոտ):
- արագաշնչություն, շնչառական առիթմիա:
- դեսատուրացիա, «մարմարե» մաշկ (արյան թերմատակարարման հետևանքով մաշկին առաջացող մարմառեմման բծեր), գերքրտնարտադրություն:
- արթմնի կոմա (coma vigile) (որը, երբեմն, փոքր երեխայի մոտ ուժեղ ցավի միակ բացահայտող նշանն է):

Գնահատումը

Ցավի վարման կազմակերպումը ներկայումս ներառված է հիվանդանոցների հավատարմագրման չափանիշների ցան-

կում: Ցավի գնահատումը վիրաբուժական ոլորտում մնում է ցավի վարման թույլ կետը: Ցավը երևույթ է, հիմնավորապես նեղանձնական և անհատական ապրում: Դիտարկման և տվյալների հավաքման միօրինականացումը պարտադիր է: Խորհուրդ է տրվում ցավամոքիչ միջոցի յուրաքանչյուր նշանակումից առաջ և հետո (30-60 րոպեի ընթացքում) համակարգված կերպով գնահատել ցավը՝ կիրառելով երեխայի տարիքին հարմարեցված, ցավի ուժգնությունը բնութագրող վավերացված սանդղակ, ընդ որում՝ անհրաժեշտ է կանոնավոր կերպով վերագնահատել ցավը:

0-ից 4 տարեկան

Կա բժիշկների կողմից ցավի գնահատման (հետերոգնահատում) կամ վարքի դիտարկման մի քանի սանդղակ: Ընտրությունը կախված է տարիքային միջակայքից, ցավի տևողությունից և կլինիկական իրավիճակից: Բոլոր սանդղակները հասանելի են www.pedialdol.org կայքում:

Նորածին. Նորածնի ցավի և տկարության գնահատման սանդղակը (EDIN) բացահայտում է ավելի կամ պակաս երկարատև «հիմնական» ցավը: DAN (doulleur aiguë du nouveau-né-նորածնի սուր ցավ) սանդղակը կիրառվում է բուժման ընթացքում սուր ցավը գնահատելու համար, օրինակ՝ որևէ մեթոդի կանխարգելիչ ցավազրկող ազդեցության չափման նպատակով իրականացվող հետազոտությունում:

Հետվիրահատական ցավ. միջազգային փորձագետները խորհուրդ են տալիս Face Legs Activity Cry Consolability (FLACC-դեմք, ոտքեր, ակտիվություն, լաց, մխիթարություն) սանդղակը: Այն միակն է, որ ներառում է մխիթարման տարրը:

Ցավ շտապ օգնության բաժանմունքներում. ցուցվում է EVENDOL գնահատման սանդղակը, որով որոշվում է մինչև 7 տարեկան երեխաների ցավի ուժգնությունը շտապ օգնության բաժանմունքում

Քրոնիկական ցավ. այսպես կոչված «երկարատև» ցավը ներառում է ինքնամփոփություն, հաղորդակցվելու ունակությունների նվազում (հոգեշարժական իներտություն): Այն հաշվի է առնվում նորածնի ցավի գնահատման EDIN սանդղակում, իսկ 2-6 տարեկան երեխայի համար՝ HEDEN սանդղակում (երեխայի ցավի հետերոգնահատում):

Ցավ վերակենդանացման բաժանմունքում. երեխան, որի շնչափողում խողովակ է տեղադրված (ինտուբացիա), որը միացված է արհեստական շնչառության սարքին, գտնվում է հանգստացնող դեղամիջոցների ներքո և/կամ կոմայի մեջ, հաղորդակցության և ցավի արտահայտման սահմանափակ կարողություն ունի: COMFORT սանդղակը (առանց «արյան ճնշում» և «սրտի կծկումների հաճախություն» կետերի) ամենահեշտ կիրառվողն է և ունի այն առավելությունը, որ դրանով հնարավոր է չափել և՛ սեղանային ոչ բավարար լինելը, և՛ չարաշահումը: EDIN-ը, PIPP-ը (Վաղածինների ցավի պրոֆիլ), NFCS-ը (Նորածինների դեմքի կողավորման համակարգ) և այլ սանդղակներ կարող են կիրառվել նորածնային վերակենդանացման բաժանմունքում:

Ցավ հաշմանդամություն ունեցող երեխայի մոտ. Եթե բազմահաշմանդամություն ունեցող երեխայի խնամքն իրականացնում են այն խնամողները, որոնք չեն ճանաչում տվյալ երեխային, ցուցվում է FLACC փոփոխված սանդղակը, հատկապես՝ հետվիրահատական շրջանում:

4-6 տարեկան

Կարող է առաջարկվել ինքնագնահատում՝ կիրառելով դեմքերով կամ պարզ բանավոր (EVS) սանդղակները, քանի որ որոշ երեխաներ, չհասկանալով գնահատման սանդղակների կիրառության ձևը, հակված են ընտրել ամենացածր կամ ամենաբարձր ցուցիչները:

6 տարեկան և բարձր

Երեխան կարող է գնահատել իրեն (ինքնագնահատում)
- տեսողական անալոգային սանդղակ (EVA) ուղղահայաց քանոնով.

- պարզ բանավոր սանդղակ (EVS)՝ ցավի բացակայություն, չափավոր ցավ, ուժգին կամ շատ ուժգին ցավ.
- պարզ թվային սանդղակ՝ գնահատում 0-10 միավորով.
- դեմքերով սանդղակ. երեխային առաջարկվում է ընտրել ցավի աստիճանական ուժեղացում արտահայտող վեց դեմքերից մեկը:

Ճանաչողական խանգարումների կամ վերակենդանացման բաժանմունքում սեղանային պարագայում հարկավոր է կիրառել հետերոգնահատման սանդղակները:

Այլ

PRICC սանդղակ. անուղակիորեն է գնահատում ցավի մակարդակը՝ կախված անշարժացնելու անհրաժեշտությունից (0 մակարդակից (անշարժացման կարիք չկա) մինչև 4-րդ մակարդակ (անշարժացման բարձր մակարդակ՝ անհրաժեշտ է մի քանի մարդու մասնակցություն)): Անհրաժեշտ է կանխարգելել անշարժացման անհրաժեշտությունը, որի բացակայությունն արդեն լավ ցավազրկման նշան է:

Մանկաբուժական DN4 (DN4P). այս հարցաշարը հնարավորություն է տալիս գնահատելու ցավի նյարդախտային (նեյրոպաթիկ) բաղադրիչի հավանականությունը: Հարցերը նույնն են, ինչ մեծահասակների համար: 5-12 տարեկան բուժառուների դեպքում խնամողը երեխային տալիս է DN4P-ում առկա հեշտ հասկանալի հարցերը, միաժամանակ ներկայացնում հարցերին համապատասխանող նկարագրողումներ: Յուրաքանչյուր հարցին երեխան պետք է պատասխանի «այո» (1 միավոր) կամ «ոչ» (0 միավոր), իսկ խնամողը պետք է լրացնի հարցաթերթիկը:

Կանխարգելումը

Անհանգստությունը մեծացնում է ցավի ընկալումը, և ոչ դեղորայքային միջոցները կարող են մեղմել այն.

- շեղել երեխայի ուշադրությունը ցավից (օրինակ՝ երակային ներարկման ժամանակ փուչիկ փչել կամ մուլտֆիլմ դիտել պատվաստման ժամանակ).
- սահմանափակել անշարժացումը, ինչը լավ ցավազրկման նշան է.
- կիրառել հիպնոս միզապարկի ռենտգենագրության (ցիստոգրաֆիա) նպատակով միզապարկում կաթետեր տեղադրելիս և այլն:

Երեխայի և նրա ընտանիքի իրազեկումն ու նախապատրաստումը կարևոր են. վիրահատության կամ բուժման գործողության վերաբերյալ պատշաճ կերպով տեղեկացված և պատրաստված երեխան պակաս անհանգիստ է, և նրա ցավը մեղմելու անհրաժեշտությունը նվազում է: Բուժառուի

Ցավի գնահատումը և ցավազրկող բուժումը երեխայի դեպքում



ՀիճՏԷԼ

- Ցավի մեղմումը բուժառույժի՝ օրենքով սահմանված հիմնարար իրավունքն է:
- Ցավազրկող միջոցի յուրաքանչյուր նշանակումից առաջ և հետո հարկավոր է համակարգված կերպով գնահատել ցավը՝ կիրառելով երեխայի տարիքին հարմարեցված սանդղակ:
- Կանխարգելումը երեխայի մոտ ցավի վարման առաջին փուլն է: Դրան հասնելու նպատակով կարելի է կիրառել ոչ դեղորայքային միջոցներ՝ քաղցրահամ լուծույթներ, ազոտի ենթօքսիդի և թթվածնի հավասարամուլ խառնուրդ, տեղային անզգայացման նրբաքսուր՝ «Էմլա», ուշադրության շեղում հիպնոսով:
- Ցավի բուժումը պետք է համարժեք լինի դրա ուժգնությանը: Այսպիսով՝ ցավազրկող միջոցների ազդեցության ուժի՝ ԱՅԿ-ի սահմանած տարբեր մակարդակների իմացությունն առաջնահերթություն է:
- Նալբուֆինը (համազդիչ-ներհակորդներով) չպետք է համակցվի քնաբեր միջոցների և դրանց ածանցյալների հետ:

և խնամքն իրականացնողների փոխհարաբերության որակը նպաստում է ցավազրկմանն ուղղված ռազմավարությունների հաջողությանը: Բացի դրանից՝ ծնողների ներկայությունը հանդարտվելու և անվտանգության զգացում ունենալու էական գործոն է:

Հիմնարար նշանակություն ունի բուժման կազմակերպման կշռադատված լինելը. համակարգված կերպով իրականացվող որոշ հետազոտությունների հաճախականության կրճատումը (արյան անալիզ և այլն), որոշ գործնական միջոցների կիրառության նվազեցումը (սպեղանի և այլն), ոչ ինվազիվ՝ այլընտրանքային միջոցների կիրառությունը, կանխատեսումը, ինչպես նաև գործելակարգերին հետևելը որոշիչ տարրեր են ցավի օպտիմալ վերահսկողությունն ապահովելու համար:

Ցավային դրսևորումների բուժումը

Դեղամիջոցներ. ԱՅԿ-ի սահմանած երեք մակարդակները

Մակարդակ 1

Պարացետամոլ. ազդեցության մեխանիզմն անորոշ է: Դրա ցավազրկող ազդեցությունը, առնվազն մասամբ, պայմանավորված է կենտրոնական նյարդային համակարգի մակարդակում պրոստագլանդինների սինթեզի արգելակմամբ:

Ներերակային և ներքին ընդունման տարբերակները կիրառելի են երեխայի կյանքի առաջին օրերից: Այնուամենայնիվ, ներքին ընդունման ուղին պետք է հնարավորինս

նախընտրելի լինի: Հետանցքային ուղին այլևս չպետք է կիրառվի՝ հաշվի առնելով դրա ցածր և անկանխատեսելի կենսամատչելիությունը: Նկատի ունենալով առավելագույն ներգործության հասնելու երկար տևողությունը՝ ընդունումը պետք է լինի համակարգված, նախատեսված, այլ ոչ թե «ըստ պահանջի»: Դեղաչափը 15 մգ/կգ է՝ յուրաքանչյուր վեց ժամը մեկ, բացառությամբ 1 տարեկանից ցածր տարիքի երեխաների ներերակային ներարկման դեպքի, երբ դեղաչափը 7,5 մգ/կգ է՝ յուրաքանչյուր վեց ժամը մեկ:

Հիմնականում ցուցվում է թեթև և չափավոր ցավի դեպքում:

Անցանկալի ազդեցությունները հազվադեպ են (ցան, գլխապտույտ): Չափից մեծ դեղաչափերի դեպքում լյարդի ախտահարման վտանգը հատկապես մեծ է մինչև 6 տարեկան երեխաների շրջանում: Ախտանշանները սովորաբար ի հայտ են գալիս առաջին 24 ժամվա ընթացքում և ներառում են սրտխառնոց, փսխում, ախորժակի կորուստ, գունատություն և որովայնի ցավ:

Դեղաչափի գերազանցումը, սկսած 140 մգ/կգ-ից՝ միանգամյա ընդունման պարագայում, առաջացնում է լյարդի ցիտոլիզ, որը կարող է հանգեցնել ամբողջական և անդառնալի մեռուկացման՝ լյարդաբջջային անբավարարության, նյութափոխանակային ացիդոզի, էնցեֆալոպաթիայի, որն էլ կարող է հասցնել կոմայի և մահվան: Դեղաչափի գերազանցման բուժումը N-ացետիլցիստեին հակամիջոցի ներմուծումն է:

Լյարդի անբավարարության դեպքում պարացետամոլը հակացուցված է:

Ոչստերոիդային հակաբորբոքային դեղամիջոցներ

(ՈՍՀԲԴ), ցիկլօքսիֆենազի դարձելի արգելակիչներ են: Ցուցված են չափավոր և ուժեղ ցավերի դեպքում՝ պարացետամոլի հետ համատեղ: Երիկամային թունավորումը հազվադեպ է, այնուամենայնիվ, ցանկացած նշանակումից առաջ հարկավոր է շտկել ջրազրկման և հիպովոլեմիայի վիճակները: Ստամոքսի խոցի վտանգը չափավոր է, եթե բուժումը կարճատև է: ՈՍՀԲԴ-ների կիրառությունը հակացուցված է ջրծաղիկով հիվանդ երեխաների համար:

Կետոպրոֆեն պարունակող օշարակը (0,5 մգ/կգ, շուկայում վաճառքի թույլտվության (ԾՎԹ) համաձայն թույլատրվում է 6 ամսականից) տրվում է օրական 3 կամ 4 անգամ: Ներերակային ճանապարհով, ԾՎԹ-ի համաձայն, թույլատրվում է 15 տարեկանից: Կարող է կիրառվել նաև ԾՎԹ-ում նշված ցուցումներից դուրս՝ 1 տարեկանից սկսած (1 մգ/կգ՝ օրական 3 անգամ 48 ժամվա ընթացքում):

Իբուպրոֆենը վնասվածքաբանության մեջ ցավազրկող է տալիս այն դեղամիջոց է, դրա արդյունավետությունը գերազանցում է պարացետամոլինը կամ կոդեինինը՝ առանձին վերցրած: Այս ՈՍՀԲԴ-ն ունի անվտանգության «լավ» միջակայք (արդյունավետ դեղաչափի և կյանքի համար վտանգավոր դեղաչափի միջև տարբերությունը) և գերազանց տանելիություն: Դեղաչափը 10 մգ/կգ է՝ յուրաքանչյուր ութ ժամը մեկ (առավելագույն մեկ դեղաչափը՝ 600 մգ): Թույլատրվում է 3 ամսականից սկսած: Կա օշարակի երկու կոնցենտրացիա՝ կամ 10 մգ/կգ՝ ըստ մարմնի զանգվածով աստիճանավորման (օրական 3 անգամ), կամ 7,5 մգ/կգ (օրական 4 անգամ): 200 մգ-ոց հաբերը հարմար են 20 կգ-ից ավելի երեխայի համար:

Դիկլոֆենակի մոմիկները երկու դեղաչափով են՝ 25 և 100 մգ: Հետևանքային կիրառության լավ կենսամատչելիությունը հնարավորություն է տալիս առաջին անգամ օգտագործել 2 մգ/կգ, ապա՝ 1 մգ/կգ՝ յուրաքանչյուր ութ ժամը մեկ:

Նիֆլումաթթուն այդ ճանապարհով այլևս չպետք է կիրառվի՝ ցածր կենսամատչելիության պատճառով:

Մակարդակ 2

Կողեին. մաքուր ափիոնային համազդիչ (ազոնիստ) է: Երեխաների համար դրա օգտակարությունը դրվել է կասկածի տակ, քանի որ ցիտոքրոմ P450-ի (CYP2D6) գենետիկական բազմաձևությունը պատասխանատու է պլազմայում մորֆինի (կողեինի Օ-ապամեթիլացումից հետո ակտիվ մետաբոլիտ) անկանխատեսելի կոնցենտրացիաների համար: Երեխաների զավազրկումը քիչ վատահեղի է և քիչ վերարտադրելի, իսկ գերարագ նյութափոխանակությամբ երեխաների դեպքում առկա է դեղաչափի գերազանցման վտանգ: Այս պատճառներով Դեղամիջոցների անվտանգության ազգային գործակալությունը 2013 թվականի ապրիլից խորհուրդ է տալիս՝

- 12 տարեկանից բարձր տարիք ունեցող երեխաների դեպքում կողեինը կիրառել միայն պարացետամոլի և/կամ ՈՍՀԲԴ-ի ձախողումից հետո.
- այլևս չկիրառել մինչև 12 տարեկան երեխաների համար.
- այլևս չկիրառել քմային և քթմսպանային նշիկների հեռացումից հետո.
- այլևս չկիրառել կրծքով կերակրող կանանց համար:

Նշանակվում է 0,5-ից 1 մգ/կգ-ի դեղաչափով՝ յուրաքանչյուր 4-6 ժամը մեկ:

Անցանկալի ազդեցություններն են՝ փսխում, փորկապություն, սրտխառնոց և թմրեցում:

Տրամադոլ. քնկալիչների համազդիչ է, սերոտոնինի և նորադրենալինի հետզավթման արգելակիչ, որը խառն ազդեցություն ունի նոցիցեպտիկ և նյարդածին ցավի վրա: Կողեինի նման, այս դեղամիջոցի արդյունավետությունը փոփոխական է և կախված է ցիտոքրոմ P450-ի գենետիկական բազմաձևությունից: Ուշադրություն. ինչպես կողեինի դեպքում, քնի շնչադադարի (ասպնոե) համախտանիշ ունեցող երեխաների շրջանում առկա է շնչառության ծանր ընկճման վտանգ: Ներքին ընդունման տարբերակով, ըստ ՇՎԹ-ի, ցուցվում է 3 տարեկանից սկսած (1 կաթիլ = 2,5 մգ տրամադոլի հիդրոքլորիդ), դեղաչափը՝ 1-2 մգ/կգ՝ յուրաքանչյուր 6-8 ժամը մեկ: Հնարավոր է նաև ներերակային ներարկումը՝ 1 մգ/կգ դեղաչափով՝ յուրաքանչյուր 6-8 ժամը մեկ:

Անցանկալի հետևանքներն են՝ սրտխառնոց, փսխում, փորկապություն և քնկոտություն:

Նալբուֆին. այս ափիոնային համազդիչ-ներհակորդը (ազոնիստ-անտագոնիստ) ապահովում է առավելագույն հասանելի արդյունք, որը երաշխավորում է շնչառական համակարգի մեծ անվտանգություն դեղաչափի գերազանցման դեպքում, բայց 2 մգ/կգ/օրից բարձր լինելու դեպքում արդյունավետությունը սահմանափակ է: Ներերակային դեղաչափը 0,2 մգ/կգ է՝ յուրաքանչյուր չորս ժամը մեկ: Հետևանքային մոմիկները (0,4 մգ/կգ) այլընտրանք են, երբ ներերակային ներմուծման հնարավորություն չկա, սակայն դա համակցված է շատ փոփոխական կենսամատչելիության հետ: Ներարկումների միջև չորսամյա դադարը կարող է կրճատվել

մինչև երեք ժամ կամ նույնիսկ՝ երկու, եթե ցավը բավարար մեղմված չէ:

Անարդյունավետության դեպքում հարկավոր է արագ անցնել մորֆինի. անցումը կարելի է կատարել առանց հապաղման՝ մորֆինի տիտրման պայմանով: Եվ հակառակը՝ մորֆինի ներերակային ներարկումը դադարեցնելուց հետո հարկավոր է սպասել առնվազն չորս ժամ, ապա անցնել նալբուֆինով ցավազրկմանը: Համազդիչ-ներհակորդ հատկությունների պատճառով նալբուֆինը չպետք է համակցվի կողեինի, տրամադոլի կամ մորֆինի հետ:

Բացի նախնական սեղացիայից, շատ քիչ անցանկալի ազդեցություններ են դիտարկվել:

Մակարդակ 3՝ մորֆին

Այս դեղամիջոցը ցավազրկման ոսկե ստանդարտն է. պլազմայից դրա կիսադուրսբերման ժամանակը ավելի տևական է, քանի որ կյանքի առաջին ամիսներին լյարդը բավարար հասուն չէ: 3-6 ամսականից նյութափոխանակությունը համադրելի է մեծահասակի նյութափոխանակության հետ: Առավելագույն դեղաչափ գոյություն չունի. «ճիշտ» դեղաչափն այն է, որն ապահովում է լավագույն ցավազրկում՝ նվազագույն անցանկալի ազդեցություններով: Երիկամային անբավարարությունը կարող է հանգեցնել դեղաչափի գերազանցման վտանգի: Ներքին ընդունման մորֆինի կենսամատչելիությունը ցածր է՝ մոտ 25-30%: Ներքին ընդունման դեղաչափը որոշելու համար անհրաժեշտ է 3-ով կամ 4-ով բազմապատկել ներերակային դեղաչափի քանակը: Ենթամաշկային եղանակը ցավոտ է և չի կիրառվում մանկաբուժության մեջ:

Մորֆինի ներերակային ներարկում. ներերակային ներարկանը միշտ պետք է նախորդի տիտրումը. նախ՝ բեռնման դեղաչափը՝ 0,1 մգ/կգ, ապա՝ յուրաքանչյուր հինգ րոպեի մեկ՝ 0,025 մգ/կգ կրկնվող ներարկումներ՝ մինչև բավարար ցավազրկման հասնելը:

Մինչև 6 տարեկան երեխայի համար (որը չի կարող ինքնավերահսկել ցավազրկման գործընթացը) կիրառվում է շարունակական կաթիլային ներարկում (հակահետոսթալին փակեանով).

- մինչև 3 ամսական երեխա. շարունակական հոսքը՝ 0,010 մգ/կգ/ժամ, 30-50% աստիճանական ավելացմամբ.
- 3 ամսականից մինչև 5 տարեկան երեխա. շարունակական հոսքը՝ 0,020 մգ/կգ/ժամ, 30-50% աստիճանական ավելացմամբ:

Հիվանդի ինքնավերահսկողությամբ ցավազրկման տարբերակը կիրառելի է 5 տարեկանից մեծ երեխաների դեպքում: Այնուամենայնիվ, ավելի փոքր երեխաներն էլ կարող են օգտվել դրանից, երբ բուժքույրը կատարում է բոլոր սային ներարկում (բուժքույրը կողմից վերահսկվող ցավազրկում) նախնական բոլորսը՝ 0,020-0,040 մգ/կգ, սովորաբար վեց րոպե կրկնման ժամանակահատվածով:

Շարունակական հոսքով ներարկման նշանակումը պետք է քննարկվի, հատկապես՝ ամենափոքրների դեպքում, քանի որ նախնական դեղաչափով՝ 0,020 մգ/կգ/ժ., ներարկման ժամանակ արագ ցավազրկման բացակայության հետևանքով կրանք կարող են հրաժարվել այդ տարբերակից:

«Չորսամյա առավելագույն կուտակային դեղաչափը» սկզբունքորեն պետք է ներառի շարունակական հոսքի

ԵՐԵՒԱՆԵՐԻ ՁՆՉԱՌՈՒԹՅԱՆ, ԴԱՏԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ, ԿՏԱՆՎԱԿՈՐՈՒԹՅԱՆ ԾԵՄԵՐԸ	
Տարիք	Ծեմ
1 տարեկանից ցածր	20՝ մեկ րոպեում
1-5 տարեկան	15՝ մեկ րոպեում
5 տարեկանից բարձր	10՝ մեկ րոպեում

Աղյուսակ

չափն ու բոլոր բոլորները, որոնք թույլատրվում են չորս ժամվա ընթացքում:

Ծնողների և երեխայի իրազեկումը կարևոր է:

Ներքին ընդունման համար նախատեսված մորֆին. մեծահասակների պես, երեխաների դեպքում էլ հնարավոր է կիրառել և՛ անհապաղ, և՛ երկարատև ազդեցության ներքին ընդունման համար նախատեսված մորֆին: Անհապաղ ազդող մորֆինը թողարկվում է մի քանի՝ երեխայի տարիքին ու մարմնի զանգվածին հարմարեցված տարբերակներով (խազով կիսված դեղահաբ, ներքին ընդունման լուծույթ): Երկարատև ազդեցության մորֆինը լինում է միայն պատիճների կամ հաբերի տեսքով: Արդյունավետ ազդեցությունը սկսվում է ընդունումից երկուսից չորս ժամ հետո և տևում մոտավորապես տասներկու ժամ:

Նախ հարկավոր է նշանակել անհապաղ ազդեցության մորֆին՝ 0,2 մգ/կգ՝ յուրաքանչյուր չորս ժամը մեկ: Այս մեկ-նարկային դեղաչափն ավելացվում է (50-ական տոկոսով), երբ երկու առաջին ընդունումներից հետո ցավազրկումը բավարար չէ: Քսանչորս ժամ անց, երբ ցավամոքիչ հավա-սարակչությունը բավարար է, և բուժառուն արդեն ընդունել է մորֆինի անհրաժեշտ ընդհանուր չափաբաժինը, նշանակվում է երկարատև ազդեցության տարբերակը՝ 2 անգամից:

20 կգ-ից ավելի քաշ ունեցող երեխային նշանակվում է 4 մգ մորֆին՝ յուրաքանչյուր չորս ժամը մեկ: Եթե ցավը չի մեղմվում, ապա առաջին ընդունումից մեկ ժամ անց կարելի է նշանակել ևս 2 մգ, իսկ հաջորդ ընդունման ժամանակ տալ 6 մգ, ապա շարունակել կանոնավոր կերպով յուրաքանչյուր չորս ժամը մեկ:

Երկարատև ազդեցության մորֆինի ցանկացած նշանակում պետք է ուղեկցվի անհապաղ ազդեցության մորֆինի միջանկյալ դեղաչափերով, որոնք կիրառվում են երկու չափաբաժինների միջև ցավի առկայության դեպքում: Միջանկյալ չափաբաժինները երկարատև ազդեցության մորֆինի չափաբաժնի 1/10-ն են: Տավի դեպքում երկու միջանկյալ չափաբաժինների միջև նվազագույն ընդմիջումը վաթսուս րոպե է:

Դեղաչափի գերազանցման նշաններ. առաջին նշանը չափից ավելի քնկոտությունն է: Այն հարկավոր է համակարգված կերպով որոնել՝ կիրառելով սեղացիայի սանդղակը: Ննչառության ընկճումը (աղյուսակ) ի հայտ է գալիս չափա-տորոշված զգալի սեղացիայից հետո: Բիբերի նեղացումը (միոզ) մորֆինով հագեցման նշան է, այլ ոչ թե դեղաչափի գերազանցման:

Անցանկալի ազդեցությունները. բազմամեթոդ ցավազրկումը հնարավորություն է տալիս նվազեցնելու մորֆինի գործածությունը:

Նախըստի շարունակական կաթիլային ներարկումը (0,25 մկգ/կգ/ժ.) հնարավոր է դարձնում անցանկալի հետևանքների նվազեցումը՝ առանց ցավամոքիչ ազդեցության փոփոխության: Փորկապությունը դառնում է մշտական մորֆինով քառասունութամյա բուժումից հետո. այն պետք է կանխարգելի՝ կանոնավոր կերպով լուծողական միջոցներ կիրառելով: Սրտխառնոցն ու փսխումը կարելի է բուժել օն-դանսետրոնի կամ դրոպերիդոլի միջոցով: Սուր միզակա-պության դեպքերում կարելի է ներարկել Նալոքսոնի բոլորու-ներ՝ 0,5-1 մկգ/կգ՝ յուրաքանչյուր հինգ րոպեի մեկ, քանի դեռ միզարձակելու կարողությունը չի վերականգնվել: Միզա-պարկում կաթետերի տեղադրումը պետք է իրականացվի (թթվածին-ազոտի ենթօքսիդ հավասարամուլ խառնուրդի ներքո) միայն այն դեպքում, եթե Նալոքսոնն անարդյունա-վետ է: Մաշկի քորի դեպքում հանգստացնող ազդեցությամբ հակահիստամինային դեղամիջոցները կարող են ուժեղաց-նել մորֆինի թմրեցնող ազդեցությունը. անհրաժեշտ է նա-խապատվությունը տալ Նալոքսոնին՝ որպես առաջին շար-քի դեղամիջոց:

Այլ միջոցներ

Ներքին ընդունման քաղցր լուծույթներ

Ներքին ընդունման քաղցր լուծույթներն արդյունավետ են մինչև 4 ամսական տարիքը՝ երակային կամ մազանոթային պունկցիայի տիպի ինվազիվ գործողությունների պատճա-ռած ցավը նվազեցնելու համար: Հարկավոր է կիրառել սախա-րոզայի 24 %-անոց կամ գլյուկոզայի 30 %-անոց լուծույթներ:

Խորհուրդ տրվող չափաբաժիններն են՝

- 0,012-0,02 գ (0,05-0,5 մլ 24 %-անոց լուծույթ) վաղածինների դեպքում.

- 0,24-0,50 գ ժամկետում ծնված նորածինների համար:

Գործնականում ցուցվում է 1-2 մլ 30%-անոց գլյուկոզ:

Քաղցր լուծույթների և ծծելու միասնական (սիներգետի-կական) ազդեցությունն ապացուցված է, և դա արդարաց-նում է դրանց համակցումը: Օպտիմալ ցավազրկում ստա-նալու համար հարկավոր է քաղցր լուծույթը ծծել սկսելու և ցավոտ գործողության միջև երկու րոպե ժամանակահատ-ված թողնել: Քաղցր լուծույթով ցավազրկման տևողությու-նը 5-7 րոպե է: Խորհուրդ է տրվում ցավոտ գործողության ամբողջ ընթացքում ապահովել ծծելու գործընթացը:

Անհրաժեշտության դեպքում քաղցր լուծույթը կարելի է կրկին կիրառել: Երեխան ժամանակի ընթացքում դրանից չի հոգնում:

Քաղցր լուծույթի արդյունավետ այլընտրանքը կրծքով կերակրելն է:

Տեղային անզգայացնող միջոցներ

Լիդոկաին-պրիլոկաին խառնուրդի (Էմվա) տեղային կիրառումը հերմետիկորեն փակ վիրակապի տակ (առնվազն վաթսուն րոպե) արդյունավետ ցավազրկում է ապահովում մաշկը ծակելիս կամ կտրվածք անելիս ժամանակ (արյան նմուշառում, գոտկային պունկցիա և այլն):

Թթվածնի և ազոտի ենթօքսիդի հավասարամոլ խառնուրդ

Թթվածնի և ազոտի ենթօքսիդի հավասարամոլ խառնուրդն (ԹԱԵՅԻ) անզույն, անհոտ գազ է բաղկացած 50% թթվածնից և 50% ազոտի ենթօքսիդից: Ազդում է ինհալացիայով: Այս խառնուրդը հանգստացնող ազդեցություն ունի և ապահովում է մակերեսային ցավազրկում: Երեխաների դեպքում այս միջոցն է տալուսային և ցավոտ գործողությունների և խնամքի ժամանակ, քանի որ օժտված է մի շարք ինքնատիպ բնութագրերով՝ գործողության արագություն և դարձելիություն, ցավազրկող ու հանգստացնող ազդեցություն, օգուտ/վտանգ նպաստավոր հարաբերակցություն:

Խառնուրդի հիմնական կիրառություններն են.

- մաշկի ծակում և կտրում նախատեսող ցանկացած գործողություն (համակցված տեղային անզգայացմամբ), կաթիլային ներարկում, երակային պունկցիա, գոտկային պունկցիա, ոսկրածուծի նմուշառում, ներհոդային ներարկում, միզապարկի կաթետերացում, ատամնաբուժական օգնություն, փոքրածավալ և ոչ խոր այրվածքի վիրակապում.
- ստամոքսային սնուցման խողովակի տեղադրում, բրոնխային և մարսողական համակարգի էնդոսկոպիա, երկկամների, կարդի, մկանների բիոպսիա:

Նախապատվությունը պետք է տալ ինքնակառավարմանը: Դիմակը կարող է մեծ անհարմարավետության պատճառով հարկավոր է խուսափել ուժի կիրառումից:

Խառնուրդը ներշնչելը պետք է պարտադիր տևի առնվազն երեք րոպե՝ առանց դիմակի և դեմքի միջև որևէ արտահոսքի: Գործողության ժամանակ խորհուրդ է տրվում խոսելով ուղղորդել երեխային: Բուժառուն պետք է լինի մշտական հսկողության տակ: Բուժառուի նախապատրաստումը շատ կարևոր նշանակություն ունի. անհրաժեշտ է բացատրել խառնուրդի ազդեցությունն ու գործողության ընթացակարգը:

Անցանկալի ազդեցությունները սովորաբար դարձելի են՝ բուժումը դադարեցնելուց հետո մի քանի րոպեի ընթացքում, իսկ սրտխառնոցն ու փսխումը կլինիկական հետևանքներ չունեն (կոկորդային ռեֆլեքսներ չեն ճնշվում), երբեմն դիտարկվում է ավելի խոր սեղացիա:

Խառնուրդի կիրառությունը հակացուցված է հետևյալ դեպքերում՝

- ներզանգային գերճնում, գանգուղեղային չիտազոտված վնասվածք.
- բուժառուի հետ համագործակցությանը խոչընդոտող՝ գիտակցության ցանկացած խանգարում.
- այնևմոթորաքս, էմֆիզեմայի բշտեր, պատահար ջրասուզվելիս.
- որովայնի փքվածություն զազերի պատճառով, որովայնային անանցանելիություն.
- մաքուր թթվածնով օդափոխության կարիք ունեցող բուժառուներ.
- դեմքի վնասվածք դիմակի տեղադրման տարածքում:

Նեյրոպարիկ ցավեր

Երեխաների համար որպես առաջին շարքի դեղամիջոց խորհուրդ է տրվում կիրառել կամ գաբապենտին (10-30 մգ/կգ՝ երեք անգամ), կամ ամիտրիպտիլին (0,3-1 մգ/կգ/օր՝ մեկ անգամ՝ երեկոյան), նաև ձեռքի տակ ունենալ ափիոնային դեղամիջոցներ՝ խառը ցավերի դեպքերի համար: Առաջին շարքի վերոնշյալ դեղամիջոցի ընտրությունը հիմնված է դրա արդյունավետության, նաև՝ անցանկալի ազդեցությունների և բուժառուի մոտ առկա ուղեկցող հիվանդությունների հետ հնարավոր փոխազդեցության վրա (անհանգստություն, ընկճախտ, քնի խանգարումներ):

Որպես կանոն՝ առաջին շարքի բուժումը միաբուժումն է:

Դեղաչափը պետք է ավելացնել խիստ աստիճանաբար՝ ելնելով արդյունավետությունից և տանելիությունից: Նախքան տվյալ միջոցի ձախողման մասին խոսելը, խորհուրդ է տրվում կիրառել առավելագույն տանելի չափաբաժինները, այնուհետև շարունակել մի քանի ամիս (ընդհանուր առմամբ՝ նվազագույնը 6) մինչև աստիճանաբար նվազեցնելը՝ անհրաժեշտության դեպքում պահպանելով նվազագույն արդյունավետ չափաբաժինը:

Լիակատար ձախողման դեպքում խելամիտ կլինի կիրառել այլ դասի դեղամիջոց, մասնակի ձախողման դեպքում համակցել մեկ այլ դասի դեղամիջոցի հետ:

Կլոնազեպամը խորհուրդ չի տրվում արդյունավետության ապացույցների բացակայության պատճառով: Սակայն այն դեռ կիրառվում է ցավի «բռնկումների» դեպքում:

ԱՎԵԼԻՆ ԻՄԱՆԱԼՈՒ ՀԱՄԱՐ

- ▶ Afssaps. Գործնական խորհուրդներ. երեխաների սուր և քրոնիկական ցավի դեղորայքային վարումը, հունիս 2009 թ.
- ▶ SFAR. Երեխայի ցավ, 2007 թ.
- ▶ www.pediatdol.org

Նկարչի և ճարտարագետի աշխատանքներին զուգահեռ՝ Լեոնարդո դա Վինչին կյանքի երեսուն տարիները նվիրել է մարդու մարմնի, նրա անատոմիայի և ֆիզիոլոգիայի ուսումնասիրությանը: Բազմաթիվ երկեր ու գծանկարներ դրա վկայությունն են, թեև մինչև XIX դարի ավարտը դրանք «մոռացության» էին մատնված: Զլո Լյուսե դոյակում (որտեղ նա կնքել է իր մահկանացուն) բացված ժամանակավոր ցուցադրությունը նվիրված է հանճարեղ իտալացու գործունեության այս ոլորտին:

ԼԵՈՆԱՐԴՈ ԴԱ ՎԻՆՉԻ. ԺԱՄԱՆԱԿԻՑ ԴՈՒՐՍ ՏԵՍԱՆՈՂ ԿԱԶՄԱԲԱՆԸ

Ժողովեա ծնկերի
La Revue du
Praticien-ի
գլխավոր
խմբագիր

Լեոնարդո դա Վինչին (1452-1519)՝ որպես անատոմիական հետազոտությունների իրականացման նախակարապետ, մարդու մարմինը պատկերել է բոլոր կողմերից և գիտական ճշգրտությամբ ուսումնասիրել դրա մեխանիկան: Միավորելով ճարտարագետի հմտությունները և գրաֆիկ-գեղանկարչի տաղանդը՝ նա փորձել է վեր հանել մարդու մարմնի գաղտնիքները:

Երեսունի հասնող դիահատումներ

Ծերտ առ շերտ դիահատումների շնորհիվ Լեոնարդո դա Վինչին սկիզբ դրեց անատոմիայի մասին նոր պատկերացման: Այսպես, նա մեկ առ մեկ պատկերել է մարդու ձեռքի և ոտնաթաթի կազմվածքի տասը շերտ՝ սկսած մաշկից մինչև կմախք: Նա գյուտարարն է դիահատման նախադեպը չունեցող մեթոդի, որն իրականացվում է ոչ միայն արտաքինից դեպի ոսկրեր գնացող հաջորդական շերտատմամբ, այլև հատույթներով (ինչպես համակարգչային շերտագրության պարագայում) և ծավալային պատկեր պահանջող շերտահատումներով (ինչպես մագնիսա-ռեզոնանսային շերտագրությունում): Տարբեր դիտանկյունները, որոնք հնարավորություն են տալիս ըմբռնելու անատոմիայի բոլոր կողմերը, հիշեցնում են մերօրյա բժշկական 3D պատկերային հետազոտության սկզբունքները: Եվ սա՛ հինգ դար առաջ:

Նկարիչը որսացել է յուրաքանչյուր մանրամաս և դրանց հիման վրա ստեղծել ավելի քան երկու հարյուր անատոմիական սխեմաներ, որոնք մեկնաբանել ու ծանոթագրել է իրեն բնորոշ շրջագրով: Գիտելիքների այս հսկայական ծավալը ձեռք բերելու համար 1487-1516 թթ. ժամանակահատվածում նկարիչը սափրիչ-վիրաբույժների, բժիշկների, արվեստագետների հետ համատեղ ֆլորենցիայի, Պավիայի կամ Յոնոնի հիվանդանոցներում ձեռնարկել է մոտ երեսուն դիահատում:

Ի տարբերություն Անդրեաս Վեզալիուսի, որի «De humana corporis fabrica» աշխատությունը հրատարակվել է 1543 թ., Լեոնարդո դա Վինչին անատոմիային նվիրված իր աշխատությունը չի հրատարակել: Նրա՝ աշխարհով մեկ ցրված և երկար ժամանակ մոռացության մատնված գծանկարները «կրկին հայտնաբերվել են» XIX դարի վերջին, և դրանց մեծ մասը ներկայումս պահվում է Վինժոուրմ՝ Անգլիայի Թագավորական հավաքածուում:

Գիտական անատոմիայի հայրը

Այսպիսով, կարելի է ասել, որ Լեոնարդո դա Վինչին առաջինն է ճշգրտորեն և մանրամասնորեն պատկերել ողնաշարը և դրա քանաչորս ողերից յուրաքանչյուրը՝ գրեթե հար և նման պատկերային ախտորոշման ներկայիս մեթոդներով ստացված պատկերներին: Կատարյալ ըմբռնման նպատակով նա նախ այդ ոսկրերը ներկայացնում է իրենց միասնության մեջ, այնուհետև՝ միմյանցից անջատ, և վերջապես՝ դրանց տեսքը վերևից ու ներքևից նայելիս:

Զցանկանալով տարանջատել օրգան-համակարգերի նկարագրությունը և դրանց գործառնության նշանակությունը՝ Լեոնարդո դա Վինչին նաև դիտարկում է «մարմնի մեխանիկան»: ճարտարագետի տաղանդը նրան հնարավորություն է տալիս համեմատելու պարանոցի ջլերը կայմապարանների հետ, ուսի ջլերը՝ պարանների, մատների հողերը՝ ճախրանվակի, թևի և երկգլուխ մկանի գործունեությունը՝ լծակի հետ և այլն: Դիահատման նկատմամբ նրա հետաքրքրությունը կոչված է հագուրդ տալու օրգանի գործառնությամբ և շարժումը հասկանալու նրա ծարավին: Դա Վինչին փորձում է հասկանալ իր դիտարկումների և նախորդների նկարագրությունների միջև եղած տարբերությունները, ուստի ուսումնասիրում է տղամարդու միզուղիների կամ սրտի ֆիզիոլոգիան, փորձեր կատարում միզատար համակարգում հոսքերը բացահայտելու ուղղությամբ, մոդելավորում արյան շրջանառությունն ու սրտի փականները և այլն:

Գիտության և արվեստի միաձուլումը

Լեոնարդո դա Վինչին անատոմիայի բնագավառի իր խոր գիտելիքներն ի սպաս է դրել գեղանկարչությանը: Դրա կատարյալ դրսևորումն է «Խորհրդավոր ընթրիք»-ը (Միլան, 1495-1498 թթ.): Պատկերման ճշգրտության շնորհիվ նկարիչը հասնում է Դիսուսի հետ վերջին ճաշկերույթի ընթացքում առաջյալների խոր ապրումների հաղորդմանը: Այս ստեղծագործությունն անատոմիական ճշգրտության առումով խորհրդանշական է դա Վինչիի կտավների շարքում: Թվում է, թե յուրաքանչյուրի շարժման մեջ ժամանակը կանգ է առել՝ կերպարներին անշարժացնելով այն պահին, երբ բացահայտվում է Քրիստոսի հանդեպ դավաճանությունը (պատկեր):



Պատկեր. «Լեոնարդո դա Վինչին և անատոմիան. կյանքի մեխանիկա» ցուցահանդեսում «Խորհրդավոր ընթրիք» կտավի կերպարների շարժումները (Ա) բացատրել և վերլուծել է Բժշկական տեղեկատվության մշակման լաբորատորիան (LaTIM)՝ 3D ձևաչափով ներկայացնելով նրանց կմախքները (Բ), ինչն ավելի ակններև է դարձնում կտավի ամբողջ կառուցվածքը և կերպարներից յուրաքանչյուրի դիրքն ու շարժումները: «Խորհրդավոր ընթրիք»-ը ոգեշնչել է նաև նկարչուհի Իվանա Գայիչին «Ձեռքերի խոսքը» տարածական հորինվածքը ստեղծելիս (Գ):

Բժշկի հայացքով

Բրեստի համալսարանական հիվանդանոցի վիրաբույժ Դոմինիկ Լը Նենը Տուրի համալսարանի արդի պատմության դասախոս Պասկալ Բրիոի հետ «Լեոնարդո դա Վինչին և անատոմիան. կյանքի մեխանիկա» ցուցահանդեսի պատասխանատուներն են:

«Որպես բժիշկ և, հատկապես, վիրաբույժ, համարում եմ, որ, բացի Լեոնարդո դա Վինչիի գծանկարների գեղարվեստական բարձր արժեքից, հարկավոր է դիտարկել դրանց համապատասխանությունն այն ամենին, ինչ մենք գիտենք ներկայումս անատոմիայի մասին բժշկության մեջ կիրառվող պատկերային ախտորոշման շնորհիվ: Դրանք երկու հիմնական նորամուծություններ են բացահայտում՝ տարբեր հարթություններով հատումների վերաբերյալ նկարչի դիտարկումների ֆիզիոլոգիական ճշգրտություն՝ համադրված փորձով ձեռք բերված ստուգիչ տվյալների հետ, և քանսչելի, ճշգրիտ ու մանրամասն գծանկարներ: Այնուամենայնիվ, նկարներում մի քանի անճշտություն է սպրդել, քանի որ թեև դա Վինչին այդ նկարները հիմնականում արել է տեղում՝ օգնականների իրականացրած դիախորձման ընթացքում, ըստ երևույթին, երբեմն նաև նկարել է հիշողությամբ: Եթե, իհարկե, դրանով չի ցանկացել ինչ-որ բան հաղորդել, օրինակ՝ գանգի հատույթի պարագայում, որ մենք փորձեցինք վերարտադրել Բրեստի լաբորատորիայում և պարզեցինք, որ հեռանկարը սխալ է: Չամարձակվում եմ ենթադրել, որ դրանով նկարիչն այն ժամանակ ընդունված՝ «աչքերը հոգու հայելին են» հավատալիքի մասին ակնարկ է ուղարկում մեզ»:

Լեոնարդո դա Վինչին գիտնականի, արվեստագետի և ճարտարագետի փայլուն եռամիասնությունն է:

Նրա բացառիկ ստեղծագործություններն անցել են դարերի փորձության միջով և ուշագրավ տեսանկյունից են լույս սփռում անատոմիական գիտելիքների վրա, որոնք նա ձեռք է բերել տաղանդի և իր որդեգրած «Ostinato rigore» («Չամառ ջանասիրություն») Նշանաբանին հավատարիմ մնալու շնորհիվ:



Santé Arménie

Բժշկել, կրթել և կառուցել Հայաստանում

la revue du praticien

ÉDITION ARMÉNIENNE / ՀԱՅԵՐԵՆ ՀՐԱՏԱՐԱԿՈՒԹՅՈՒՆ



ԲԺՇԿԵԼ,
ԿՐԹԵԼ և ԿԱՌՈՒԳԵԼ
ՀԱՅԱՍՏՊԱՆՈՒՄ

